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 11, № 1, 2019

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 Климко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Козлов С.С.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

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

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Executive secretary
M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board
M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. 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 Kovelenov 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. (Kazashstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Briko N.I. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)
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)
M.D. 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)
M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS, Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.
Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.
Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнал www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru
Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516
Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

16+

СОДЕРЖАНИЕ

Юбилей

Патриарху отечественной медицины академику РАН Валентину Ивановичу Покровскому — 90 лет 5

Передовая статья

Брико Н.И., Глушкова Е.В., Какорина Е.П., Никитин Н.В.
Стрептококковая (группы А) инфекция в России: состояние проблемы и тенденции развития 7

Оригинальное исследование

Нестерова Ю.В., Медкова А.Ю., Бабаченко И.В., Семин Е.Г., Калисникова Е.Л., Синяшина Л.Н., Каратаев Г.И.
Клинико-диагностическое значение генетических маркеров Bordetella pertussis у контактных лиц в семейных очагах 17

Новак К.Е., Дьячков А.Г., Эсауленко Е.В.
Эпидемиологические особенности и эволюция клиники брюшного тифа в Санкт-Петербурге.....25

Кравченко А.В., Сизова Н.В., Минаева С.В., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Ефремова О.С., Гусев Д.А., Овсянникова Е.В.
Результаты исследования эффективности и безопасности нового отечественного препарата 6НР в составе схемы антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией 33

Pypa L.V., Svistilnik R.V., Lysytsia Yu.N., Romanchuk K.Yu., Odarchuk I.V.
Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis in children of Khmelnitskyi region (Podilskyi region, Ukraine): fourteen-year epidemiological observation.....41

Латыпов А.Б., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г.
ВИЧ-инфекция среди беременных женщин в Республике Башкортостан.....46

Ренев В.Д., Лиознов Д.А., Леонова О.Н., Некрасова А.В., Антонова Т.В.
Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши 53

Гусев Д.А., Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Мозалева О.Л.
Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге 58

Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П.
Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций.....65

Безроднова С.М., Яценко Н.А., Кравченко О.О., Хурцилава Ш.М.
Эпидемиологическая и клиническая характеристика гриппа у детей в Ставропольском крае в период эпидемических подъемов 2015—2016 и 2016—2017 годов.....71

CONTENTS

Anniversary

The Patriarch of Domestic medicine, academician of the Russian Academy of Sciencies Valentin Ivanovich Pokrovsky is 90 years old 5

Editorial

Briko N.I., Glushkova E.V., Kakorina E.P., Nikitin N.V.
Streptococcal (group A) infection in Russia: state of the problem and development trends 7

Original Research

Nesterova Yu.V., Medkova A.Yu., Babachenko I.V., Semin E.G., Kalisnikova E.L., Sinyashina L.N., Karataev G.I.
Clinical-diagnostic value of Bordetella pertussis genetic markers in contact persons in familial foci 17

Novak K.E., Dyachkov A.G., Esaulenko E.V.
Epidemiological features and evolution of clinical presentation of typhoid fever in Saint-Petersburg 25

Kravchenko A.V., Sizova N.V., Minaeva S.V., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Efremova O.S., Gusev D.A., Ovsyannikova E.V.
The results of the efficacy and safety of the new russian drug 6HP in the antiretroviral therapy regimens of HIV-infected patients 33

Пыпа Л.В., Свистильник Р.В., Лисица Ю.Н., Романчук К.Ю., Одарчук И.В.
Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей Хмельницкой области (Подольский регион, Украина): четырнадцатилетнее эпидемиологическое наблюдение.....41

Latypov A.B., Valishin D.A., Yapparov R.G.
HIV infection among pregnant women in the Republic of Bashkortostan 46

Renev V.D., Lioznov D.A., Leonova O.N., Nekrasova A.V., Antonova T.V.
Clinical and laboratory characteristics HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma 53

Gusev D.A., Samarina A.V., Yastrebova E.B., Mozaleva O.L.
Current state of prevention of mother-to-child HIV transmission in Saint-Petersburg 58

Aslanov B.I., Lubimova A.V., Zueva L.P.
Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks 65

Bezrodnova S.M., Yatsenko N.A., Kravchenko O.O., Khurtsilava Sh.M.
Epidemiological and clinical features of influenza in children in the Stavropol territory in the epidemic period of 2015—2016 and 2016—2017 years 71

Бронштейн А.М., Козлов С.С., Малышев Н.А., Бурова С.В., Максимова М.С., Федянина Л.В., Давыдова И.В.
Завозной острый описторхоз в Москве: проблемы клинической и лабораторной диагностики и профилактики.....76

Михеева И.В., Фомкина Н.Н., Михеева М.А.
Современная эпидемиологическая и экономическая характеристика коклюша в Москве 84

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Даниленко Д.М., Лиознов Д.А., Карпова Л.С., Харит С.М., Микитенко Е.В., Усков А.Н., Колбин А.С., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В.
Вакцинации против гриппа детей дошкольного возраста в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты применения квадривалентной вакцины 92

Клинический случай

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Любин С.А., Хаертынова А.Х.
Гемофагоцитарный синдром у ребенка с сепсисом, вызванным *Serratia proteamaculans* 98

Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Иоффе М.Я., Раздьяконова И.В., Лазарева И.В., Ермоленко К.Д.
Существует ли проблема этиотропной терапии инвазивных диарей (клинический случай)? 104

Хроника 113

Правила для авторов 115

Bronshtejn A.M., Kozlov S.S., Malyshev N.A., Burova S.V., Maksimova M.S., Fedyanina L.V., Davydova I.V.
Acute infection of Opisthorchis felineus in Moscow: cases from delivered fish and cases in tourists travelled to endemic regions in Russia.....76

Mikheeva I.V., Fomkina N.N., Mikheeva M.A.
Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow 84

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Danilenko D.M., Lioznov D.A., Karpova L.S., Kharit S.M., Mikitenko E.V., Uskov A.N., Kolbin A.S., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V.
Influenza vaccination of children of preschool age in the Russian Federation: cost-effectiveness of quadrivalent vaccine 92

Clinical case

Khaertynov Kh.S, Anokhin V.A., Lubin S.A., Khaertynova A.Kh.
Hemophagosytic syndrome in a child with sepsis caused by *Serratia proteamaculans* 98

Bekhtereva M.K., Lobzin Yu.V., Ioffe M.Ya., Razdyakonova I.V., Lazareva I.V., Ermolenko K.D.
Is there a problem of etiotropic therapy of invasive diarrhea (clinical case)? 104

Chronicle.....113

Instruction to autor 115

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-5-6

ПАТРИАРХУ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ АКАДЕМИКУ РАН ВАЛЕНТИНУ ИВАНОВИЧУ ПОКРОВСКОМУ– 90 ЛЕТ

1 апреля 2019 г. исполнилось 90 лет со дня рождения выдающегося ученого и врача в области инфекционных болезней и эпидемиологии академика РАН Валентина Ивановича Покровского.

В.И. Покровский родился 1 апреля 1929 г. в Иваново. В 1946 г. поступил в Первый Московский государственный медицинский институт имени И.М. Сеченова. После окончания клинической ординатуры и защиты кандидатской диссертации В.И. Покровский некоторое время работал в качестве ассистента, а затем доцента кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского института имени И.М. Сеченова. Талант педагога особо проявился в то время, когда в Московском стоматологическом институте В.И. Покровский возглавил курс, а затем в 1970 г. — кафедру инфекционных болезней с эпидемиологией. В это время им выпускается целый ряд учебных пособий и методических разработок, учебник, выдержавший 6 изданий, а также руководство по инфекционной патологии. По инициативе В.И. Покровского при Московской государственной медицинской академии имени И.М. Сеченова создан факультет подготовки научных и педагогических кадров, который на конкурсных условиях формируется из наиболее подготовленных и талантливых студентов. В.И. Покровский остается постоянным куратором этого факультета.

В 1968 г. В.И. Покровский назначен заместителем директора, а с 1971 г. — директором Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР. Под его руководством институт стал одним из ведущих научно-исследовательских учреждений страны и приобрел международный авторитет. Институт проводит исследования как в стационарах, так и в экспедиционных поездках, сотрудники решают широкий круг проблем междисциплинарного значения, разрабатывают теоретические основы эпидемиологии, внедряют в практику новые методы вакцинопрофилактики, что ведет к значительному снижению уровня заболеваемости некоторыми инфекциями. По инициативе В.И. Покровского в институте создан клинический отдел, который со временем стал центром научных исследований в области инфекционной патологии.

В.И. Покровский является крупнейшим организатором медицинской науки. Эта сторона его деятельности тесно связана с его глубоким знанием состояния практического здравоохранения и передовых запросов современной науки. Особенно наглядно эти качества проявились в период с 1987 г., когда он был избран президентом АМН

СССР, а затем и первым президентом РАМН. В этот период определены приоритетные направления развития медицинской науки, РАМН укреплена за счет пополнения ее рядов молодыми перспективными исследователями. Создание новых региональных центров РАМН в районах Крайнего Севера, южных районах страны и Сибири позволило сделать более результативным руководство научными исследованиями, а также приблизить их к условиям конкретных регионов.

В.И. Покровский соединил в себе талант клинициста-инфекциониста, эпидемиолога, научного исследователя и педагога, организатора здравоохранения и медицинской науки. Как инфекциониста его в первую очередь интересуют те проблемы, которые были менее изучены, но вместе с тем представляют наибольшую актуальность для практического здравоохранения. Еще будучи клиническим ординатором кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского института имени И.М. Сеченова, он разрабатывал методы клинико-лабораторной диагностики и лечения антибиотиками больных тифо-паратифозными заболеваниями, что 1950-е гг. нашего столетия представляло большую практическую значимость в борьбе с этой широко распространенной инфекцией.

Особое место в деятельности ученого занимают исследования менингококковой инфекции и гнойных менингитов бактериальной этиологии. Исследования, выполненные Валентином Ивановичем, сыграли решающую роль в диагностике различных клинических форм болезни и лечении во время разразившейся в конце 1960-х — начале 1970-х гг. грозной эпидемии. В.И. Покровский предложил отказаться от эндолюмбального метода введения лекарственных препаратов для лечения бактериальных менингитов, для чего доказал возможность создания в спинномозговой жидкости бактерицидных концентраций пенициллина путем рационального введения препарата внутримышечно или внутривенно. Результаты оказались блестящими: улучшился терапевтический эффект, сократилась продолжительность лечения, снизилось количество осложнений.

В дальнейшем В.И. Покровский и его ученики уделяли особое внимание изучению молекулярных основ патогенеза острых кишечных инфекций, в результате их исследований разработаны и продолжают совершенствоваться новые подходы к методам лечения больных. За разработку и практическое освоение комплекса лечебных мероприятий при холере и других острых кишечных инфекциях В.И. Покровскому с соавторами была присуждена премия Правительства Российской Федерации (1996).

Особое значение имеет вклад, который внес В.И. Покровский в изучение ранее неизвестных заболеваний: ротавирусной инфекции, микоплазменной пневмонии, легионеллеза, пневмоцистоза. За разработку и внедрение в практику методов специфической диагностики и лечения этих малоизученных инфекций В.И. Покровскому и группе сотрудников присуждена Государственная премия Российской Федерации (1997).

С возникновением проблемы ВИЧ-инфекции В.И. Покровский организует службу диагностики и профилактики ВИЧ-инфекции. Им диагностированы первые случаи заболевания в стране. Благодаря организаторскому таланту В.И. Покровского создана сеть достаточно хорошо оснащенных лабораторий по выявлению больных, налажен учет больных, разработаны противоэпидемические мероприятия, высказаны научно обоснованные предположения о возможности распространения ВИЧ-инфекции в России.

Под руководством В.И. Покровского проводится разработка таких проблем, как внутрибольничные инфекции. Создана и утверждена Минздравом РФ концепция профилактики внутрибольничных инфекций, являющаяся программным документом действий для врачей-практиков и научных работников на ближайшее десятилетие.

Продолжает успешно развиваться научная школа академика В.И. Покровского. Под его руководством выполнено более 70 докторских и 140 кандидатских диссертаций, опубликовано более 600 научных работ. Ученики В.И. Покровского в настоящее время возглавляют крупные научные центры и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии в России и странах СНГ.

В.И. Покровский постоянно работает над обобщением своего опыта. Им (в соавторстве) написаны учебник «Инфекционные болезни и эпидемиология» (2003) для студентов медицинских вузов, учебник с аналогичным названием для студентов факультетов высшего сестринского образования и медицинских училищ и колледжей (2003). Валентин Иванович был также редактором учебника для вузов «Медицинская микробиология» (2001) и ряда руководств по инфекционным болезням и эпидемиологии, вышедших ранее.

Обширна общественная деятельность В.И. Покровского. Он является членом Совета при Президенте Российской Федерации по науке и высоким технологиям, членом Правительственной комиссии по научно-инновационной политике, членом Правительственной комиссии по охране здоровья граждан, членом научного совета при Совете безопасности РФ, членом Президиума ВАК Минобразования РФ, членом коллегии Минздрава России, экспертом ВОЗ, председателем Национального научного общества инфекционистов, членом редколлегии журналов «Терапевтический архив», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии», а также создателем и главным редактором журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни».

В.И. Покровский — талантливый руководитель, умеющий быстро оценить любую проблему и принять адекватное решение как по научным и учебно-методическим вопросам, так и по организации учебного процесса. Валентина Ивановича считают своим учителем не только подготовленные под его руководством диссертанты, но и все те, кому посчастливилось работать вместе с ним. Огромное личное обаяние, богатый жизненный опыт, мудрость, большая душевная теплота, простота и доступность в общении притягивают к нему людей.

Дорогой Валентин Иванович,
редакционная коллегия «Журнала инфектологии» искренне поздравляет Вас с замечательным юбилеем и желает Вам здоровья, долголетия, творческих успехов и удачи во всех Ваших благих начинаниях!

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-7-16

СТРЕПТОКОККОВАЯ (ГРУППЫ А) ИНФЕКЦИЯ В РОССИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ

Н.И. Брико [1], Е.В. Глушкова [1], Е.П. Какорина [2], Н.В. Никитин [1]

[1] *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

[2] *Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия*

Streptococcal (group A) infection in Russia: state of the problem and development trends

N.I. Briko [1], E.V. Glushkova [1], E.P. Kakorina [2], N.V. Nikitin [1]

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

[2] National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценить современную ситуацию по стрептококковой (группы А) инфекции в России, изучить молекулярно-биологические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам культур стрептококка группы А, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей.

Материалы и методы. Описательное исследование проведено на основании данных официальной статистической отчетности. 97 культур стрептококка группы А, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей, были исследованы на принадлежность к emm-типам, наличие генов бактериофаговых токсинов и интеграз с помощью ПЦР и секвенирования. Из них 91 штамм был исследован на чувствительность к антибиотикам методом микроразведений.

Результаты. В целом за 2009—2017 гг. в России, по данным официальной регистрации, было выявлено около 2,8 млн случаев заболеваний, непосредственно связанных со стрептококком группы А, из которых 563 тысячи были выявлены впервые. Заболеваемость скарлатиной в России за исследуемый период снижалась (31,5 на 100 тысяч населения). За 2009—2017 гг. отмечается некоторое увеличение заболеваемости ревматической лихорадкой и ревматическими болезнями сердца при снижении распространенности. Смертность, связанная с ревматической лихорадкой и ревматическими болезнями сердца, также снижается (ежегодно в среднем умирает 2,6 тысячи человек).

Из 97 выделенных культур стрептококков группы А 33 были связаны с инвазивной инфекцией. Всего установлено 33 различных emm-типа возбудителя. Ген speB был выявлен у всех культур. Гены остальных исследуемых токсинов (speA, speC) встречались у ряда штаммов. Корреляции между наличием генов бактериофаговых токсинов

Abstract

Aim. To assess the current situation on streptococcal (group A) infection in Russia, to study the molecular properties and antimicrobial susceptibility of group A streptococcus isolated from patients with soft tissue infection.

Materials and methods. We performed a descriptive epidemiological study using official statistics. A total of 97 cases of soft tissue infection caused by group A streptococci were investigated for emm-types, the presence of genes of bacteriophage toxins and integrases by PCR and sequencing. We tested 91 strains for antimicrobial susceptibility by the microdilution methods.

Results. From 2009 through 2017, 2.8 million cases (563 thousand primary cases) of group A streptococcal disease were reported. There was a decrease in the incidence of scarlet fever in Russia (31.5 per 100 000 population). In 2009—2017 the incidence of rheumatic fever and rheumatic heart diseases increase slightly but the prevalence of this forms group A streptococcal disease are decrease. Annually 2600 people die from the rheumatic fever and rheumatic heart diseases.

Of the 97 cultures of group A streptococci, 33 were associated with invasive infection. We identified 33 different emm-type. All cultures contained speB gene. Some strains contained speA, and others speC genes. We did not find any correlation between the presence of bacteriophage toxin genes and the invasive properties of streptococci. Tetracycline and macrolides are ineffective in patients with of soft tissue infection

Conclusion. Streptococcal (group A) infection continues to be of significant social and economic importance for Russia. The streptococcus cultures isolated from patients with invasive forms were heterogeneous in molecular and biological properties and remained sensitive to penicillin antibiotics.

и агрессивностью стрептококков обнаружено не было. Использование тетрациклина и макролидов для лечения инфекции мягких тканей неэффективно.

Заключение. Стрептококковая (группы А) инфекция продолжает представлять значительную социальную и экономическую значимость для России. Выделенные от больных с инвазивными формами культуры стрептококка были гетерогенны по молекулярно-биологическим свойствам и сохраняли чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда.

Ключевые слова: *стрептококковая (группы А) инфекция, эпидемиология, чувствительность к антибактериальным препаратам.*

Key words*: streptococcal (group A) infection, epidemiology, antimicrobial susceptibility.*

Введение

В XIX — XX вв. стрептококк группы А (СГА) считался одним из основных патогенов, ответственных за послеродовой сепсис у родильниц и новорожденных. На сегодняшний день с этим возбудителем связывают огромное многообразие заболеваний, перечень которых постоянно расширяется. СГА способен поражать верхние дыхательные пути, кожу, мягкие ткани, а также вызывать тяжелые генерализованные состояния, инфекции с аутоиммунным механизмом развития, поражения нервной системы.

В последние годы в ряде стран, в которых на протяжении многих лет регистрировались спорадические случаи скарлатины, отмечается значительный рост заболеваемости этой формой СГА-инфекции. В Китае в 2011 г. заболеваемость скарлатиной превысила среднемноголетние показатели предшествующего десятилетия в 10 раз [1], в Южной Корее с 2011 г. также наблюдается значительный рост показателей, в Англии в 2015 г. уровень заболеваемости скарлатиной достиг абсолютного максимума за последние 50 лет. В 2017 г. только в районе Ройтлинген (Германия) было зарегистрировано 5 вспышек скарлатины, а среднемноголетний уровень заболеваемости за период 2011 — 2017 гг. составил 561 случай на 100 тыс. населения. При этом увеличилось число осложнений, стали чаще регистрироваться тяжелые формы инфекции [2, 3].

Проведенные в последние годы исследования под эгидой Американской кардиологической ассоциации и Всемирной федерации сердца показали, что острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и хронические ревматические болезни сердца (ХРБС) продолжают оставаться серьезной проблемой для большинства стран мира [4]. По некоторым оценочным данным, на 2010 г. в мире насчитывалось около 34,2 млн случаев ревматических болезней сердца, среди которых 345 тыс. закончились летальным исходом [5]. В США доля смертности от ХРБС в структуре общей смертности составляет около 1,5%, в то время как в слаборазвитых странах этот показатель может достигать 12,5% [6]. В 2013 г. в Индии насчитывалось около 2,5 млн больных ХРБС [7].

Кроме того, СГА ответственен за целый ряд инвазивных форм: некротизирующая инфекция, перитонит, менингит, сепсис, стрептококковый синдром токсического шока (СТШ), которые также широко распространены во всех странах мира. За период 2005 — 2012 гг. в США каждый год регистрировалось 10,6 — 13,4 тыс. случаев инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции (ИСИ). При этом летальность при СТШ и некротическом фасциите составила 38% и 29% соответственно [8]. Высокие показатели заболеваемости ИСИ были отмечены во многих странах Европы и Азии: в Швеции (6,1 на 100 тыс.), Исландии (4,0 на 100 тыс.), Ирландии (0,8 — 2,7 на 100 тыс.), Фиджи (9,9 на 100 тыс.), Новой Зеландии и Северном Квинсленде (7,9 на 100 тыс.), [9, 10].

В России за период 1996 — 2007 гг. скарлатиной переболели 716,2 тыс. человек. Однако анализ заболеваемости показал отсутствие достоверной тенденции к изменению показателей. Эпидемическая ситуация с острой ревматической лихорадкой в России в 1996 — 2007 гг. характеризовалась выраженным снижением показателей заболеваемости. Среднемноголетний показатель составил 3,0 на 100 тыс. ежегодно. Всего за 12 лет в России ОРЛ заболело 52,2 тыс. человек [11].

Цель исследования — оценить современную ситуацию по СГА-инфекции в России, изучить молекулярно-биологические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам культур СГА, выделенных от пациентов с инфекцией мягких тканей.

Материалы и методы

Было выполнено описательное сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование с использованием данных ежегодных форм государственной статистической отчетности: 1) «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (заболеваемости скарлатиной (А38)); 2) «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (заболеваемости и распространенности острой ревматической лихорадкой (I00—I02), хроническими ревматическими болезнями сердца (I05—I09)); 3) статистические справочники «Медико-демографические показатели Российской Федерации» (смертность от ОРЛ и ХРБС); 4) «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (число дней и случаев временной нетрудоспособности). Период исследования составил 2009—2017 гг.

В ходе исследования был проведен анализ уровня и динамики многолетней заболеваемости и распространенности среди различных возрастных групп и всего населения Российской Федерации. Для скарлатины были оценены региональные особенности заболеваемости. Критерий Стьюдента использовался для оценки достоверности различий показателей. Для построения линии тенденции применялось выравнивание методом наименьших квадратов.

Исследование *(in vitro*) было выполнено с мая 2008 г. по март 2011 г. Биологический материал получали в отделении гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 от больных с инфекцией мягких тканей, вызванной СГА.

Кровь засевали на 5% кровяной агар. После учета результатов первичного посева проводили выделение чистой культуры и культивирование ее в бульоне Todd-Hewitt при 37°С на протяжении 18 ч. Для групповой идентификации стрептококков группы А использовался набор «Slidex Strepto-Kit» (bioMerieux, Франция). Выделение ДНК, электрофорез, ПЦР-анализ проводились, как описано в рекомендациях [12].

Установление *emm*-типов СГА было проведено в соответствии с протоколами Центра по контролю и профилактике заболеваний [https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/resources.html#typing-protocol]. Выделение фрагментов ДНК осуществлялось с использованием «Bacterial Genomic DNA Miniprep kit» («Axygen», США). Секвенирование ДНК проводилось на анализаторе «ABI 3130x1» с использованием набора «BigDye v.3.1» (Applied Biosystems) в соответствии с инструкцией. *Emm*-типы СГА определяли путем сравнения полученных последовательностей с данными, опубликованными в *Streptococcus pyogenes emm*-sequence database [https://www2a.cdc.gov/ncidod/biotech/strepblast.asp].

Культуры СГА были исследованы на чувствительность к 12 антибактериальным препаратам, которые широко используются для лечения инфекции мягких тканей: хлорамфеникол, тетрациклин, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, эритромицин, пенициллин, триметоприм, ванкомицин. Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась методом серийных разведений в бульоне Мюллера — Хинтон (BBL, США). Приготовленная бактериальная суспензия при контроле мутности соответствовала стандарту 0,5 по Мак-Фарланду. Микротитровальные планшеты инкубировались при 35°С в течение 18±2 ч в обычной атмосфере. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) считали наименьшую первую концентрацию антибиотика, где не определялся рост бактерий в соответствии с рекомендациями CLSI-2013 SR. Каждая постановка чувствительности проводилась с контролем качества, при котором использовался контрольный штамм *S. pneumonia* ATCC 49619. Результаты определения чувствительности интерпретировались в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v. 4.1.).

Результаты и обсуждение

Ретроспективное исследование

С 2009 по 2017 г. было зарегистрировано 411,5 тыс. случаев скарлатины. Ежегодно в среднем выявляли 45,7 тыс. случаев этой формы СГА-инфекции, из которых 44,9 тыс. — среди детей до 14 лет. Заболеваемость скарлатиной в России за исследуемый период достоверно снижалась ($t = 85,8$; $p<0,05$) со средним темпом прироста (СТП) -7,1% (рис. 1).

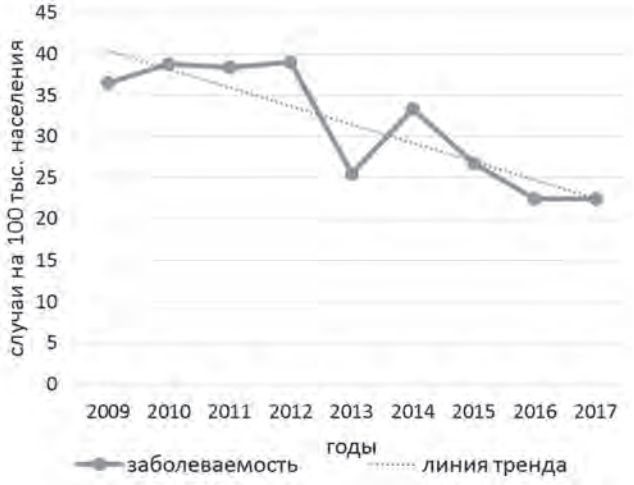

Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной среди всего населения Российской Федерации за период 2009—2017 гг.

Среднемноголетний показатель составил 31,5 на 100 тыс. населения. Во всех возрастных группах анализ заболеваемости скарлатиной в России за 2009 – 2017 гг. продемонстрировал достоверное снижение показателей. Среднемноголетние величины не превышали 195,1 на 100 тыс. населения среди детей до 14 лет, 11,3 на 100 тыс. населения среди подростков 15 – 17 лет и 0,9 на 100 тыс. населения среди взрослых (СТП = -8,8%, -10,2% и -11,7% соответственно). Основную долю среди заболевших составила группа детей до 14 лет (97%).

Улучшение эпидемической ситуации по скарлатине за период 2009 – 2017 гг. отмечалось и во всех федеральных округах Российской Федерации. Наиболее высокие показатели были отмечены в Центральном (36,0 на 100 тыс.), Северо-Западном (44,1 на 100 тыс.), Уральском (47,5 на 100 тыс.) и Приволжском (38,5 на 100 тыс.) округах. В Северо-Кавказском округе за исследуемый период времени среднемноголетний показатель был самым низким и составил 11,8 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ОРЛ в Российской Федерации за исследуемый период времени достоверно ($t = 4,0$; $p<0,05$) растет с СТП = 2,6%. Средний показатель составил 1,9 случая на 100 тыс. населения. Результаты анализа заболеваемости ОРЛ по возрастным группам продемонстрировали, что рост заболеваемости ОРЛ среди всего населения обусловлен ростом показателей в группе взрослых (СТП = 5,8%), удельный вес которых в среднем составил 68%. Снижение показателей заболеваемости ОРЛ отмечалось в группах детей до 14 лет, подростков 15 – 17 лет и взрослых старше трудоспособного возраста. Подростки 15 – 17 лет были группой риска со средним показателем заболеваемости 5,9 на 100 тыс. населения.

За исследуемый период в РФ распространенность ОРЛ отличалась от заболеваемости прямо противоположной достоверной ($t = 50,1$; $p<0,05$) тенденцией к снижению (СТП = -14,1%). Средний показатель составил 2,8 случая на 100 тыс. населения. Во всех возрастных группах также наблюдалось снижение показателей распространенности ОРЛ. Подростки 15 – 17 лет были группой риска (7,9 случая на 100 тыс. населения).

С 2009 по 2017 г. заболеваемость ХРБС в РФ также достоверно ($t = 3,2$; $p<0,05$) растёт (СТП = 1,0%) со средним показателем 9,6 случаев на 100 тыс. населения. Среди возрастных групп рост показателей заболеваемости ХРБС отмечается только в группе взрослых старше трудоспособного возраста, доля которых составила 23%. Показатели заболеваемости в остальных возрастных группах снижаются.

С 2009 по 2017 г. ХРБС были в среднем распространены среди 264 тыс. человек. Распространенность ХРБС достоверно снижается ($t = 20,9$; $p<0,05$) среди всего населения и в каждой возрастной группе (СТП = -1%). Показатель распространенности составил 183,1 случая на 100 тыс. населения.

Разнонаправленные тенденции заболеваемости и распространенности были присущи и эпидемиологическим проявлениям суммарного ревматизма (ОРЛ и ХРБС). Отмечался достоверный рост заболеваемости ревматизмом ($t = 3,0$; $p<0,05$) и снижение распространенности ($t = 28,5$; $p<0,05$) с СТП 1,0% и -1,0% соответственно (рис. 2, 3).

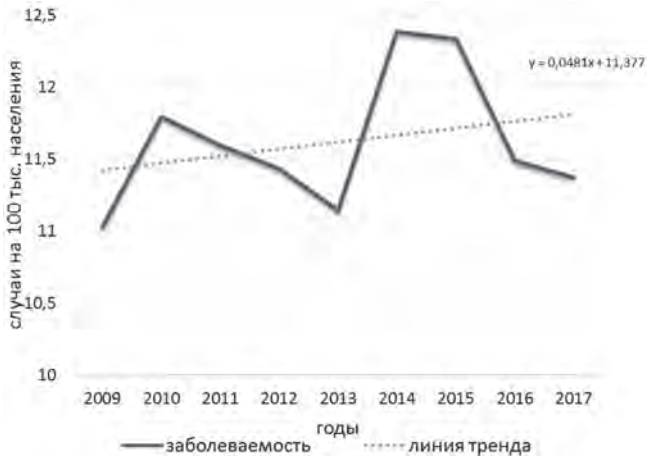

Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС) всего населения в Российской Федерации за период 2009 – 2017 гг.

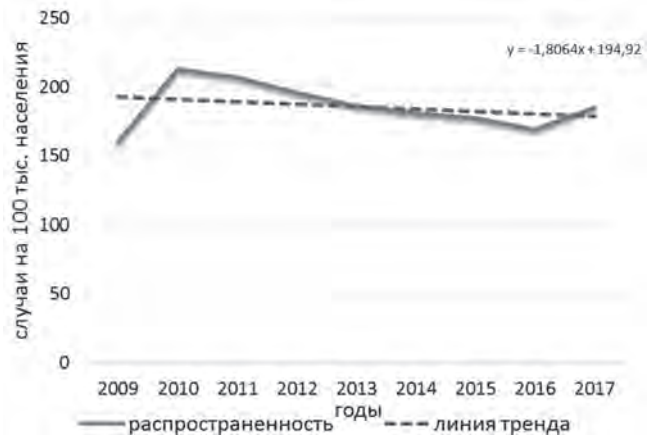

Рис. 3. Многолетняя динамика распространенности суммарного ревматизма (ОРЛ и ХРБС) среди всего населения Российской Федерации за период 2009 – 2017 гг

В целом по стране показатели заболеваемости были в 16 раз меньше показателей распространенности ревматизма (11,6 и 185,9 на 100 тыс. населения соответственно).

Характеристика показателей временной нетрудоспособности, связанной с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС), в Российской Федерации в последние годы характеризуется снижением числа случаев и числа дней временной нетрудоспособности среди работоспособного населения с СТП -6% и -9% соответственно. В среднем трудоспособное население РФ ежегодно пропускало 292 тыс. рабочих дней из-за суммарного ревматизма (всего за 8 лет было пропущено 2,3 млн рабочих дней). Длительность одного случая болезни в среднем составила 19 дней.

На территории Российской Федерации за период 2009—2017 гг. было официально зарегистрировано 23,4 тыс. случаев смерти, связанной с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС). С 2010 г. смертность от ревматизма достоверно снижается ($t=3,0$; $p<0,05$). Среднемноголетний показатель смертности составил 1,8 на 100 тыс. населения. Ежегодно от ревматизма (ОРЛ и ХРБС) в среднем умирает 2,6 тыс. человек.

С 2009 по 2017 г. в Российской Федерации, по данным официальной регистрации, в целом было зафиксировано около 2,8 млн случаев заболеваний, непосредственно связанных со стрептококком группы А, среди которых 563 тыс. случаев были выявлены впервые. В среднем ежегодно регистрировалось 62,5 тыс. случаев СГА-инфекции, из них среди детей до 14 лет — 46 тыс. случаев (73%), среди подростков — 835 случаев (1%), среди взрослых — 12,8 тыс. случаев (20%) и среди взрослых старше трудоспособного возраста — 3,6 тыс. случаев (6%).

Суммарная (общая) заболеваемость СГА-инфекцией (скарлатина, ОРЛ и ХРБС) в Российской Федерации в 2009—2017 гг. характеризуется достоверным снижением показателей ($t=67,2$ $p<0,05$). Среднемноголетний показатель составил 43,3 на 100 тыс. населения (СТП=-4,7%). Среднемноголетний показатель в группе риска (дети до 14 лет) составил 207,0 на 100 тыс. Общая распространенность СГА-инфекции также достоверно снижается с 2010 г. ($t=60,9$; $p<0,05$) с СТП -3,8%. Среднемноголетний показатель распространенности — 218,6 случаев на 100 тыс. населения.

Регистрация инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции в Российской Федерации ведется с 2014 г. Из всего многообразия клинических проявлений ИСИ регистрируется только стрептококковая септицемия. Однако полученные данные не позволяют судить об истинном масштабе распространенности ИСИ. Так, за 2014—2017 гг. было зарегистрировано 47 случаев стрептококковой септицемии. Наибольшее число случаев (23) было зарегистрировано в 2014 г., из них 5 случаев — со смертельным исходом. В последующие годы было выявлено 24 случая (по 8 случаев в каждом году).

Проспективное исследование

В ходе трехлетнего проспективного исследования в гнойно-хирургическом отделении Городской клинической больницы № 23 всего было выявлено 97 случаев стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей. Из них 33 случая были связаны с инвазивной СГА-инфекцией, вызванной монокультурами *S. pyogenes*.

Среди случаев с инвазивной СГА-инфекцией преобладали следующие формы: некротизирующая инфекция, некротическая рожа. Более чем в половине случаев (22 случая или 51,5%) триггером развития генерализованной формы СГА-инфекции была определена травма, в четырех случаях (12,1%) — внутривенное введение наркотиков. Среди случаев с обычным течением наиболее распространенными диагнозами были абсцессы и флегмоны.

В течение всего периода наблюдения было выделено 33 различных *emm*-типа возбудителя (рис. 4).

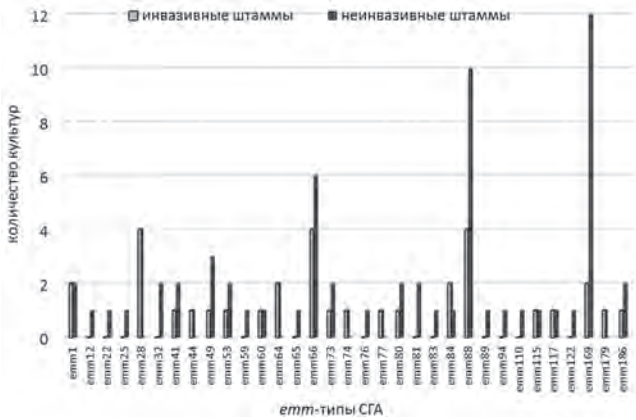

Рис. 4. Распределение культур СГА, выделенных от больных с инвазивной и неинвазивной инфекцией по *emm*-генотипам

При инвазивной СГА-инфекции типы *emm*28, *emm*66 и *emm*88 встречались чаще других. *Emm*28 и *emm*64 были выделены исключительно от больных ИСИ, остальные *emm*-типы определялись при стрептококковых заболеваниях с различной степенью тяжести. Четыре случая были особо тяжелыми и закончились летальным исходом. От таких больных были выделены следующие типы *emm*: 1, 64, 66 и 77. Необходимо отметить, что во всех случаях с летальным исходом начало заболевания было связано с тупой травмой, после которой наблюдалось резкое ухудшение состояния здоровья. Трое пациентов умерли от стрептококкового токсического шока.

У всех выделенных культур стрептококка группы А ($n=97$) был обнаружен ген, кодирующий ци-

стеин протеазу (*spe*B). Экспрессия *Spe*B была отмечена у всех штаммов, выделенных от больных с инвазивным течением СГА-инфекции. Ген *Spe*A был определен в 24% (8 случаях) и ген *Spe*C — в 51,5% (17 случаях) среди культур с инвазивной СГА-инфекцией, в 11% (7 случаях) и в 25% (16 случаях) соответственно среди неинвазивных культур. Все 4 исследуемых гена эритрогенных токсинов определялись только у штаммов, выделенных от больных ИСИ с особо тяжелым течением (*emm*28, *emm*186 и *emm*49).

Кроме того, среди инвазивных культур были отобраны 9 эпидемически несвязанных штаммов для проведения более углубленного исследования возможной корреляции между наличием генов бактериофаговых токсинов и агрессивностью стрептококков (табл. 1).

Результаты работы показали, что у девяти инвазивных штаммов СГА не были обнаружены гены *sla* и *spe*I. Гены остальных токсинов (*ssa*, *spe*L, *spe*C, *spe*A, *spe*H, *spe*J) встречались лишь у ряда штаммов. Наиболее часто определялись гены *int*7 (n = 8), *int*6 (n = 6) и *int*4 (n = 4). Таким образом, оказалось, что штаммы СГА, вызывающие ИСИ, оказались крайне гетерогенны по наличию фаговых токсинов и фаговых интеграз [13].

Исследование выделенных культур СГА на чувствительность к антибактериальным препаратам показало, что все исследуемые штаммы (30 инвазивных и 58 неинвазивных) были полностью восприимчивы к пенициллину, ванкомицину, линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму и левофлоксацину. 41 (46,6%) штамм (13 инвазивных) был чувствителен ко всем исследуемым антибактериальным препаратам.

Устойчивость к тетрациклину была обнаружена у 45 (51%) штаммов СГА. К эритромицину и кларитромицину были устойчивы 14 культур (15,9%), к азитромицину — 16 (18,2%). К хлорамфениколу оказались резистентны 12 культур (13,6%), к клиндамицину — 5 (5,7%), к левофлоксацину — 1 (1,1%) (табл. 2).

Таблица 1

Распространенность генов интеграз и токсинов среди штаммов СГА, выделенных от больных инвазивными стрептококковыми инфекциями

Ген	Номера штаммов и emm-типы								
	16 – 10 emm186	20 – 09 emm73	28 – 11 emm49	16 – 09 emm1	23 – 11 emm88	09 – 11 emm1	24 – 11 emm84	12 – 09 emm64	19 – 09 emm64
Гены токсинов									
ssa	–	+	–	–	–	–	–	–	–
speL	+	–	–	–	–	–	–	–	–
speC	–	+	–	–	–	–	–	–	–
speA	–	–	+	+	–	+	–	–	–
speB	+	+	+	+	+	+	+	+	+
speI	–	–	–	–	–	–	–	–	–
speH	–	–	–	–	+	–	+	–	–
speJ	–	–	–	+	–	+	+	–	–
sla	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гены интеграз									
int2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
int3	+	–	–	–	–	–	–	–	–
int4	+	+	–	+	–	+	–	–	–
int5	–	–	–	–	+	–	+	–	–
int6	+	+	+	–	+	–	–	+	+
int7	+	+	+	+	+	+	–	+	+
int49	–	–	+	–	–	–	–	–	–

«+» — наличие гена, «–» — отсутствие.

Таблица 2

Распределение культур по emm-генотипам и чувствительности к антибиотикам

Emm-типы, вызвавшие ИСИ (N штаммов)	Emm-типы, вызвавшие неинвазивные формы СИ (N штаммов)	Число штаммов			Антибиотик и наличие к нему резистентности						
		N	N инв	N неинв	А	КЛА	ЭРИ	Х	КЛИ	Л	Т
1.0 (1) 1.47 (1) 28.0 (2) 60.1 (1) 66.1 (2) 84.0 (2) 88.2 (4)	1.0 (1) 80.0 (1) 12.4 (1) 81.1 (2) 25.3 (1) 84.0 (1) 32.2 (1) 88.2 (4) 53.0 (1) 88.4 (1) 59.0 (1) 89.0 (1) 60.1 (1) 94.0 (1) 66.1 (5) 117.0 (1) 73.0 (1) 169.0 (3)	41	13	28	–	–	–	–	–	–	–
28.0 (1) 77.0 (1) 41.2 (1) 80.0 (1) 53.0 (1) 117.0 (1) 66.0 (2) 179.0 (1) 76.0 (1) 186.0 (1)	22.0 (1) 76.0 (1) 41.2 (2) 83.1 (1) 66.0 (1) 115.0 (1) 73.0 (1) 169.0 (6) 186.0 (1)	26	11	15	–	–	–	–	–	–	+
	32.2 (1)	1	–	1	+	–	+	–	–	–	–
	110.1 (1)	1	–	1	+	+	–	–	–	–	–
	169.0 (1)	1	–	1	–	–	–	–	–	+	+
64.0 (2)	122.2 (1) 169.0 (1)	4	2	2	–	–	–	+	–	–	+
73.0 (1)		1	1	–	+	+	+	–	–	–	+
44.0 (1)		1	1	–	+	–	–	+	–	–	+
	88.2 (5)	5	–	5	+	+	+	–	+	–	+
49.8 (1) 74.0 (1)	65.0 (1) 169.0 (1) 49.8 (3)	7	2	5	+	+	+	+	–	–	+

Устойчивость к трем и более препаратам была обнаружена у 14 культур 7 *emm*-генотипов: 44 (n = 1), 49 n = 4), 65 (n = 1), 73 (n = 1), 74 (n = 1), 88 (n = 5), 169 (n = 1). Устойчивость к 5 антимикробным препаратам (тетрациклину, хлорамфениколу и трем представителям макролидов) проявили штаммы СГА с 49-м и 88-м типами *emm.*

В современных условиях скарлатина представляет собой заболевание с типичным течением и определенными клиническими проявлениями. Однако источник инфекции выявляется только в 20% случаев. Значительную роль в распространении скарлатины играют больные ангинами, атипичными и легкими формами скарлатины, а также другими формами респираторной стрептококковой инфекции. Стоит отметить, что в последние годы заболеваемость скарлатиной имеет более выраженные темпы снижения показателей с 2013 г. Возможно, это связано с проведением более эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Кроме того, в этом году были подготовлены и выпущены санитарно-эпидемиологические правила, клинические рекомендации по надзору и профилактике стрептококковой инфекции. С другой стороны, заболеваемость скарлатиной характеризуется наличием периодически возникающих подъемов и спадов с интервалами в 2–4 года, а также более крупными в 40–50 лет [14]. На сегодняшний день все больше случаев скарлатины протекают в легкой форме, часто с наличием у больных, наряду со скарлатиной, других вирусных, бактериальных и аллергических заболеваний. Это приводит к поздней диагностике, диагностическим ошибкам, позднему лечению, развитию осложнений, несвоевременному проведению противоэпидемических мероприятий в организованных коллективах. В этих случаях эффективным было бы более широкое использование тест-систем для экспресс-идентификации СГА на ранних этапах заболевания, применение которых предусмотрено санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции». Также остается риск развития осложнений, который возрастает при присоединении ОРВИ.

В последние годы как ОРЛ, так и ХРБС характеризуются разнонаправленностью тенденций заболеваемости и распространенности, что, вероятнее всего, обусловлено целым рядом причин. Рост заболеваемости ОРЛ может быть связан с увеличением в последние годы, согласно официальным данным, числа случаев респираторных инфекций,

в частности ангин и ОРЗ, которые в 15—30% случаев вызваны СГА.

Кроме того, согласно имеющимся в литературе данным, в последние годы отмечается увеличение количества пациентов с латентно текущим ревматическим процессом, которые обращаются к врачу первично уже на поздних стадиях заболевания с недостаточностью кровообращения, нарушениями ритма и проводимости сердца [15].

В современных условиях стоит отметить эффективность и своевременность вторичной профилактики, которая предупреждает возникновение повторных случаев ОРЛ.

В нашем исследовании было выявлено, что с 2009 по 2016 г. снижается и распространенность ХРБС, и смертность от ревматизма, обусловленного в основном ХРБС. Вероятнее всего, такая ситуация связана со смертностью пациентов с ХРБС не от основного заболевания, а от серьезных осложнений. Так, по данным анализа причин смерти больных ХРБС на основании 50 вскрытий было установлено, что если у пациентов основным диагнозом были ХРБС, то среди причин смерти преобладали декомпенсация хронической недостаточности кровообращения (30%) и нарушения мозгового кровообращения (28%). В случаях, когда ХРБС были сопутствующим заболеванием, большая часть пациентов умерли от инфекционного эндокардита (10%), онкологических заболеваний (10%), инфаркта миокарда (8%) и нарушений мозгового кровообращения (8%) [16]. В таких случаях умершие пациенты просто снимаются с учета. Только в 2016 г. по данным формы № 12 с диспансерного наблюдения сняты 15,1 тыс. пациентов. Таким образом, учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что истинная смертность, связанная с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС), может в разы превышать полученные нами показатели.

Регистрация стрептококковой септицемии в современных условиях не отражает истинной ситуации, связанной с ИСИ в нашей стране. Регистрируется крайне мало случаев заболевания. Интересно, что в 2016 г. целевой группой, обладающей опытом в области патологии, клинических испытаний и эпидемиологии сепсиса было дано новое определение сепсиса (Sepsis-3), в соответствии с которым понятие «септицемия» было признано узким, а его использование нецелесообразным [17]. Проведенное нами проспективное исследование еще раз доказывает, что ИСИ распространена в нашей стране и представляет серьезную проблему для здравоохранения. В России отсутствует стандартное определение случая инвазивной СГА-инфекции. В этой связи разработка и внедрение определения стандартного случая ИСИ являются приоритетными. Мы предлагаем следующее определение случая инвазивной СГА-инфекции: 1) подтвержденный — лабораторно подтвержденный случай СГА инфекции с выделением возбудителя из стерильной в нормальных условиях среды организма[1], с наличием или отсутствием основных проявлений инвазивной инфекции; 2) вероятный — случай инвазивной инфекции[2], когда не определен вид возбудителя, но из нестерильного участка организма пациента выделен СГА; 3) подозрительный — случай острого заболевания с типичными клиническими проявлениями инвазивной инфекции.

Известно, что диагностировать ИСИ мягких тканей на ранних стадиях очень сложно. В отсутствие своевременно поставленного диагноза стрептококки быстро распространяются в тканях, постепенно разрушая их. Кроме того, ранняя диагностика ИСИ осложняется необходимостью проведения бактериологических исследований с видовой идентификацией возбудителя. Предлагается для этих целей использовать тест-системы для экспресс-идентификации СГА. Во-первых, это позволит существенно сократить сроки лечения пациента и, соответственно, пребывания его в стационаре, во-вторых, предотвратит развитие особо тяжелых форм ИСИ (некротический фасциит, миозит, сепсис, стрептококковый синдром токсического шока), что, несомненно, уменьшит количество смертельных случаев, а также снизит процент инвалидизации. Возможности использования таких коммерческих тест-систем, разработанных для экспресс-идентификации СГА в мазках из глотки, были продемонстрированы нами и для инфекций мягких тканей еще в 2015 г. [18].

[1] К стерильной в нормальных условиях среде организма рекомендуется относить цереброспинальную жидкость, кровь, плевральную жидкость, перикардиальную жидкость, образцы глубоких слоев ткани, взятых во время операции, перитонеальную жидкость, суставную или костную жидкость.

[2] К основным проявлениям инвазивной инфекции рекомендуется относить: 1) СТШ, который характеризуется падением систолического артериального давления до уровня 90 мм рт.ст и менее; мультиорганные поражения с вовлечением 2 и более органов: а) поражение почек — содержание креатинина у взрослых ≥ 2 мг/дл или у детей в 2 раза > возрастной нормы; б) коагулопатия — количество тромбоцитов ≤ 100 000/мм^3 или удлинение времени внутрисосудистой свертываемости крови; в) поражение печени — в 2 и > раза АЛАТ, АСАТ, общего билирубина; г) острый респираторный дистресс-синдром; д) распространенная эритематозная пятнистая сыпь с десквамацией эпителия); 2) некроз мягких тканей, включающий некротический фасциит или миозит; 3) менингит.

Заключение

Конечно, судить об истинных масштабах поражения населения нашей страны стрептококковой (группы А) инфекцией сложно. Официально в России регистрируется всего 4 формы этой инфекции. По данным официальной регистрации, было выявлено достоверное снижение заболеваемости и распространенности, однако стоит отметить, что патологические состояния стрептококковой этиологии имеются в 16 из 21 классов МКБ-10. Истинное бремя СГА-инфекции значительно больше. На основании оценочных данных только в 2017 г. было впервые выявлено 2 млн случаев стрептококковой (группы А) инфекции. На наш взгляд, в современных условиях в России отсутствует должное внимание к проблеме ОРЛ и ХРБС, а сложившаяся ситуация требует проведения более углубленных исследований в отношении этих форм. Внедрение предложенного стандартного определения случая ИСИ позволит определить истинный уровень заболеваемости и впоследствии оценить эпидемиологическую и социальную значимость генерализованных форм СГА-инфекции, а использование тест-систем для экспресс-идентификации СГА и при инфекциях мягких тканей — снизить число осложнений и летальных исходов, связанных с ИСИ.

Литература

1. Chen, M. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China / M. Chen, W. Yao, X. Wang et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2012. — № 9. — P. e158—e162.

2. Guy, R. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/14 / R. Guy, C. Williams, N. Irvine et al. // Euro Surveill. — 2014. — № 12. — P.20749.

3. Lau, E.H. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011 / E.H. Lau, H. Nishiura, B.J. Cowling // Emerg Infect Dis. — 2012. — № 18. — P.1700—1702.

4. Кузьмина, Н.Н. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.С. Белов // Человек и Лекарство — Казахстан. -2018. — № 1. — С. 125—137.

5. de Dassel, J.L. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? // J.L. de Dassel, A.P. Ralph, J.R. Carapetis // Curr Opin Pediatr. — 2015. — № 1. — P. 116-23.

6. Remenyi, B. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease / B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wiber et al. // Nat Rev Cardiol. — 2013. — № 5. — P. 284—92.

7. Kuma, R.K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kuma, R. Tandon // Indian J Med Res. — 2013. — № 4. — P. 643—58.

8. Nelson, G.E. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012 / G.E. Nelson, T. Pondo, K.A. Toews et al. // Clin Infect Dis. — 2016. — № 4. — P. 478-86.

9. Meehan, M. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin et al. // Euro Surveill. — 2013. — № 18. — P. 20556.

10. Olafsdottir, L.B. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes : seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012 / L.B. Olafsdottir, H. Erlendsdottir, J. Melo-Cristino et al. // Euro Surveill. — 2014. — № 19. — P. 5— 14.

11. Брико, Н.И. Скарлатина / Н.И. Брико // Медицинская сестра. — 2012. — № 7. — С. 3-8.

12. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук // М., Мир. — 1984. — 480 с.

13. Брико, Н.И. Частота заболеваний, вызванных стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей и характеристика возбудителя / Н.И. Брико, А.Г. Носик, А.В. Дмитриев и др. // ЖМЭИ. — 2014. — № 5. — С. 24-31.

14. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис // М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2006. — 544 с.

15. Кузьмина, Н.Н. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого — к будущему) / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Г.Р. Мовсисян // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 1. — С. 9-14.

16. Стрюк, Р.И. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Р.И. Стрюк, Л.М. Ермолина // М.: «Бином». — 2014. —588 с.

17. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // JAMA. — 2016. — № 8. — P. 801-810.

18. Брико, Н.И. Возможность экспресс-диагностики инфекций мягких тканей, обусловленных стрептококками группы А, чувствительность к антибиотикам и молекулярно-генетические свойства возбудителя / Н.И. Брико, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — №4. — С. 27-33.

References

1. Chen, M. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China / M. Chen, W. Yao, X. Wang et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2012. — № 9. — P. e158—e162.

2. Guy, R. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/14 / R. Guy, C. Williams, N. Irvine et al. // Euro Surveill. — 2014. — № 12. — P.20749.

3. Lau, E.H. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011 / E.H. Lau, H. Nishiura, B.J. Cowling // Emerg Infect Dis. — 2012. — № 18. — P.1700—1702.

4. Kuzmina, N.N. Revmaticheskaya lihoradka: poluvekovoj opyt izucheniya problem. Razmyshleniya revmatologa [Tekst] / N.N. Kuzmina, L.G. Medynceva, B.S. Belov // Chelovek I lekarstvo — Kazahstan. — 2017. — № 2. — S. 125-137.

5. de Dassel, J.L. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? // J.L. de Dassel, A.P. Ralph, J.R. Carapetis // Curr Opin Pediatr. — 2015. — № 1. — P. 116-23.

6. Remenyi, B. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease / B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wiber et al. // Nat Rev Cardiol. — 2013. — № 5. — P. 284—92.

7. Kuma, R.K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kuma, R. Tandon // Indian J Med Res. — 2013. — № 4. — P. 643—58.

8. Nelson, G.E. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012 / G.E. Nelson, T. Pondo, K.A. Toews et al. // Clin Infect Dis. — 2016. — № 4. — P. 478-86.

9. Meehan, M. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin et al. // Euro Surveill. — 2013. — № 18. — P. 20556.

10. Olafsdottir, L.B. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes : seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012 / L.B. Olafsdottir, H. Erlendsdottir, J. Melo-Cristino et al. // Euro Surveill. — 2014. — № 19. — P. 5— 14.

11. Briko, N. I. Scarlet fever [Tekst] / N. I. Briko // Meditsinskaya sestra. — 2012. — № 7. — S. 3-8.

12. Maniatis, T. Frich Eh. Sehmbruk D. Metody geneticheskoj inzheneri i molekulyarnoe klonirovanie [Tekst] / T. Maniatis, Eh. Frich, D. Sehmbruk // M., MIR. — 1984. — 480 s.

13. Briko, N.I. Chastota zabolevanij vyzvannyh streptokokkami gruppy A sredi invazivnyh infekcij myagkih tkanej I harakteristika vozbuditelya [Tekst] / N.I. Briko, A.G. Nosik, A.V. Dmitriev i dr. // ZHurn. Mikrobiol.-2014. — № 5. — S. 24-31.

14. Pokrovskij, V.I. Streptokokki i streptokokkozy [Tekst] / V.I. Pokrovskij, N.I Briko, L.A. Ryapis // M-gehotar-media. — 2006. — 544 s.

15. Kuzmina, N.N. Ostraya revmaticheskaya lihoradka u detej: 50-letnij opyt nablyudeniya (ot proshlogo — k budushchemu) [Tekst] / N.N. Kuzmina, L.G. Medynceva, G. R. Movsisyan // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. — 2010. — № 1. S. 9-14.

16. Stryuk, R.I. Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachej [Tekst] / R.I. Stryuk, L.M. Ermolina // M-binom. — 2014. — 588 s.

17. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // JAMA. — 2016. — № 8. — P. 801-810.

18. Briko, N.I. Vozmozhnost ehkcpress diagnostiki infekcij myagkih tkanej obuslovlennyh streptokokkami gruppy a chuvstvitelnost k antibiotikam I molekulyarno geneticheskie svojstva vozbuditelya [Tekst] / N.I. Briko, D.A. Klejmenov, N.F. Dmitrieva i dr. // Ehpidemiologiya i infekcionnye bolezni. -2015. — № 4. — S. 27-33.

Авторский коллектив:

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

Глушкова Екатерина Владимировна – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(499)248-69-28, e-mail: glushkova_ev@list.ru

Какорина Екатерина Петровна — главный научный сотрудник Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, д.м.н., профессор; тел.: +7-925-741-81-33, e-mail: KakorinaEP@rosminzdrav.ru

Никитин Никита Вячеславович — студент 6 курса 11 группы медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-915-964-42-45

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-17-24

КЛИНИКО–ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ *BORDETELLA PERTUSSIS* У КОНТАКТНЫХ ЛИЦ В СЕМЕЙНЫХ ОЧАГАХ

Ю.В. Нестерова[1], А.Ю. Медкова[2], И.В. Бабаченко[1], Е.Г. Сёмин[2], Е.Л. Калисникова[1], Л.Н. Синяшина[2], Г.И. Каратаев[2]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2] Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Clinical-diagnostic value of Bordetella pertussis genetic markers in contact persons in familial foci

Yu.V. Nesterova[1], A.Yu. Medkova[2], I.V. Babachenko[1], E.G. Semin[2], E.L. Kalisnikova[1], L.N. Sinyashina[2], G.I. Karataev[2]
[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2]National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценка длительности и частоты выявления ДНК Bordetella pertussis у контактных лиц в семейных очагах коклюша.

Материалы и методы. По контакту с больными детьми раннего возраста обследовано 116 лиц из 59 семейных очагов коклюша. ДНК B. pertussis в назофарингеальных мазках выявляли методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), используя тест-систему, разработанную в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи (Москва). Бактериальную нагрузку и длительность выявления геном-эквивалентов (ГЭ) ДНК B. pertussis определяли в динамике через 1, 3 и 6 месяцев.

Результаты. Среди контактных лиц в семейных очагах взрослые составили 59,48 %, подростки и школьники — 10,35 % и 12,07 % соответственно. Кашель отсутствовал у 35,34 % контактных лиц, у 20,69 % отмечался редкий сухой кашель, у 24,14 % — сухой навязчивый и у 19,83 % — типичный приступообразный кашель. Ни у кого из контактных членов семей не был диагностирован коклюш, хотя у 64,66 % обследуемых лиц имелись клинические признаки заболевания, преимущественно его атипичной формы (у 44,83 %). Среди носителей B. pertussis взрослые составили 82,92 %, среди заболевших атипичными формами коклюша — 51,92 %.

При исследовании носоглоточных мазков методом ПЦР-РВ у 86,1 % контактных лиц выявили ДНК B. pertussis. Через 3 месяца у 90 % контактных продолжали выявлять ДНК в минимальном количестве — 10^1—10^2 ГЭ/мл в образце. Через 6 месяцев санацию B. pertussis регистрировали у 50 % обследованных. В 12,1 % исследованных образцов выявлены авирулентные формы возбудителя коклюша, сформированные в результате перемещения IS481 в оперон bvgAS.

Заключение. У 86,1 % контактных лиц в семейных очагах длительно (от 3 до 6 месяцев) отмечалось выявление из носоглотки генетических маркеров возбудителя коклюша, в том числе у 35,34 % обследованных при

Abstract

Goal. Evaluation of duration and frequency of Bordetella pertussis DNA detection in contact persons in family foci of whooping-cough.

Materials and methods. 116 persons from 59 family foci of pertussis were examined in contact with sick young children. The DNA of B. pertussis bacteria in nasopharyngeal swabs was detected by real-time PCR (PCR-RV) using a test system developed at Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Moscow). The bacterial load and the duration of the release of genomic equivalents (GE) of B. pertussis DNA were determined in dynamics at 1, 3 and 6 months.

Results. Among the contact persons in family foci, adults accounted for 59,48 %, adolescents and schoolchildren — 10,35 % and 12,07 % respectively. Cough was absent in 35,34 % of contact persons, 20,69 % had a rare dry cough, 24,14 % had a dry compulsive cough and 19,83 % had a typical cough. None of the contact family members were diagnosed with whooping cough, although 64.66 % of the patients had clinical signs of the disease, mainly its atypical form (44.83 %). Among the carriers of B. pertussis adults accounted for 82.92 %, among patients with atypical forms of whooping cough — 51.92 %. In the study of nasopharyngeal swabs using the PCR-RV method, it was found that 86.10 % of the contact persons detected DNA of B. pertussis. After 3 months in 90 % of the contacts, the DNA of pertussis causative agent was detected in a minimum amount of 10^1-10^2 GE/ml in the sample. After 6 months, B. pertussis was sanitized in 50 % of the examined patients. 12.5 % of the samples identified avirulent forms of the causative agent of pertussis, formed as a result of movement of IS481 in operon bvgAS.

The conclusion. In 86.1 % of contact persons in family foci for a long time (from 3 to 6 months), detection of genetic markers of the causative agent of pertussis from the nasopharynx was noted, including 35.34 % of those examined in the absence of cough. This, along with the reported genetic mutation in operon bvgAS in 12.5 % of cases, can characterize the presence of persistence of B. pertussis, explaining its

отсутствии кашля. Это, наряду с зарегистрированной в 12,5% случаев генетической мутацией в опероне bvgAS, может характеризовать наличие персистенции B. pertussis, объясняя ее сохранение в циркуляции в условиях массовой вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: *коклюш, контактные дети и взрослые, ПЦР в режиме реального времени, персистенция.*

preservation in circulation in the conditions of mass vaccine prevention.

Key words: *whooping cough, contact, children and adults, real-time PCR, persistence.*

Введение

Коклюш продолжает лидировать в группе управляемых инфекционных заболеваний, несмотря на проводимую в мире массовую вакцинацию с начала 1950-х гг. [1]. В последние десятилетия отмечается значительный рост числа лабораторно подтвержденных случаев коклюша среди подростков и взрослых [2—4], распространение атипичных форм заболевания, установлено бессимптомное носительство бактерий *B. pertussis* [2, 5]. В США, где охват детского населения прививками достигает 95%, с начала 2000-х гг. отмечается рост заболеваемости коклюшем, приближающейся в настоящее время к довакцинальному периоду [6, 7]. Увеличилась заболеваемость в Италии и Англии [8, 9]. Отмечен рост числа регистрируемых случаев коклюша в Москве и Санкт-Петербурге на фоне гиподиагностики и сохранения общего уровня заболеваемости в России [10, 11]. В Российской Федерации (РФ) в 2015 г. зарегистрирован рост показателя заболеваемости коклюшем на 36,8%, с преобладанием детей в возрасте 7—14 лет (37,9%). В 2016 г. тенденция роста сохранилась с превышением показателя предыдущего года на 27,4% и среднемноголетних показателей заболеваемости — в 1,4 раза (5,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. против 4,0 в 2006—2015 гг.) [12, 13]. Доля взрослых в возрастной структуре зарегистрированных случаев заболевания минимальна. Согласно сведениям Роспотребнадзора (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), в РФ в 2016 г. зарегистрировано 8229 случаев коклюша, из которых только 300 случаев — у лиц 18 лет и старше; в 2017 г. из 5415 случаев коклюша только 217 случаев — у взрослых.

Клиническая и лабораторная гиподиагностика коклюша обусловлена как отсутствием преемственности между педиатрами и терапевтами, настороженности врачей в отношении коклюша у взрослых, так и недоступностью высокочувствительных методов ранней лабораторной диагностики [2], необходимой для выявления атипичных форм коклюша, широко распространенных в условиях высокого охвата детей профилактическими прививками. Для улучшения диагностики коклюша необходима стандартизация лабораторных методов, повышение их чувствительности и специфичности при обследовании максимально большого числа пациентов и контактных лиц. Исследования, проведенные в 2006—2009 гг., показали, что выявление бактерий *B. pertussis* методом ПЦР существенно повышает лабораторную диагностику коклюша по сравнению с бактериологическим посевом на 13—30% [14, 15]. Чувствительность культурального метода составляет 15% при специфичности 100%, метода ПЦР — 45% и 85% соответственно [15]. С помощью ПЦР доказана возможность носительства возбудителя коклюша в различных фазовых состояниях вирулентности даже «практически здоровыми» подростками и взрослыми, особенно в семьях, где был диагностирован коклюш [5, 16].

Переход бактерий *B. pertussis* из вирулентной фазы в авирулентную (из I фазы в IV), вероятно, способствует персистенции возбудителя в иммунорезистентном организме. Экспрессия абсолютного большинства детерминант вирулентности бактерий *B. pertussis* контролируется на уровне транскрипции опероном *bvgAS*. Проведенные ранее исследования показали, что нарушение структуры оперона *bvgAS* за счет сайт-специфической интеграции IS-элементов 481 и 1002 приводит к переходу бактерий *B. pertussis* из вирулентного фазового состояния в авирулентное. Инсерционные Bvg^- мутанты *B. pertussis* не синтезируют факторы вирулентности и лишены поверхностных антигенов, взаимодействующих с антителами иммунного организма, способны «ускользать» от иммунного ответа и персистировать в организме человека. В авирулентном состоянии возбудитель коклюша лучше переносит воздействие факторов внешней среды и имеет преимущество в процессе аэрозольного распространения инфекции. Вероятно, для распространения инфекции наличие кашля не является необходимым условием, как было показано в экспериментах на обезьянах, когда передача возбудителя от особи к особи происходила в отсутствие типичного признака коклюша — спастического кашля [17]. Учитывая, что коклюш является исключительно антропонозным заболеванием, можно предположить, что именно среди взрослого населения и подростков формируется источник инфекции для наиболее уязвимой группы детей в возрасте до одного года и новорожденных, у которых коклюш протекает в наиболее тяжелых формах.

Нами разработана тест-система ПЦР-РВ, позволяющая обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* у больных на поздних сроках заболевания, у длительно кашляющих пациентов, переносящих коклюш в атипичных формах, и определять фазовый состав бактерий *B. pertussis* — долю инсерционных авирулентных Bvg$^-$ мутантов в популяции [16, 18, 19].

Цель исследования — оценка длительности и частоты выявления ДНК *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах коклюша.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. По контакту с больными детьми с лабораторно подтвержденным коклюшем, госпитализированными в Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова) г. Санкт-Петербурга, были обследованы 116 контактировавших с ними родственников из 59 семейных очагов. Обследование лиц, контактировавших с больными, состояло в детальном сборе анамнеза, включая вакцинальный статус, визуальном осмотре носоглотки, измерении температуры тела, отборе материала для идентификации возбудителя коклюша.

Материал для выявления ДНК *B. pertussis* отбирали с задней стенки носоглотки через нижний носовой ход с помощью гибких назофарингеальных велюр-тампонов (COPAN, Италия). Для выделения ДНК *B. pertussis* смывы с назофарингеальных тампонов центрифугировали 10 мин при 12000 об/мин (центрифуга «Eppendorf», Германия). Осадок ресуспендировали в растворе фосфатного буфера, ДНК выделяли с использованием магнитного сорбента (Promega, США) [18]. ДНК с магнитного сорбента смывали в 200 мкл трис-ЭДТА буфера и хранили при температуре -20^{0}С. Бактериальную нагрузку в верхних дыхательных путях и длительность выявления *B. pertussis* у обследованных определяли методом ПЦР-РВ в динамике через 1, 3 и 6 месяцев от момента постановки диагноза больному ребенку в очаге с помощью разработанной нами тест-системы [18]. Для проведения качественной ПЦР использовали коммерческий набор «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL». Выявление инсерционных мутантов с помощью нестед-ПЦР проводили с праймерами и в условиях, описанных нами ранее [20]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010 и методов статистического анализа, принятых в биологии и медицине [21].

Результаты и обсуждение

По контакту с 80 больными детьми с лабораторно подтвержденным коклюшем, получавшими лечение в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга, было обследовано 116 контактных лиц в 59 семейных очагах. Возрастная структура контактных лиц представлена в таблице 1, из которой видно, что среди контактных достоверно преобладали взрослые старше 18 лет (59,5%). Школьники и подростки составили 22,4%. Доля детей раннего и дошкольного возраста составляла 18,1%.

Привитыми в анамнезе были 102 человека, не привитыми — 13 детей в возрасте 2—10 лет, 1 ребенок не закончил тур вакцинации. При сборе анамнеза и осмотре было установлено, что у 35,3% контактных лиц кашель отсутствовал, у 19,8% человек отмечался типичный приступообразный, спазматический кашель, а 44,8% обследованных жаловались на сухой кашель (табл. 2). Никому из контактных членов семьи диагноз «Коклюш» выставлен не был, хотя клинические признаки заболевания регистрировали у 64,7% обследованных лиц, в том числе его типичной формы — у 19,8%.

Таблица 1

Возрастная структура обследованных контактных лиц в семейных очагах

Возрастные группы	№ группы	Возраст	Абс. количество	% от общего числа обследованных	P
Взрослые	1	18 лет и старше	69	59,5	1—2,1—3, 1—4 <0,05, 1—5 <0,01
Подростки	2	13—17 лет	12	10,4	>0,05
Школьники	3	7—12 лет	14	12,1	>0,05
Дошкольники	4	3—6 лет	16	13,8	>0,05
Дети раннего возраста	5	Менее 2 лет	5	4,3	>0,05

Таблица 2

Клиническая характеристика контактных лиц в семейных очагах коклюша

Характер кашля	№ группы	Абс. количество контактных	% от общего числа контактных	Средний возраст обследованных (в годах)	Вакцинальный статус
Типичный приступообразный (спазматический)	1	23	19,8	14,6±2,62*	Привиты по возрасту — 13 чел; не привиты — 9 чел; не закончен тур вакцинации — 1 чел.
Сухой навязчивый	2	28	24,1	24,1±2,81	Привиты по возрасту — 26 чел; не привиты — 2 чел.
Сухой редкий	3	24	20,7	22,2±3,54	Привиты по возрасту — 22 чел.; не привиты — 2 чел.
Отсутствие кашля	4	41	35,3	32,4±2,25**	Привиты по возрасту — 41 чел.

* P1 — 2 < 0,05; **P1 — 4 < 0,001.

Обращают на себя внимание достоверные различия в возрасте обследованных контактных лиц при анализе в зависимости от наличия и характера кашля (см. табл. 2), что потребовало уточнения возрастной структуры обследованных в каждой из подгрупп. Распределение контактных лиц в зависимости от характера кашля и возраста представлено на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что в группе лиц, у которых отсутствовал кашель, абсолютно доминировали взрослые (82,9%) и не встречались дети первых 2 лет жизни. Среди контактных с атипичной формой коклюша, у которых длительно сохранялся сухой кашель, взрослые составляли 51,9%, школьники и подростки — 32,7%. Из 23 контактных с характерным приступообразным кашлем, которые переносили типичные формы коклюша, преимущественно легкой степени тяжести, взрослые и дети 3—6 лет встречались с одинаковой частотой (в 34,8% случаев — каждый третий). Среди обследованных контактных лиц этой группы отмечалось максимальное количество непривитых детей раннего и дошкольного возраста (см. табл. 2).

При первичном исследовании носоглоточных мазков методом ПЦР-РВ у 86,1% контактных лиц выявили ДНК бактерий *B. pertussis*. Количество и динамика выявления ДНК в мазках из носоглотки у контактных лиц представлены на рисунках 2 и 3.

Анализ количества ДНК возбудителя коклюша у контактных лиц показал, что отрицательные результаты чаще выявляли у взрослых и подростков, чем у детей (14,6% против 8,3%, p>0,05). Количество ДНК у контактных было на уровне десяток — сотен ГЭ (10^{1-2}ГЭ/мл) у 58,3% детей и у 49,3% взрослых. Средние и высокие количества возбудителя у детей выявлялись в 33,3%, у взрослых — в 36,8% случаев (p>0,05). Это соответствовало клинической картине, так как взрослые и дети дошкольного возраста с одинаковой частотой встречались среди контактных лиц, переболевших за период наблюдения недиагностированными типичными формами коклюша (см. рис. 1).

Рис. 1. Распределение контактных лиц в зависимости от характера кашля и возраста

Рис. 2. Динамика выявления *Bordetella pertussis* (ГЭ/мл) у контактных детей из семейных очагов коклюша

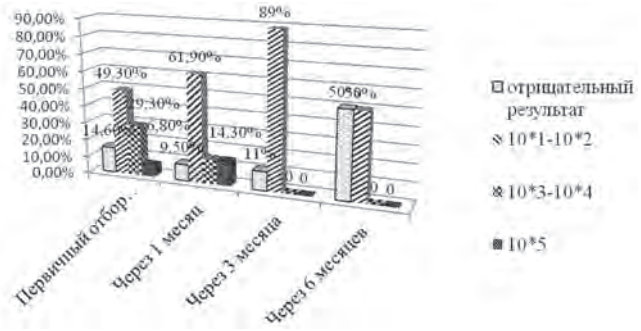

Рис. 3. Динамика выявления *Bordetella pertussis* (ГЭ/мл) у контактных взрослых и подростков из семейных очагов коклюша

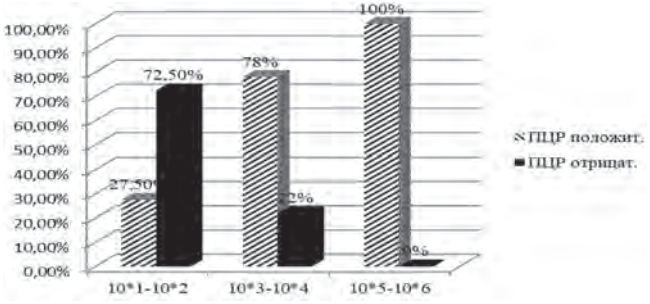

Рис. 4. Частота положительных результатов качественной ПЦР (в %) в зависимости от количества ДНК возбудителя (в ГЭ /мл)

При повторном обследовании наблюдаемых через 1 и 3 месяца динамика выявления ДНК *B. pertussis* была однонаправленной у детей и взрослых с существенным доминированием низких количеств генетического материала возбудителя коклюша ($10^1 - 10^2$ ГЭ/мл) у 80% и 100% детей, а также у 61,9% и 89% взрослых. Через 6 мес. у половины обследованных взрослых ДНК не выявляли, а у остальных число ГЭ не превышало сотни копий (см. рис. 3).

Сопоставляя количество выделяемых ГЭ ДНК *B. pertussis* у больных и контактных разного возраста, мы выявили существенно меньшие их количества у контактных, по сравнению с больными.

На рисунке 4 представлены результаты сравнительного исследования 94 мазков с задней стенки носоглотки больных коклюшем и контактных из семейных очагов с помощью коммерческой и разработанной нами тест-системы. Исследование показало, что у лиц с высокой бактериальной нагрузкой ($10^5 - 10^6$ ГЭ/мл) качественная ПЦР выявляет ДНК *B. pertussis* в 100% случаев, при нагрузке $10^3 - 10^4$ коп/мл — в 78%, при низкой бактериальной нагрузке — лишь в 27,5% случаев.

В таблицах 3 и 4 представлены результаты анализа сравнительной эффективности использованных тест-систем для выявления ДНК возбудителя коклюша с помощью таблиц сопряженности и оценки хи-квадрата.

Проведенный анализ доказал достоверно большую эффективность разработанной нами тест-системы, особенно при выявлении возбудителя у контактных бессимптомных носителей *B. pertussis*, подростков и взрослых, для которых характерна низкая бактериальная нагрузка.

В предыдущих исследованиях мы уже демонстрировали высокую диагностическую эффективность разработанной нами тест-системы ПЦР-РВ. Это достигается тем, что в качестве специфической мишени для выявления ДНК *B. pertussis* выбрана повторяющаяся последовательность IS481, присутствующая в 238 копиях в хромосоме возбудителя коклюша. Именно столь высокая копийность ДНК-мишени обусловливает высокую чувствительность при регистрации ГЭ ДНК *B. pertussis*. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет менее 0,1 ГЭ ДНК *B. pertussis.* [19]. Аналогичные результаты описаны в работе Knorr L.

Таблица 3

Распределение больных и контактных из семейных очагов коклюша в зависимости от возрастной группы при наличии положительных результатов количественного (2) и качественного (1) методов ПЦР-РВ

ПЦР	Больные дети	Больные подростки	Контактные дети	Контактные подростки	Контактные взрослые	Итого
1	59	4	1	0	2	66
Row%	89,39	6,06%	1,52%	0,00%	3,03%	–
2	64	14	4	2	10	94
Row%	68,09	14,89%	4,26%	2,13%	10,64%	

Таблица 4

Оценка сопряженности количественного и качественного ПЦР у больных и контактных в семейных очагах с применением метода Хи-квадрат

	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	10,30782	df = 4	p = ,03555
M-L Chi-square	11,68396	df = 4	p = ,01986

et al, декларирующей чувствительность метода ПЦР — РВ на уровне 0,01 ГЭ [22]. В настоящем исследовании показана значимость применения разработанной тест-системы для обследования контактных лиц в очагах коклюшной инфекции, среди которых много взрослых — бессимптомных носителей возбудителя и больных атипичными формами заболевания.

Длительное выявление генетических маркеров возбудителя коклюша при исследовании динамики бактериальной нагрузки в носоглотке контактирующих с больными членов их семей, как бессимптомных носителей, так и заболевших в период наблюдения типичными и атипичными формами коклюша, позволило нам предпринять исследования структуры популяции персистирующих бактерий на разных стадиях развития инфекционного процесса и бактерионосительства.

Проведенные нами ранее исследования показали, что количество мутантов у больных с острой формой коклюша на ранних стадиях заболевания, а также на первой неделе после экспериментальной инфекции мышей и обезьян минимально и составляет около 10^{-5} от общего числа бактерий [19, 20, 23]. В процессе развития инфекции, на фоне уменьшения общего числа регистрируемых бактерий, происходит нарастание доли Bvg-мутантов, сформированных в результате сайт-специфической интеграции IS 481 в оперон *bvgAS*, что приводит к увеличению числа авирулентных бактерий *B. pertussis* и изменению фазового состава популяции.

Настоящая работа позволяет характеризовать длительность персистенции возбудителя коклюша в семейных очагах у лиц, контактировавших с больными детьми, как «практически здоровых», так и кашляющих членов семей, а также дать предварительную характеристику фазового состава популяции бактерий, персистирующих в носоглотке обследованных детей и взрослых.

Исходя из предыдущего опыта, для анализа отбирали препараты, содержащие не менее $10^2 - 10^3$ ГЭ/мл. Порог минимального числа ГЭ в образце обусловлен предельной чувствительностью метода определения специфической мишени, сформированной в результате интеграции IS481 в оперон *bvgAS.* По результатам титрования клонированной последовательности он составляет несколько копий. То есть чувствительность регистрации инсерционного мутанта не превышает 3 — 5 копий в 5 мкл образца, тогда как ГЭ *B. pertussis* составляет менее 0,1 ГЭ из-за большой копийности последовательности IS481.

Нами обследовано 24 образца, удовлетворяющих сформулированным условиям, — содержащих от 3 до 5 копий ГЭ в 5 мкл раствора. Для того чтобы понизить порог выявления искомых событий интеграции, нами использован метод нестед — ПЦР, описанный нами ранее при анализе популяций бактерий, выделенных от макак, резус [20] и позволяющий, как правило, повысить чувствительность выявления минимальных количеств ДНК-мишени. Нестед — ПЦР 24 отобранных образцов и последующее сиквенирование полученных продуктов амплификации позволило выявить 3 образца ДНК, содержащей интеграцию IS481 в опероне *bvgAS* (12,5%). 2 образца получены от взрослых (22 лет и 35 лет) и одного привитого по возрасту ребенка 4 лет. У всех троих кашель отсутствовал в течение всего периода наблюдения, то есть они являлись бессимптомными носителями *B. pertussis,* генетические маркеры которых выделялись в низких концентрациях ($10^2 - 10^3$ ГЭ/мл).

Частота выявления генетических изменений в ДНК *B. pertussis* контактных лиц составила 12,5%.

Заключение

На фоне высокого охвата детей профилактическими прививками против коклюша основными источниками заражения младенцев бактериями *B. pertussis* являются взрослые и подростки. У 86,1% контактных лиц в семейных очагах длительно — от 3 до 6 месяцев (срок наблюдения) наблюдалось выявление из носоглотки возбудителя коклюша, в том числе у 35,34% при полном отсутствии кашля. Это показывает необходимость более тщательного наблюдения за контактными лицами, независимо от возраста и вакцинального статуса. Особенностью современного течения коклюша являются изменение возрастной структуры с ростом доли взрослых и подростков, у которых чаще развиваются легкие или атипичные формы заболевания, протекающие без типичных приступов спазматического кашля, но с длительным сухим редким или навязчивым покашливанием.

Установленное нами длительное выявление ДНК *B. pertussis* у контактных членов семьи, в том числе бессимптомных носителей, а также наличие авирулентных форм возбудителя коклюша, сформированных в результате перемещения IS481 в оперон *bvgAS,* которые могут представлять собой длительно персистирущие бактерии, позволяет объяснить поддержание циркуляции возбудителя даже в условиях массовой вакцинопрофилактики. Способность авирулентных форм передаваться новому хозяину, переходить в вирулентную форму возбудителя и вызывать заболевание у неимунных детей и взрослых, а также уровень эпидемиологической значимости носителей *B. pertussis* требуют пристального внимания и дальнейшего изучения. Полученные данные подтверждают более широкое, чем принято считать, распространение возбудителя коклюша и его циркуляции на фоне массовой вакцинации. Важным фактором, повышающим диагностические возможности клиницистов, является широкое и повсеместное внедрение высокочувствительных методов ранней диагностики с помощью современных тест-систем, способствующих выявлению минимального количества возбудителя. Частота и сроки выделения генетического материала *B. pertussis* у контактных лиц подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований по изучению атипичных форм коклюша, особенно у взрослых и подростков, участвующих в эпидемическом процессе поддержания циркуляции возбудителя коклюша и способствующих сохранению заболеваемости младенцев и детей раннего возраста, сохраняющих риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов. Все вышеперечисленные факторы диктуют необходимость введения в Национальный календарь прививок в России максимально ранней вакцинации младенцев и ревакцинации подростков и взрослых, прежде всего вакцинами, обеспечивающими противобактерийный иммунитет. Расширение возможностей календаря прививок позволит не только уменьшить число тяжелых форм коклюша с развитием осложнений, но и значительно снизить циркуляцию возбудителя.

Литература

1. Чупринина, Р.П. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее / Р.П. Чупринина, Н.А. Озерецковский, И.А. Алексеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2014. — №6 (79). — С. 89—99.

2. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2):326-82.

3. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. Paediatr Respir Rev. 2008; 9(3):201-11.

4. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко. — М: Комментарий, 2014. — 176 с.

5. Медкова, А.Ю. Распространенность стертых форм коклюша и анализ фазовых состояний бактерий *Bordetella pertussis* / А.Ю. Медкова [и др]. // Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С.19—22.

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic — Washington, 2012. MMWR. 2012; 61(28):517-22.

7. Rosewell A, Spokes PJ, Gilmour RE. NSW Annual vaccine-preventable disease report, 2011. NSW Public Health Bull. 2012; 23(10):171-8.

8. Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. Euro Surveill. 2014; 19(40):20921.

9. Laboratory-confirmed pertussis in England and Wales: data to end — October 2014. Health Protection Report. 2014; 8(47): 2-5. Available from:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/387812/hpr4714.pdf

10. Иозефович, О.В. Распространённость коклюша у длительно кашляющих детей 6-17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС вакциной / О.В. Иозефович [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — №5(66). С.56-59.

11. Лобзин, Ю.В. Проблемы вакцинопрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения / Ю.В. Лобзин, С.М. Харит // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 6. — С. 30—37.

12. Миндлина, А.Я. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин // Пульмонология. — 2016. — № 5. — С. 560—569.

13. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 26 мая 2017 г. — http://www.rospotrebnadzor.ru/ upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf

14. Van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory diagnosis of Pertussis. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(4):1005-1026.

15. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., Tracy L.R., Moerschel S.K. Pertussis: A Reemerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514.

16. Медкова, А.Ю. Выявление инсерционных мутантов авирулентных bvg$^-$-мутантов *Bordetella pertussis* у больных коклюшем, острой респираторной вирусной инфекцией и практически здоровых людей / А.Ю. Медкова и [др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2010. — № 4. — С. 9—13.

17. Медкова, А.Ю. Эпизоотический очаг коклюша у обезьян вида Papio gamadryas / А.Ю. Медкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 103—111.

18. Патент № 2506316 Российская Федерация. Способ диагностики коклюша и определения авирулентных мутантов возбудителя и диагностический набор / Каратаев Г.И., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю.; опубл. 10.02.2014.

19. Медкова, А.Ю. Инсерционная инактивация оперона вирулентности бактерий *Bordetella pertussis* в диагностике типичных и атипичных форм коклюша: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Медкова. — М.: 2013. — 27 с.

20. Каратаев, Г. И. Инсерционная инактивация оперона вирулентности в популяции персистирующих бактерий Bordetella pertussis / Г. И. Каратаев [и др.] // Генетика. — 2016. — Т. 52, № 3. — С. 1—9.

21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с

22. Knorr L, Fox JD, Tilley PA, Ahmed-Bentley J. Evaluation of real-time PCR for diagnosis of Bordetella pertussis infection // BMC Infect Dis. 2006; 6: 62. doi: 10.1186/1471-2334-6-62

23. Медкова А.Ю Накопление авирулентных инсерционных Bvg-мутантов Bordetella pertussis при экспериментальной инфекции лабораторных мышей / А.Ю. Медкова

[и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. — 2013. — № 4. — С. 22—25.

References

1. Chuprinina R.P., Ozereczkovskij N.A., Alekseeva I.A. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2014; 6(79):89-99 (in Russian).

2. Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2):326-82.

3. Wood N., McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. Paediatr Respir Rev. 2008; 9(3):201-11.

4. Babachenko, I.V. Whooping cough in children. / I.V Babachenko. M: Kommentarii, 2014. — 176 (in Russian).

5. Medkova A.Yu., Alyapkina Yu.S., Sinyashina L.N., et al. Detskie infekcii. 2010; 4: 19-22 (in Russian).

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic — Washington, 2012. MMWR. 2012; 61(28):517-22.

7. Rosewell A, Spokes PJ, Gilmour RE. NSW Annual vaccine-preventable disease report, 2011. NSW Public Health Bull. 2012; 23(10):171-8.

8. Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. Euro Surveill. 2014; 19(40):20921.

9. Laboratory-confirmed pertussis in England and Wales: data to end — October 2014. Health Protection Report. 2014; 8(47): 2-5. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/387812/hpr4714.pdf

10. Iozefovich O.V., Harit S.M., Kaplina S.P., et al. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2012; 5(66): 56-59 (in Russian).

11. Lobzin Yu.V., Harit S.M. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2014; 6: 30-37 (in Russian).

12. Mindlina A.Ya., Polibin R.V. Pul'monologiya. 2016; 5: 560-569 (in Russian).

13. State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016",May 26, 2017 ((in Russian) http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf

14. Van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory diagnosis of Pertussis. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(4):1005-1026.

15. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., Tracy L.R., Moerschel S.K. Pertussis: A Reemerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514.

16. Medkova, A. Yu., Alyapkina, Yu. S., Sinyashina, L. N., et al. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2010; 4: 9-13 (in Russian).

17. Medkova A.Yu., Karataev G.I., Shevcova Z.V., et al. Zhurnal infektologii. 2015; 7(3): 103-111 (in Russian).

18. Karataev G.I., Sinyashina L.N., Medkova A.Yu. inventors. Sposob diagnostiki koklyusha i opredeleniya avirulentnyh mutantov vozbuditelya i diagnosticheskij nabor. Russian Federation patent RU 2506316; 2014 Feb 10 (in Russian).

19. Medkova A.Yu. Insercionnaya inaktivaciya operona virulentnosti bakterij *Bordetella pertussis* v diagnostike tipichnyh i atipichnyh form koklyusha [Insertional inactivation of Bordetella pertussis virulence regulatory operon in the diagnosis of typical and atypical forms of pertussis] [abstract of dissertation]. Moscow (Russia): Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation; 2013: 27 p (in Russian).

20. G.I. Karataev, L. N. Sinyashina*a*, A. Yu. Medkova*a*, et al. Insertional Inactivation of Virulence Operon in Population of Persistent *Bordetella pertussis* Bacteria. Russian Journal of Genetics. 2016; 52 (4): 370—377 (in Russian).

21. Glantz S.A. Medical and biological statistics. Moscow; Praktika, 1999. 459 p. (in Russian).

22. Knorr L, Fox JD, Tilley PA, Ahmed-Bentley J. Evaluation of real-time PCR for diagnosis of Bordetella pertussis infection // BMC Infect Dis. 2006; 6: 62. doi: 10.1186/1471-2334-6-62

23. Medkova, A.Yu., Sinyashina, L.N., Rumyantseva, Yu. P., et al., Mol. Genet. Microbiol. Virusol. 2013; 28 (4): 156—161 (in Russian).

Авторский коллектив:

Нестерова Юлия Васильевна — заведующая отделением специфической профилактики инфекционных болезней и иммунодефицитных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-31-24, e-mail: neste.julia@mail.ru

Медкова Алиса Юрьевна — научный сотрудник лаборатории генетики бактерий Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: 8 (499)193-61-90, e-mail: baburida@yandex.ru

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

Сёмин Евгений Григорьевич — научный сотрудник лаборатории генетики бактерий Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8 (499)193-61-90, e-mail: recitar@mail.ru

Калисникова Екатерина Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории медицинской микробиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-07-40; e-mail: katrinsp2006@yandex.ru

Синяшина Людмила Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории генетики бактерий Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, д.м.н.; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: vasilissa7777@yandex.ru

Каратаев Геннадий Иванович — ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики бактерий Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, д.б.н.; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: karataevgi@rambler.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-25-32

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИКИ БРЮШНОГО ТИФА В САНКТ–ПЕТЕРБУРГЕ

К.Е. Новак [1], А.Г. Дьячков [2], Е.В. Эсауленко [1]

[1] *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия*

[2] *Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия*

Epidemiological features and evolution of clinical presentation of typhoid fever in Saint-Petersburg

K.E. Novak [1], A.G. Dyachkov [2], E.V. Esaulenko [1]

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

[2] Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности эпидемиологии и клинического течения брюшного тифа в современном мегаполисе.

Материалы и методы: В исследование включено 115 пациентов с брюшным тифом, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2005—2017 гг. Проведено сравнение особенностей эпидемиологии и клинического течения брюшного тифа в крупном мегаполисе у 59 пациентов, госпитализированных с 2005 по 2009 г., и 56 пациентов, госпитализированных с 2010 по 2017 г.

Результаты: в последние годы среди пациентов с брюшным тифом выявлено увеличение доли граждан Средней Азии. Нами наблюдалось изменение социального статуса больных за счет уменьшения доли лиц без определенного места жительства, а также уменьшения числа пациентов с сопутствующей инфекционной патологией. В клинической картине заболевания стали преобладать атипичные формы со средне-тяжелым течением.

Заключение: клиническая картина и эпидемиология брюшного тифа подвержены динамическим изменениям. Новые данные об эпидемиологии брюшного тифа и его преимущественно атипичном течении необходимо учитывать для своевременной диагностики заболевания.

Ключевые слова: *брюшной тиф, S. typhy, эпидемиология.*

Abstract

Purpose: To study an epidemiological features and evolution of clinical presentation of typhoid fever in modern megapolis

Materials and methods: A study of 115 patient's medical records was performed. All patients were hospitalized in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia during 2005—2017 with confirmed diag№sis of typhoid fever. We have conducted a comparison of epidemiological and clinical features between 59 patients hospitalized in 2005—2009 and 56 hospitalized in 2010—2017.

Results: There was increase proportion of Central Asia' countries citizens among study group during recent years. Social status of affected patients had also changed recently due to decrease fraction of homeless people along with decreased number of patients with accompanied infectious diseases. Atypical clinical presentation had become more common №wadays with most of a patients presented with moderate severity form of disease.

Conclusion: Clinical presentation and epidemiology of typhoid fever are prone to changes over time. New data on epidemiology and predominance of atypical form of disease need to be considered to ensure prompt diag№sis of a disease.

Key words: *typhoid fever, S. typhy, epidemiology.*

Введение

Брюшной тиф на протяжении многих лет остаётся актуальной инфекционной патологией в Российской Федерации (РФ) и Санкт-Петербурге (СПб) [1, 2, 3, 6]. Это обусловлено как наличием автохтонных случаев у лиц из социально неблагополучных групп населения, так и увеличением числа случаев завоза инфекции в связи с активной миграцией населения и популярностью международного туризма [1, 2, 3, 7]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 11—20 миллионов человек ежегодно заболевают тифом и от 128 000 до 161 000 человек умирают от него [4, 6, 7].

Несмотря на значительные достижения в борьбе с брюшным тифом, показатель заболеваемости остаётся высоким (более 100 случаев на 100 000 населения) в странах Южной, Центральной и Юго-Восточной Азии, а также Южной Африки. Средний уровень заболеваемости (от 10 до 100 случаев на 100 000 населения) характерен для других регионов Азии, Африки, Латинской Америки, Карибских островов

и Океании [1, 7, 9, 10], многие из этих стран являются популярными туристическими направлениями для россиян. Уровень заболеваемости среди населения Узбекистана, Туркменистана, Кыргызстана, Казахстана колеблется в разные годы от 0,6 до 7,7 на 100 000 населения [1, 7, 9], при этом, по данным Организации Объединённых Наций (ООН), эти государства входят в «топ-10 государств-доноров» трудовых мигрантов, которые въезжают на территорию РФ.

Согласно официальной статистике, в последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости брюшным тифом в РФ и СПб, с периодическим возрастанием этого показателя, обусловленным локальными вспышками заболевания [4, 6, 7]. Наиболее крупная вспышка брюшного тифа имела место в ноябре — декабре 2013 г. в г. Подольске Московской области среди лиц, проживающих в общежитии, где было выявлено 35 случаев брюшного тифа и 2 случая бессимптомного бактерионосительства *S. typhi*. Среди пострадавших — граждане РФ и стран СНГ. Выделенные от заболевших штаммы *S. typhi* были идентичны по генотипу и по фенотипу резистентности и относились к «азиатскому клону», характерному для эндемичных стран Юго-Восточной и Средней Азии, включая Таджикистан и Узбекистан [6]. В 2017 г. отмечался рост заболеваемости брюшным тифом в РФ в 1,8 раза по сравнению с данными 2016 г. [8]. Несмотря на то, что клиническая картина заболевания в последние годы претерпела ряд изменений, по-прежнему регистрируются тяжелые формы и летальные исходы [1, 2, 3, 9]. Даже при спорадическом характере заболеваемости на территории РФ актуальной является проблема резистентности возбудителя брюшного тифа к антимикробным препаратам (АМП). Многочисленные исследования показали, что в настоящее время глобальное распространение получили штаммы с определенными фенотипами резистентности к АМП (резистентность низкого и высокого уровня к фторхинолонам, сочетанная резистентность к препаратам первого уровня — ампициллину, левомицетину, ко-тримоксазолу) [1, 7, 10—17].

Таким образом, в настоящее время в связи с патоморфозом брюшного тифа, появлением, завозом и распространением резистентных ко многим антимикробным препаратам штаммов возбудителя возможно увеличение числа случаев заболевания и трудности с подбором препаратов для этиотропной терапии.

Цель исследования — анализ особенностей эпидемиологии и клинического течения брюшного тифа в современном мегаполисе.

Материалы и методы

В исследование включено 115 пациентов с брюшным тифом, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина в 2005—2017 гг. Диагноз подтверждался бактериологическим методом (выделение возбудителя из кала, крови, желчи) у 52,6%, серологическим методом (РА, РНГА) — у 1%, бактериологическим и серологическим методами — у 46,4%. Клинические методы исследования включали анализ статистических карт стационарных больных с целью регистрации: пола, возраста, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, а также данных объективного осмотра с обследованием по системам и органам.

Для проведения сравнительного анализа эпидемиологических особенностей и клинической картины заболевания пациенты были разделены на две сопоставимые группы. Группу сравнения (1 группа) составили пациенты, находившиеся на лечении с 2005 по 2009 г. — 59 чел. (51,3%), анализируемую группу (2 группа) — пациенты, находившиеся на лечении с 2010 по 2017 г. — 56 чел. (48,7%).

Результаты и обсуждение

В РФ заболеваемость брюшным тифом носит спорадический характер (в XXI в. показатель заболеваемости брюшным тифом составил 0,03—0,1 на 100 тыс. населения). В последние годы активно увеличиваются миграционные потоки, в том числе из стран, эндемичных по брюшному тифу: Таджикистана, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, Кыргызстана. Сохраняется высокий уровень выездного туризма среди российских граждан (Египет, Турция, Индия, Китай и др.), что привело к изменению в структуре больных брюшным тифом в РФ [1, 7]. По результатам нашего исследования в обеих группах преобладали граждане РФ (86% и 73% соответственно, $p = 0{,}076$), но следует обратить внимание, что в последние годы число граждан Таджикистана в структуре больных брюшным тифом выросло в 5 раз (3% и 16%, $p = 0{,}021$), а число граждан Узбекистана увеличилось втрое (2% и 7%, $p = 0{,}151$). В последние годы среди заболевших реже встречались граждане Беларуси (4% и 2%) и не было граждан Кыргызстана и Молдовы (рис. 1).

При анализе эпидемиологического анамнеза выяснено, что число граждан, покидавших территорию России или прибывших в РФ в сроки, соответствующие инкубационному периоду брюшного тифа, увеличилось почти в 3,5 раза в период с 2010 по 2017 г. (10% и 34%, $p = 0{,}003$) (рис. 2).

В 2005—2009 гг. накануне заболевания из Таджикистана вернулись лишь 1% заболевших, из Индии — 7%, из Узбекистана — 2% пациентов. В 2010—2017 гг. завоз данной инфекционной болезни в основном осуществлялся с территории Таджикистана (12%), Индии (12%) и Узбекистана (4%). В единичных случаях — из Мексики, Таиланда и Доминиканской Республики (рис. 3).

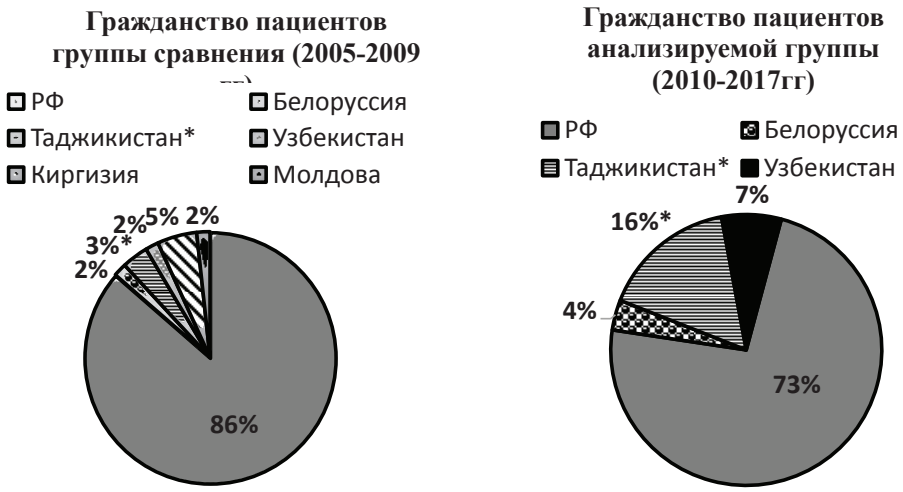

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от гражданства

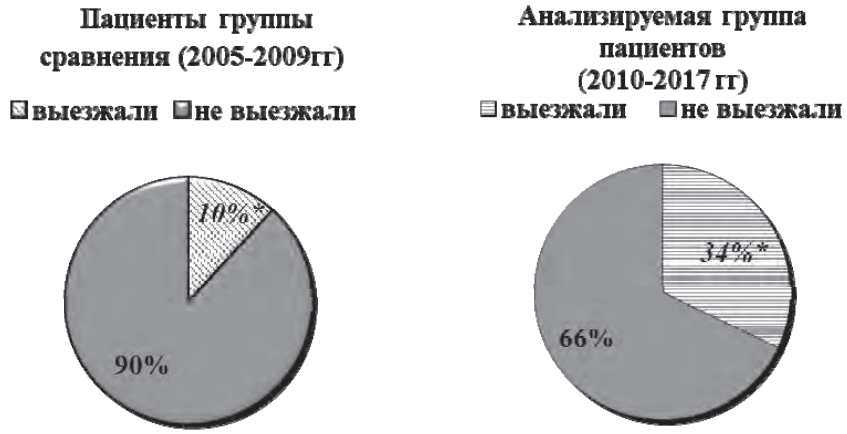

Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от выезда за пределы РФ

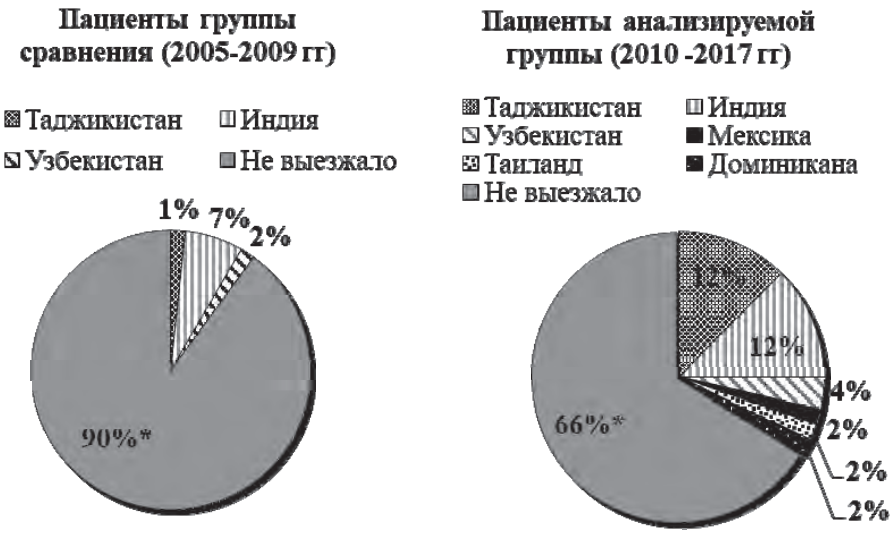

Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от эпидемиологического анамнеза

В Санкт-Петербурге среди госпитализированных лица БОМЖ в 2005—2009 гг. составляли 49%, а в 2010—2017 гг. их число уменьшилось до 28% (p=0,024). Изменилась и доля официально неработающих граждан с 20% в 2005—2009 гг. до 45% в 2010—2017 гг. (p=0,001) (рис. 4).

По литературным данным [1, 2, 3, 5, 7, 9], чаще заболевание встречается в возрасте 15—45 лет, преимущественно у мужчин, что совпадает с данными нашего исследования: медиана возраста наблюдаемых пациентов составила 33,5 (27/41) лет, преобладали мужчины (73% мужчин, 27% женщин).

По мнению многих авторов, во второй половине XX в. произошло изменение клинического течения брюшного тифа. Облегчение тяжести заболевания обусловливается действием социальных факторов, приводящих к повышению неспецифической резистентности организма человека, созданию иммунной прослойки в результате вакцинации населения в эндемичных регионах, изменением биологических свойств возбудителя, а также применением антимикробных препаратов [1, 2, 3, 5, 7, 9]. И в нашем исследовании, проведенном в мегаполисе, мы отмечали в большинстве случаев стертую клиническую картину с преобладанием средне-тяжелых форм. Отсутствие в первые дни болезни характерной клинической картины ведет к несвоевременной диагностике заболевания врачами первичного звена здравоохранения и позднему поступлению больных в стационар. Так, по результатам наших наблюдений пациенты обеих групп были госпитализированы на 4—14-й день болезни (медиана 10 (5/14) дней и 7 (4/13,5) дней в 1-й и 2-й группе соответственно p=0,164).

По сравнению с предыдущим периодом, в последние годы чаще регистрировалось острое начало заболевания (74,6% и 96,4% соответственно, p=0,001). Максимальные цифры температуры в среднем в обеих группах достигали 39,0°C, но на современном этапе заболевание характеризовалось меньшей длительностью лихорадочного периода (22 (13—31) и 15 (9,5—24) дней соответственно, p=0,014) и меньшей длительностью госпитализации (35 (25—45) и 29 (22—35) дней, p=0,031). Также у пациентов анализируемой группы реже, чем в группе сравнения, отмечались жалобы на боль в животе (83,1% и 64,3%, p=0,035), реже выявлялась гепатомегалия (91,5% и 44,6%; p=0,0001), относительная брадикардия (40,1% и 25,0%, p=0,021) и гипотония (50,1% и 30,4%, p=0,027). Примерно с одинаковой частотой в обеих группах возникали: диарея (87,5% и 88,1%), патологические примеси в стуле (16,1% и 25,4%) и спленомегалия (25,0% и 32,2%). У пациентов анализируемой группы типичная брюшнотифозная экзантема выявлялась всего у 2 больных (3,6% случаев), на 8-й и 10-й день болезни соответственно. У пациентов группы сравнения экзантема была обнаружена значительно чаще — в 18,6% случаев (p=0,01), в среднем сыпь появлялась на 12-й день болезни. Психические нарушения (инверсия сна, заторможенность или дезориентация) выявлялись редко в обеих группах — 8,9% и 6,8% (p=0,426) (табл. 1, 2).

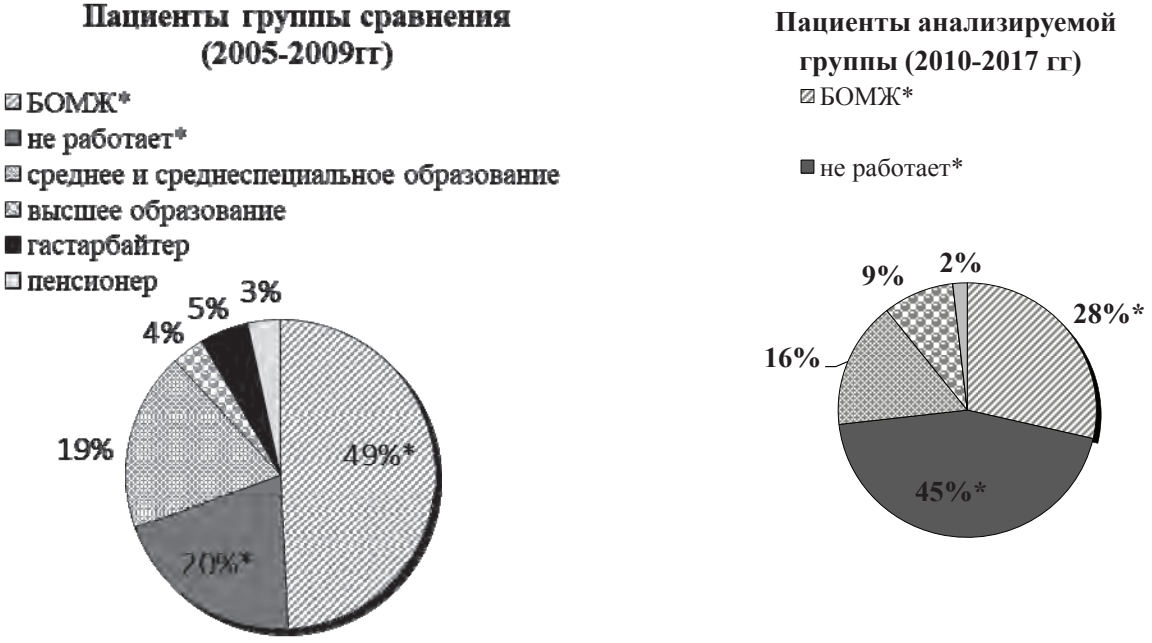

Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от социального статуса

Таблица 1

Особенности клинической картины

Показатели	Пациенты, 2005 – 2009 гг. n = 59	Пациенты, 2010 – 2017 гг. n = 56	U-тест Манна – Уитни
День поступления	10 (5/14)	7 (4/13,5)	p = 0,164
Койко-дни	35 (25/45)	29 (22/35)	p = 0,031*
Длительность лихорадки	22 (13/31)	15(9,5/24)	p = 0,014*
Максимальная температура, °С	39,1 (38,7/39,8)	39,0 (38,2/40,0)	p = 0,509
Розеолы, день болезни	12 (8/15)	9 (8/9,6)	p = 0,41
Кратность стула	5 (3/8)	5 (3,5/8,5)	p = 0,665
Длительность диареи, сутки	11 (6/17)	14 (10/19,7)	p = 0,086

* – различия статистически достоверны.

Таблица 2

Особенности клинической картины

Клинические проявления	Пациенты, 2005 – 2009 г. n = 59		Пациенты, 2010 – 2017 г. n = 56		Критерий χ^2
	n	%	n	%	
Острое начало	44	74,6	54	96,4	$\chi^2 = 11,71$; p = 0,001*
Розеолезная сыпь	11	18,6	2	3,6	$\chi^2 = 6,70$; p = 0,01*
Гепатомегалия	54	91,5	25	44,6	$\chi^2 = 41,01$, p = 0,0001*
Спленомегалия	19	32,2	14	25,0	$\chi^2 = 1,91$, p = 0,167
Диарея	52	88,1	49	87,5	$\chi^2 = 2,21$, p = 0,529
Патологические примеси	15	25,4	9	16,1	$\chi^2 = 1,29$, p = 0,257
Боли в животе	49	83,1	36	64,3	$\chi^2 = 6,29$, p = 0,035*
Относительная брадикардия	24	40,1	14	25,0	$\chi^2 = 5,21$, p = 0,021*
Гипотония	30	50,1	17	30,4	$\chi^2 = 7,49$, p = 0,027*
Психические нарушения	4	6,8	5	8,9	$\chi^2 = 0,01$, p = 0,426

* – различия статистически достоверны.

Количество сопутствующих хронических заболеваний среди больных брюшным тифом в последние годы значительно уменьшилось ($p < 0,05$). Прежде всего это снижение коснулось таких заболеваний, как хронические вирусные гепатиты (ХВГ) (13,6 и 1,8%), ВИЧ-инфекция (23,7 и 0%), алкоголизм (40,7 и 14,3%) и педикулез (33,9 и 14,3%), что коррелирует с изменением социального статуса больных (табл. 3).

Таблица 3

Частота регистрации сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Пациенты, 2005 – 2009 гг. n = 59		Пациенты, 2010 – 2017 гг. n = 56		Критерий χ^2
	n	%	n	%	
Наличие сопутствующих заболеваний	47	79,7	21	37,5	$\chi^2 = 23,18$ p = 0,0001*
ХВГВ	8	13,6	1	1,8	$\chi^2 = 5,26$ p = 0,017*
ХВГС	8	13,6	1	1,8	$\chi^2 = 5,26$ p = 0,017*
ХВГВ + ХВГС	6	10,2	0	0	–
ВИЧ	14	23,7	0	0	$\chi^2 = 12,26$ p = 0,0001*
Чесотка	0	0	1	1,8	$\chi^2 = 1,29$ p = 0,256
Педикулез	20	33,9	8	14,3	$\chi^2 = 7,40$ p = 0,007*
Алкогольная зависимость	24	40,7	8	14,3	$\chi^2 = 11,76$ p = 0,001*
Наркотическая зависимость	1	1,7	0	0	$\chi^2 = 0,81$ p = 0,367

Окончание таблицы 3

Сопутствующие заболевания	Пациенты, 2005 – 2009 гг. n = 59		Пациенты, 2010 – 2017 гг. n = 56		Критерий χ^2
	n	%	n	%	
ХВНГ	2	3,4	1	1,8	$\chi^2 = 0{,}139$ p = 0,710
Хронический панкреатит	9	15,3	11	19,6	$\chi^2 = 0{,}15$ p = 0,702
Хронический бронхит	8	13,6	7	12,5	$\chi^2 = 0{,}77$ p = 0,318
Дизентерия	1	1,7	1	1,8	$\chi^2 = 0{,}113$ p = 0,737

* – различия статистически достоверны.

Осложнения брюшного тифа были выявлены у 20,3% пациентов 1-й группы и у 8,9% больных 2-й группы. Кишечное кровотечение развилось у 8,5% и 5,4% и, а перфорация кишечника – у 3,4% и 3,6% больных соответственно. В исследуемых группах не было отмечено статистически значимых различий по частоте возникновения осложнений. Летальный исход был зафиксирован у четырех пациентов (по одному случаю в 2005 и 2008 гг. и в 2012 и 2016 гг.). Все четверо умерших больных были из социально неблагополучных групп населения, с поздними сроками поступления в стационар и умерли при нахождении в стационаре не больше 1 – 2 сут.

Применение антибиотиков для лечения больных брюшным тифом значительно снижает длительность лихорадочного периода [5, 9, 10]. В настоящее время отмечается рост резистентности возбудителя брюшного тифа к широкому спектру антимикробных средств. Устойчивость к левомицетину в Европе регистрировалась уже с 1950 г., а затем резистентные штаммы стали появляться в Мексике, Юго-Восточной Азии, Индии. В дальнейшем обнаружилась резистентность *S. typhi* к ампициллину, ко-тримоксазолу и другим АМП. В последние годы в странах Азии полирезистентные штаммы составляют до 80% всех выделенных возбудителей. В начале XXI в. появились сообщения о снижении терапевтической эффективности фторхинолонов [9 – 19]. В нашем исследовании в большинстве случаев (107 пациентов, 93%) в качестве средства этиотропной терапии применялись антибиотики из группы фторхинолонов в сочетании с цефалоспоринами. В нашей выборке пациентов, обследованных на чувствительность к АПМ, 82,8% (29 человек из 35) имели резистентность к нефторированным хинолонам (налидиксовой кислоте) и у четверых определялась устойчивость к современным фторхинолонам, но сохранялась чувствительность к другим группам препаратов (табл. 4).

Таблица 4

Частота выявления штаммов S. typhi, устойчивых к АПМ

Антимикробные препараты	Число обследованных штаммов	Число штаммов устойчивых к АМП, абс. число /%
Ципрофлоксацин	86	4 / 4,6
Офлоксацин	31	4 / 12,9
Левофлоксацин	36	4 / 11,1
Норфлоксацин	22	4 / 18,2
Налидиксовая кислота	35	29 / 82,8
Амоксиклав	75	0
Цефтриаксон	79	0
Цефуроксим	37	27 / 72,9
Цефоперазон	69	0
Цефалексин	37	10 / 27,0
Цефтазидим	83	0
Цефиксим	60	0
Цефокситин	67	34 / 50,7
Цефазолин	24	22 / 91,6
Амикацин	87	0
Левомицетин	52	2 / 3,8
Гентамицин	50	34 / 68,0
Тетрациклин	68	0
Полимиксин	14	0
Бисептол	36	0
Имипенем	77	0

На фоне этиотропной терапии у наблюдаемых нами больных длительность лихорадочного периода в стационаре редко превышала 10 дней, за исключением случаев, когда определялась резистентность *S. typhi* к используемым АМП, что потребовало изменения в назначении препаратов с учетом полученной чувствительности.

Заключение

По результатам проведенного исследования нам удалось продемонстрировать изменение особенностей эпидемиологии и клинического течения брюшного тифа. Нами наблюдалось изменение социального статуса больных за счет уменьшения доли лиц без определенного места жительства. Среди завозных случаев наибольшую эпидемиологическую опасность в Санкт-Петербурге в настоящее время представляют мигранты из Средней Азии, туристы из Индии. На современном этапе клиническая картина характеризуется преобладанием атипичных форм, преимущественно острым началом заболевания, снижением тяжести течения болезни и уменьшением числа пациентов с инфекционной коморбидностью. Снижение доли больных с жизнеугрожающими осложнениями брюшного тифа не носит статистически значимого характера. Современное клиническое течение данной инфекции в большинстве случаев отличается от классического, что затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Литература

1. Кафтырева, Л.А. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации / Л.А. Кафтырева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2012. — № 21. — С. 101—108.

2. Яковлев, А.А. Клинико-лабораторная картина брюшного тифа в мегаполисе / А.А. Яковлев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 2. — С. 27—30.

3. Сухорук, А.А. Клиническая картина брюшного тифа в современных условиях / А.А. Сухорук, Е.Г. Гордиевкая, Е.В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, №S3. — С. 82—83.

4. ВОЗ. Брюшной тиф. Онлайновые вопросы и ответы январь 2018 г. — Режим доступа: http://www.who.int/features/qa/typhoid-fever/ru/ (21.11.2018).

5. Беляева, Н.М. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным брюшным тифом (инфекцией, вызванной Salmonellatyphi) / Н.М. Беляева [и др.]. — Режим доступа — http://iia-rf.ru/upload/iblock/bd3/bd39c89f786895b48e9d46eb866ad051.pdf (21.11.2018).

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. — 192 с.

7. Кафтырева, Л.А. Эпидемиологические тенденции брюшного тифа / Л.А. Кафтырева, З.Н. Матвеева, С.А. Егорова // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № S. — С. 29.

8. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2017 г. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (21.10.2018).

9. Коваленко, А.Н. Брюшной тиф: Опыт последнего десятилетия / А.Н. Коваленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т.1, № 2/3. — С. 69—72.

10. Рахманов, Э.Р. Лечение больных брюшным тифом в зависимости от антибиотикочувствительности выделенных штаммов Sal. Typhi / Э.Р. Рахманов [и др.] // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» — 2012. — № 2. — С. 134—136.

11. Gatifloxacin for treating enteric fever Submission to the 18th Expert Committee on the

12. Selection and Use of Essential Medicines. WHO 21-25.03.2011.Available at:http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/en/(21.11.2018).

13. Olarte, J. Salmonella typhi resistant tochloramphenicol, ampicillin, and other antimicrobial agents: strains isolated during anextensive typhoid fever epidemic in Mexico / J. Olarte, E. Galindo // Antimicrob. Agents Chemother. — 1973. — Vol. 4. — P. 597—601.

14. Chau TT. Antimicrobial drug resistance of Salmonella enterica serovar typhi in asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroqui № lones / T.T. Chau [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, N 12. — P. 4315—4323.

15. Connerton, P. Epidemic typhoid in Vietnam: molecular typing of multiple-antibiotic-resistant Salmonella enterica serotype typhi from four outbreaks / P. Connerton [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38, N2. — P. 895—897.

16. Kariuki, S. Characterization of multidrug-resistant typhoid outbreaks inKenya / S. Kariuki [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, N 4. — P. 1477—1482.

17. Kumar, Y. High level of resistance to nalidixic acid in Salmonella enteric serovar typhi in Central India / Y. Kumar, A. Sharma, KR. Mani Kumar // J. Infect. Dev. Ctries. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 467— 469.

18. Kumar, R. Multidrug-resistant typhoid fever / R. Kumar, N.S. Gupta // Indian J. Pediatr. — 2007. -Vol. 74. — P. 39—42.

19. Lewis, M.D. Typhoid fever: a massive, single-point source, multidrug-resistant outbreak in Nepal / M.D. Lewis [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40. — P. 554—561.

20. Mandal, S. Synergism of ciprofloxacin and trimethoprim against Salmonella enterica serovar typhi isolates showing reduced susceptibility to ciprofloxacin / S. Mandal, M.D. Mandal, N.K. Pal // Chemotherapy 2004. — Vol. 50. — P. 152—154.

References

1. Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Kozyreva V.K., Makarova M.A., Vojtenkova E.V., Matveeva Z.N., Zabrovskaya A.V., Suzhaeva L.V. Feature softyphoid fever in Russian Federation // Dal'nevostochnyj Zurna lInfekcionnoj Patologii. —2012. — № 21. — S. 101—108.

2. Suhoruk A.A., Gordievkaya E.G., Esaulenko E.V. Contemporary clinical presentation of typhoid fever. Zurnal infektologii. 2015. T. 7. №S3. S. 82-83.

3. Yakovlev A.A., Kotlyarova S.I., Cherenkova G.YU., Pershin S.S., Kaftyreva L.A., Musatov V.B. The clinical and laboratory picture of typhoid in a megapolis. Epidemiologiya I infekcionnye bolezni. 2010. № 2. S. 27-303.

4. WHO. Typhoid fever. Questions and answers. January 2018 g. [Online resource]. Avaliable at: http://www.who.int/features/qa/typhoid-fever/ru/ (Accessed: 21.11.2018).

5. Belyaeva N.M., Pogorel'skaya L.V., Shestakova I.V., Kaftyreva L.A., Iva№va L.P., Nikiforov V.V., Shahmarda№v M.Z., Sokolova L. V. Clinical guidelines (treatment protocol) for adults with typhoid fever (infectious disease caused by *Salmonella typhi*) [Online resource]. Avaliable at: http://iia-rf.ru/upload/iblock/bd3/bd39c89f786895b48e9d46eb866ad051.pdf (Accessed: 21.11.2018).

6. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2013 godu: Gosudarstvennyj doklad Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej I blagopoluchiya cheloveka. — 2014. — 192 s.

7. Kaftyreva L.A., Matveeva Z.N., Egorova S.A. Epidemiological patterns of typhoid fever Infekciya I immunitet. 2017. № S. S. 29.

8. Infekcionnaya zabolevaemost' v Rossijskoj Federacii za yanvar'-dekabr' 2017 g. [Online resource] Avaliable at: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (Accessed: 21.10.2018).

9. Kovalenko A. N., Iva№v A. M., Odinaev N. S., Rahma№v M. I., Murachev A. A. Thypoid fever: experience from last decade // Zurnal infektologii. —2009. — T. 1, № 2/3. — S. 69—72.

10. Rahmanov EH.R., Kamardinov H.K., Mati№v SH.K., Melikov Z.M., Gulyamova N.M. Antibiotic resistance profile of Sal. Typhi and its influence on treatment of typhoid fever // Nauchno-medicinskij zhurnal «Vestnik Avicenny». — 2012. — № 2. — S. 134-136.

11. Gatifloxacin for treating enteric fever Submission to the 18th Expert Committee on the

12. Selection and Use of Essential Medicines. WHO 21-25.03.2011.Available at:http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/en/(21.11.2018).

13. Olarte, J. Salmonella typhi resistant tochloramphenicol, ampicillin, and other antimicrobial agents: strains isolated during anextensive typhoid fever epidemic in Mexico / J. Olarte, E. Galindo // Antimicrob. Agents Chemother. — 1973. — Vol. 4. — P. 597—601.

14. Chau TT. Antimicrobial drug resistance of Salmonella enterica serovar typhi in asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroqui № lones / T.T. Chau [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, N 12. — P. 4315—4323.

15. Connerton, P. Epidemic typhoid in Vietnam: molecular typing of multiple-antibiotic-resistant Salmonella enterica serotype typhi from four outbreaks / P. Connerton [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38, N2. — P. 895—897.

16. Kariuki, S. Characterization of multidrug-resistant typhoid outbreaks inKenya / S. Kariuki [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, N 4. — P. 1477—1482.

17. Kumar, Y. High level of resistance to nalidixic acid in Salmonella enteric serovar typhi in Central India / Y. Kumar, A. Sharma, KR. Mani Kumar // J. Infect. Dev. Ctries. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 467— 469.

18. Kumar, R. Multidrug-resistant typhoid fever / R. Kumar, N.S. Gupta // Indian J. Pediatr. — 2007. -Vol. 74. — P. 39—42.

19. Lewis, M.D. Typhoid fever: a massive, single-point source, multidrug-resistant outbreak in Nepal / M.D. Lewis [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40. — P. 554—561.

20. Mandal, S. Synergism of ciprofloxacin and trimethoprim against Salmonella enterica serovar typhi isolates showing reduced susceptibility to ciprofloxacin / S. Mandal, M.D. Mandal, N.K. Pal // Chemotherapy 2004. — Vol. 50. — P. 152—154.

Сведения об авторах:

Новак Ксения Егоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, 8(812)274-90-65, e-mail: kseniya.№vak@mail.ru

Дьячков Андрей Георгиевич — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)409-79-62, e-mail:cd4@inbox.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-33-40

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 6HP В СОСТАВЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ

А.В. Кравченко[1], Н.В. Сизова[2], С.В. Минаева[3], О.А. Козырев[4], Ф.И. Нагимова[5], О.С. Ефремова[1], Д.А. Гусев[2], Е.В. Овсянникова[6]

[1]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия
[2] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия
[3] Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия
[4] Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Волгоград, Россия
[5] Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия
[6] АО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ», Москва, Россия

The results of the efficacy and safety of the new russian drug 6HP in the antiretroviral therapy regimens of HIV-infected patients

A.V. Kravchenko[1], N.V. Sizova[2], S.V. Minaeva[3], O.A. Kozyrev[4],
F.I. Nagimova[5], O.S. Efremova[1], D.A. Gusev[2], E.V. Ovsyannikova[6]
[1]Central Research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
[2] Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Sainy-Petersburg, Russia
[3] Nizhny Novgorod regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Nizhny Novgorod, Russia
[4] Volgograd regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Volgograd, Russia
[5] Republican center for prevention and fight against AIDS and control of AIDS and infectious diseases, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
[6] Joint-stock company «Proizvodstvenno-Kommercheskaya Assotsiatsiya AZT», Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценка эффективности и безопасности схем АРТ, включавших различные дозировки препарата 6HP с приемом 1 раз в сутки, по сравнению со схемой АРТ, содержавшей ФАЗТ, для выбора суточной дозы 6HP при проведении III фазы клинических исследований.

Пациенты и методы. 125 пациентов были рандомизированны по 25 человек в 4 группы в зависимости от суточной дозы препарата 6HP (600, 800, 1000, 1200 мг) и в группу сравнения (фосфазид). По суточной дозе препарата 6HP исследование было слепым. Все пациенты, помимо исследуемых препаратов, получали 3TC и EFV. Эффективность схем АРТ оценивали по доле пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл и приросту количества CD4+лимфоцитов через 24 недели терапии.

Результаты. Применение схемы АРТ, включавшей 6HP + 3TC + EFV, было высокоэффективно вне зависимости от суточной дозы препарата 6HP, и сопоставимо с эффективностью режима сравнения (ФАЗТ + 3TC + EFV). Более чем у 95,5 % пациентов, получавших 600 мг и 800 мг препарата 6HP в сутки, через 24 недели терапии уровень РНК ВИЧ был < 50 копий/мл (в группе сравнения – 87,5 %). У пациентов всех групп отмечено существен-

Abstract

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of ART regimens that included different doses of the drug 6HP with the reception of QD, in comparison with the scheme of ART, containing, PhAZT, to select the daily dose 6HP in conducting phase III clinical trials.

Patients and methods. 125 patients were randomized to 25 people in 4 groups, depending on the daily dose of the drug 6HP (600, 800, 1000, 1200 mg), and in the comparison group (phosphazide). For a daily dose of the drug 6HP the study was blind. All patients, in addition to the studied drugs were receiving 3TC and EFV. The effectiveness of ART regimens was assessed by the proportion of patients with HIV RNA <50 copies/ml and CD4+lymphocyte increase after 24 weeks of therapy.

Results. The use of ART scheme, which included 6HP + 3TC + EFV, was highly effective regardless of the daily dose of the drug 6HP, and is comparable to the effectiveness of the comparison mode (PhAZT+3TC+EFV). More than 95.5 % of patients receiving 600 mg and 800 mg of the drug 6HP QD, after 24 weeks of therapy, the level of HIV RNA was < 50 copies/ml (in the comparison group – 87.5 %). In patients of all groups there was a significant increase in the median

ное увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов. Максимальный результат увеличения медианы количества CD4+лимфоцитов (164 клетки/мкл) был отмечен у пациентов, получавших препарат 6HP, — 600 мг/сут.

Все исследуемые режимы были безопасны, поскольку 24 недели исследования завершили 94 % больных, получавших 6HP, и 96 % — получавших ФАЗТ. Лишь у 1 больного (1 %), получавшего максимальную суточную дозу 6HP (1200 мг), отмечено НЯ, возможно, связанное с исследуемым препаратом, и приведшее к отмене лечения.

Заключение. Эффективность и безопасность всех режимов АРТ не зависела от суточной дозы препарата 6HP и была сопоставима со схемой сравнения, включавшей ФАЗТ. Максимальный вирусологический и иммунологический ответ через 24 недели терапии был достигнут у пациентов, получавших препарат 6HP в дозе 600 мг/сут в составе схемы АРТ. Препарат 6HP рекомендуется для проведения исследования III фазы в суточной дозе 600 мг в составе схемы АРТ.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, АРТ, препарат 6HP.*

CD4+lymphocytes. The maximum result of increasing the median CD4 + lymphocyte count (164 cells/μl) was observed in patients receiving the drug 6HP — 600 mg/day. All the studied modes was safe because of the 24-week study made up 94 % of the patients receiving 6HP, and 96 % of receiving PhAZT. Only 1 patient (1 %) receiving the maximum daily dose 6HP (1200 mg), marked AES possibly related to study medication, and which led to the cancellation of the treatment.

Conclusions. The effectiveness and safety of all modes of ART did not depend on the daily dose of the drug 6HP and was comparable to the comparison scheme, which included PhAZT. The maximum virological and immunological response after 24 weeks of therapy was achieved in patients receiving the drug 6HP at a dose of 600 mg QD in the ART scheme. The drug 6HP is recommended for phase III study in a daily dose of 600 mg in the ART.

Key words: *HIV infection, ART, drug 6HP.*

Введение

Создание новых антиретровирусных препаратов (АРВП) с однократным приемом препаратов в сутки и обладающих хорошей переносимостью является приоритетным направлением развития современных схем антиретровирусной терапии (АРТ). Согласно существующим рекомендациям, в состав предпочтительной схемы АРТ первой линии рекомендуют включать 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) тенофовир (TDF) или абакавир (ABC) или фосфазид (ФАЗТ) в сочетании с эмтрицитабином (FTC) или ламивудином (3TC). В качестве третьего препарата следует назначать ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) или ингибитор протеазы (ИП) или интегразы ВИЧ (ИИ) [1, 2]. В настоящее время АРТ следует назначать всем больным как можно раньше после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Пациенты вынуждены принимать АРТ в течение всей жизни, в связи с чем при выборе схемы АРТ следует учитывать наличие у больных сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий. 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 HLA B 5701 [1, 2].

Препарат 6HP относится к группе НИОТ и является модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина (аммоний-3′-азидо-3′-дезокситимидин-5′-карбомоилфосфонат). Препарат 6HP после введения внутрь в основном метаболизируется до фармакологически активного зидовудина. По сравнению с зидовудином и фосфазидом 6HP имеет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ = 7,1 ± 3,6 ч), скорость всасывания (C_{max}/AUC_t) = 0,109 ± 0,03 $ч^{-1}$) и время достижения максимальной концентрации (T_{max} = 5,2 ± 1,4 ч), что свидетельствует о возможности применения его один раз в сутки [3, 4].

В 2013—2015 гг. было проведено рандомизированное, простое слепое исследование I фазы по изучению безопасности и переносимости препарата 6HP с оценкой потенциальной терапевтической пользы при курсовом приеме у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРТ (протокол №6HP-1-2013) [5].

В исследование было включено 75 больных ВИЧ-инфекцией, у которых была установлена 3-я субклиническая стадия ВИЧ-инфекции. Пациенты были рандомизированы в пять групп в соотношении 1:1:1:1:1 (по 15 человек в каждой группе). Пациенты группы 1 принимали препарат 6HP в суточной дозе 1200 мг (по 600 мг 2 раза в сутки); группы 2 — в суточной дозе 1600 мг (по 800 мг 2 раза в сутки); группы 3 — в суточной дозе 1200 мг однократно; группы 4 — в суточной дозе 1600 мг однократно; группы 5 — в суточной дозе 2000 мг однократно. Продолжительность курсового приема (монотерапия 6HP) составила 35 дней.

После завершения исследования существенное снижение уровня РНК ВИЧ (log_{10} копий/мл) имело место во всех исследуемых группах ($p<0,05$). Снижение медианы уровня вирусной нагрузки у пациентов 2-й и 5-й групп было достоверно больше (-0,72 и -0,98 log_{10} копий/мл соответственно), чем у пациентов 1-й группы, у которых отметили небольшое ее увеличение (+0,06 log_{10} копий/мл; $p<0,05$). Так-

же у пациентов всех групп было обнаружено увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов (от 2 до 33 клеток/мкл) [5].

При анализе безопасности было установлено, что при курсовом (5 недель) пероральном приеме больными ВИЧ-инфекцией переносимость исследуемого препарата была хорошей. Не установлена связь частоты и степени тяжести тех или иных НЯ с суточной дозой и кратностью приема исследуемого препарата. Развитие НЯ отметили у 53,3% больных, причем в 90% случаев НЯ имели легкую степень тяжести, в большинстве случаев не были связаны с исследуемым препаратом и не требовали назначения дополнительной терапии.

На основании результатов проведенного исследования препарат 6HP с однократным приемом в сутки был рекомендован для дальнейшего клинического изучения у больных ВИЧ-инфекцией в составе схемы комбинированной антиретровирусной терапии.

В 2016—2018 гг. было проведено многоцентровое, рандомизированое, частично слепое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата 6HP в сравнении с препаратом Фосфазид на фоне стандартной терапии, состоящей из ламивудина (3TC) и эфавиренза (EFV), у ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших антиретровирусной терапии. Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом № 6HP-2-2015 (спонсор исследования АО «Ассоциация АЗТ»), разрешение на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения РФ № 37 от 22.01.2016 г.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности схем АРТ, включавших различные суточные дозировки препарата 6HP (от 600 до 1200 мг), по сравнению со схемой АРТ, содержавшей ФАЗТ, для выбора суточной дозы 6HP при проведении III фазы клинических исследований.

Материалы и методы

В исследование было включено 125 ВИЧ-инфицированных пациентов (66 пациентов мужского и 59 женского пола) старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ВИЧ-инфекция, серологически подтвержденная в реакции ИФА и иммунного блота» (стадии ВИЧ-инфекции 3 или 4А), не получавшие ранее антиретровирусной терапии, в том числе для профилактики вертикального пути передачи ВИЧ.

Помимо указанных выше, критериями включения в исследование были:

— количество CD_4+ Т-лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл;

— содержание РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка) ≥ 1000 копий/мл;

— письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании;

— отсутствие ранее проводимой антиретровирусной терапии;

— согласие пациента не применять каких-либо лекарственных препаратов (в том числе психоактивных веществ), а также безрецептурных препаратов, алкоголь и пищевых добавок без информирования главного исследователя и получения его разрешения.

Дополнительно для женщин критерием включения в исследование было отсутствие беременности и использование методов контрацепции во время исследования.

Все пациенты были европеоидной расы, полностью отвечали критериям включения/невключения согласно протоколу исследования. Вес участников исследования колебался от 42 кг до 101 кг, рост составил от 148 до 192 см.

Пациенты были рандомизированны по 25 человек в 5 групп (табл.1). Препарат 6HP пациенты принимали один раз в сутки в зависимости от группы лечения в дозе от 600 до 1200 мг. По суточной дозе препарата 6HP исследование было слепым. Участники исследования, включенные в группу сравнения, принимали препарат фосфазид по 400 мг 2 раза в сутки. Во всех группах в качестве сопутствующей АРТ принимали препараты 3TC 150 мг два раза в сутки и EFV 600 мг один раз в сутки. Прием 6HP, 3TC и ФАЗТ осуществлялся утром перорально натощак. Вечернюю дозу 3TC и ФАЗТ пациенты принимали через 10—12 ч после приема утренней дозы и не менее чем через 2 ч после приема пищи, а EFV принимали перед сном.

Таблица 1

Распределение больных по группам исследования

Группа/n	Схема АРТ
n=25	6HP 600 мг однократно + 3TC + EFV
n=25	6HP 800 мг однократно + 3TC + EFV
n=25	6HP 1000 мг однократно + 3TC + EFV
n=25	6HP 1200 мг однократно + 3TC + EFV
n=25	Фосфазид 400 мг два раза в сутки + 3TC + EFV

Период исследуемой терапии составил 24 недели. За это время были предусмотрены визиты на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 24-й неделе от начала исследования для оценки параметров безопасности и эффективности проводимой терапии.

В исследовании приняли участие 5 клинических центров: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (ЦНИИЭ, Москва), Санкт-Петербургский городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и

инфекционными заболеваниями, Нижегородский и Волгоградский областные центры по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан.

В соответствии с протоколом исследования первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ < 50 копий/мл в плазме через 24 недели исследования. Также учитывали долю пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в плазме через 4, 8, и 12 недель исследования и долю пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл в плазме через 4, 8, 12 и 24 недели исследования. Кроме того, определяли абсолютные значения РНК ВИЧ в плазме (методом количественной ПЦР) и изменение их по сравнению с исходным содержанием. Иммунологическую эффективность схем АРТ оценивали по динамике количества CD_4+ Т-лимфоцитов (методом проточной цитометрии) в процессе исследования и изменение их числа по сравнению с исходным количеством (через 12 и 24 недели терапии).

Для оценки безопасности и переносимости учитывали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), связь их с исследуемым препаратом, отклонения клинических показателей в течение данного исследования. Также оценивали абсолютные значения лабораторных показателей и их изменения в процессе исследования (показатели анализа периферической крови и биохимического анализа крови). Кроме того, учитывали количество пациентов, которые досрочно выбывают из исследования в связи с НЯ.

Для выявления беременности у ВИЧ-инфицированных женщин определяли β-ХГЧ в моче на каждом визите. Общий анализ мочи исследовали в 1-й, 14-й и 35-й дни.

Приверженность больного терапии оценивали по количеству принятых пациентом доз исследуемого препарата, а также на основании результатов заполнения упрощенного вопросника для оценки точности соблюдения режима приема препарата (Simplified Medication Adherence Questionnaire, SMAQ). Подсчет неиспользуемых капсул исследуемого препарата проводился каждый раз перед получением новой партии препаратов пациентом и до момента его досрочного выбывания из исследования или завершения исследования. Количество полученных флаконов и капсул регистрировали в журнале учета и заносили в индивидуальную регистрационную карту.

Завершило исследование 94 из 100 больных (94%), получавших 6НР, и 24 из 25 пациентов (96%) группы сравнения. Отклонений от протокола, потребовавших исключений пациентов из исследования, зафиксировано не было.

Полученные результаты были сведены в таблицы, рассчитаны показатели обобщающей статистики (количество данных, количество пропущенных данных, среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальные и максимальные значения). Поскольку распределение полученных значений носило ненормальный характер, для анализа данных использовали непараметрические методы (критерии Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, медианного хи-квадрата, критерии Знаков и Фридмана). Также рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Достоверное снижение медианы уровня РНК ВИЧ по сравнению с исходными данными было отмечено у пациентов всех групп, начиная с 4-й недели терапии (на 1,71—2,01 $\log_{10}$ копий/мл; p<0,001). Через 24 недели исследования снижение медианы уровня РНК ВИЧ по сравнению с исходным уровнем было максимальным, существенно не различаясь между исследуемыми группами (на 2,74—3,03 $\log_{10}$ копий/мл; p<0,001 по критериям Знаков и Фридмана) (рис. 1).

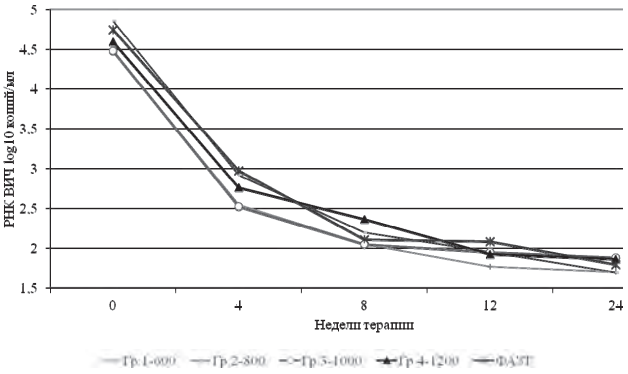

Рис. 1. Изменение медианы уровня РНК ВИЧ в процессе терапии в зависимости от схемы АРТ ($\log_{10}$ копий/мл)

Динамика доли больных с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 4, 8 и 12 недель исследования была сопоставима во всех исследуемых группах (p>0,1) (рис. 2). Максимальные значения данного показателя (для указанных временных интервалов) отмечены через 12 недель терапии у пациентов 1-й и 2-й групп — 75,00% и 78,26% соответственно. Достоверных различий в доле пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 24 недели лечения получено не было. Вместе с тем, в группах 1 (600 мг) и 2 (800 мг) доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой была максимальной — 95,65% и 95,83% соответственно (рис. 2). Схожие результаты были получены при оценке доли больных с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл в процессе лечения. Уже через 8 недель исследования у большинства больных (72—87%) вирусная нагрузка была < 400 копий/мл, а спустя 12 и 24 недели

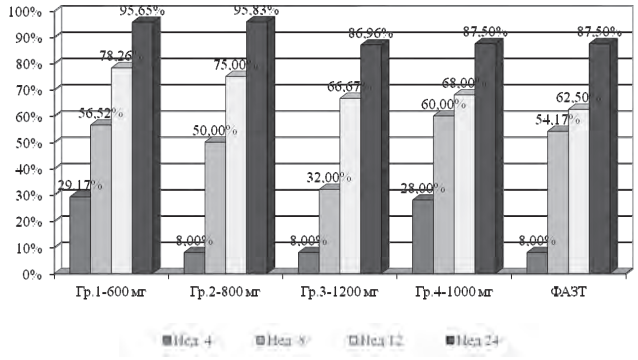

Рис. 2. Доля больных ВИЧ-инфекцией с уровнем РНК ВИЧ<50 копий/мл в процессе исследования

терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ регистрировали у 79,2 — 100% и 91,7 — 100% пациентов соответственно. У группы больных, получавших препарат 6HP в дозе 600 мг/сут, через 8, 12 и 24 недели лечения динамика увеличения доли лиц с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл была максимальной (87%, 100% и 100% соответственно).

Расчет отношения шансов показал, что по сравнению с группой контроля (ФАЗТ) вероятность достичь уровня РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 24 недели терапии у больных 1-й группы была выше в 3,14 раза, а у пациентов 2-й группы — в 3,29 раза.

До начала терапии медиана количества CD4+лимфоцитов колебалась от 329 до 383 клеток/мкл, достоверно не различаясь у пациентов исследуемых групп (p>0,05 по критериям Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова и медианного хи-квадрат) (табл. 2). Через 24 недели терапии максимальные значения среднего содержания и медианы количества CD4+лимфоцитов (589,4 и 592 клетки/мкл соответственно) зарегистрированы у больных 1-й группы (p<0,001 по сравнению с исходными значениями по критериям Знаков и Фридмана) (рис. 3). У пациентов 2—4-й групп также отмечено достоверное увеличение количества CD4+лимфоцитов спустя 24 недели исследования, однако прирост клеток (по сравнению с пациентами 1-й группы) был менее значимым (p<0,05—0,01) (см. табл. 2). Кроме того, к 24-й неделе количество CD4+лимфоцитов у пациентов 1-й группы было достоверно выше, чем у пациентов 3-й и 4-й групп (p<0,05 по критериям Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова и медианного хи-квадрат).

При анализе безопасности было установлено, что прием 6HP в стандартной терапии курсом 24 недели ВИЧ-инфицированными больными в целом переносился хорошо.

За время наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами из исследования было выведено 7 человек. Из них у 4 пациентов №№038 (2-я группа), 079 (1-я группа), 086 (1-я группа), 098 (4-я группа), по мнению исследователей, НЯ, приведшее к выбытию из исследования, было вызвано приемом EFV (табл. 3). У двух пациентов отметили появление сыпи аллергического характера, одного беспокоила тошнота и снижение аппетита и одного — слабость, головокружение, нарушения сна.

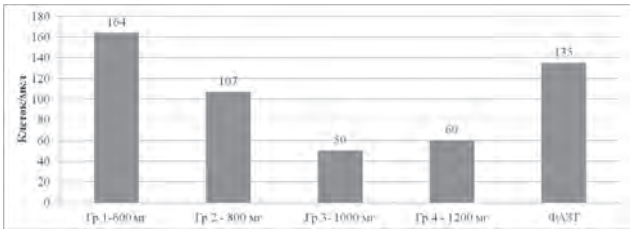

Рис. 3. Распределение больных ВИЧ-инфекцией по приросту количества CD4+лимфоцитов (по медиане) через 24 недели исследования в зависимости от схемы терапии

Таблица 2

Динамика количества CD_4+Т-лимфоцитов в процессе лечения в зависимости от режима терапии (клеток/мкл)

Показатели/группы	Группа 1 — 600 мг	Группа 2 — 800 мг	Группа 3 — 1000 мг	Группа 4 — 1200 мг	Группа 5 — ФАЗТ
Исходно					
M ± SD min÷max Median	416,7±173,1 170÷959 383	348,9±137,8 179÷734 333	429,8±165,4 247÷829 354	354,8±103,2 178÷614 329	398,7±169,8 143÷967 355
12 недель лечения					
M ± SD min÷max Median	500,6±160,0 261÷900 445	451,1±173,0 191÷947 454,5	486,2±184,5 238÷1092 462	451,3±125,8 221÷770 419,5	535,7±226,8 222÷1181 477,5
24 недели лечения					
M ± SD min÷max Median	589,4±190,8*** 268÷1039 592	488,9±150,0** 230÷754 495,5	472,8±133,7* 231÷746 462	468,3±186,1* 251÷930 420	510,3±196,8 74÷1050 490

*** — p<0,001; ** — p<0,01; * — p<0,05.

Таблица 3

Частота нежелательных явлений, приведших к отмене терапии в течение 24 недель исследования: связь с исследуемыми препаратами в зависимости от схемы лечения

Нежелательные явления/группы	6НР 600 мг	6НР 800 мг	6НР 1000 мг	6НР 1200 мг	ФАЗТ
Нарушения со стороны ЦНС, связанные с EFV, n (%)	0	1 (4%)	0	0	0
Сыпь аллергического характера, связанная с EFV, n (%)	2 (8%)	0	0	0	0
Тошнота и рвота, связанные с приемом EFV, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Анемия, возможно, связанная с 6НР, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Беременность, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Отзыв информированного согласия, n (%)	0	0	0	0	1 (4%)
Всего выбыло из исследования, n (%)	2 (8%)	1 (4%)	0	3 (12%)	1 (4%)

Связь данных НЯ с приемом исследуемого препарата отсутствовала. Пациент 058 (группа 4) при снижении гемоглобина до 75 г/л (II степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — возможная) отказался от дальнейшего участия в исследовании, в связи с чем схема АРТ была отменена. От назначения новой схемы АРТ было решено воздержаться до купирования НЯ. При последующем наблюдении через 2 недели выявлено дальнейшее снижение гемоглобина до 46 г/л (IV степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — возможная). Одновременно в лабораторных анализах отмечено снижение тромбоцитов, эритроцитов и гематокрита (признаки прогрессирующей анемии) и повышение трансаминаз, гамма-глютамилтрансферазы и щелочной фосфатазы (признаки токсического эффекта). Прием лекарственных препаратов, наркотических веществ и алкоголя отрицал. Был проведен курс эпоэтина-β 10000 ЕД 3 раза в неделю подкожно через день. К концу периода наблюдения содержание гемоглобина увеличилось до 128 г/л. Пациентка № 071 (4-я группа) была выведена из исследования в результате беременности на 7-м визите (16 недель исследования). Беременность завершилась родами путем кесарева сечения (по акушерским показаниям) на сроке 36 недель. Ребенок родился доношенным, 7/8 баллов по шкале Апгар. Врожденной патологии не выявлено. Женщина и новорожденный получили стандартный курс химиопрофилактики вертикального пути передачи ВИЧ. На сроке 2 месяцев жизни ДНК ВИЧ у ребенка не обнаружена. Пациент №110 (группа 5) добровольно отозвал информированное согласие, поскольку не мог соблюдать график визитов, предусмотренный протоколом исследования.

Среди других НЯ наиболее часто регистрировали нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), как правило, связанные с приемом EFV: головокружение (4%), головную боль (3,2%), снижение концентрации внимания (1,6%), сонливость (1,6%). Лишь у 1 пациента появление головной боли легкой степени исследователи связали с исследуемым препаратом. В 10 из 11 случаев НЯ со стороны ЦНС были легкой степени (в 1 случае средней степени тяжести), не требовали коррекции схемы АРТ или назначения дополнительной медикаментозной терапии и не были связаны с исследуемым препаратом. 4 пациента (3,2%) предъявляли жалобы на появление аллергической сыпи или кожного зуда (3 легкой степени и 1 средней степени тяжести), а еще 4 пациента (3,2%) — на чувство тошноты или рвоты легкой степени тяжести. У всех пациентов данные НЯ не были связаны с исследуемым препаратом и были успешно купированы после проведения соответствующей терапии.

Отклонения значений параметров анализа периферической крови и биохимического анализа крови были в 95,5% случаев 1 степени токсичности, не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями и регистрировались с одинаковой частотой у пациентов всех групп и не были связаны с исследуемой терапией. Колебания лабораторных показателей были разнонаправлены, и статистически и/или клинически значимых отличий между группами и дозами исследуемого препарата не отмечено. Наиболее часто регистрировали повышение уровня аминотрансфераз (17,6%) и гамма-глютамилтранспептидазы (14,4%), триглицеридов (8,8%), глюкозы (8%), холестерина (6,4%).

Не было отмечено ни одного случая проявлений гиперчувствительности к исследуемому препарату. Изменения значений показателей жизнедеятельности, потребовавших отмену исследуемого препарата (гемодинамика, частота дыхания и температура тела), а также значимых изменений на ЭКГ не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Заключение

Анализ результатов применения схемы АРТ, включавшей 6НР + 3ТС + EFV, показал высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапии (вне зависимости от суточной

дозы препарата 6HP), не уступающую эффективности режима АРТ, содержавшего ФАЗТ + 3ТС + EFV. Максимальные результаты вирусологической эффективности, как по первичной, так и по вторичным конечным точкам, получены у пациентов 1-й (600 мг/сутки препарата 6HP) и 2-й групп (800 мг/сутки препарата 6HP). Более чем у 95,5% пациентов обеих групп через 24 недели терапии уровень РНК ВИЧ был < 50 копий/мл (в группе сравнения — 87,5%). Об иммунологической эффективности терапевтических режимов свидетельствовало увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов через 24 недели лечения у пациентов всех исследуемых групп. Максимальный результат увеличения медианы количества CD4+лимфоцитов (164 клетки/мкл) был отмечен у пациентов 1-й группы (600 мг/сутки препарата 6HP).

Все исследуемые режимы были безопасны: исследование завершили 94% больных, получавших 6HP, и 96% — получавших ФАЗТ. У 6 из 7 пациентов, выбывших из исследования, отсутствовала связь НЯ с исследуемым препаратом. Лишь у 1 больного (1%), получавшего максимальную суточную дозу 6HP (1200 мг), отмечено НЯ, возможно, связанное с исследуемым препаратом и приведшее к отмене лечения.

Выводы

1. Эффективность и безопасность всех режимов АРТ не зависела от суточной дозы препарата 6HP и была сопоставима со схемой сравнения, включавшей ФАЗТ.

2. Максимальный вирусологический и иммунологический ответ через 24 недели терапии был достигнут у пациентов, получавших препарат 6HP в дозе 600 мг/сутки в составе схемы АРТ.

3. Препарат 6HP рекомендуется для проведения исследования III фазы в суточной дозе 600 мг в составе схемы АРТ.

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. — С. 1—80.

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. Хандажинская, А.Л. 5'-фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции / А.Л. Хандажинская, Е.А. Широкова // Acta Naturae, 2013; 5(3): 57-65. https://socionet.ru/d/spz:cyberleninka:22839:15529965/ http://cyberleninka.ru/article/n/5-fosfonaty-azt-dostizheniya-i-perspektivy-v-lechenii-i-profilaktike-vich-infektsii

5. Кравченко, А.В. Безопасность и переносимость препарата 6HP у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРВТ / А.В. Кравченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — №7(4). — С. 64—73. — http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-64-73

References

1. PokrovskyV.V., YurinO.G., KravchenkoA.V., BelyaevaV.V., ErmakT. N., KanestriV. G., ShakhgildyanV. I., KozyrinaN.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). EuropeanAIDS Clinical Society (http://www.europeanaidsclinicalsociety.org).

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

4. Khandazhinskaya A. L., Shirokova E. A. 5 ' - phosphonates A: achievements and prospects in the treatment and prevention of HIV infection. Acta Naturae, 2013; 5(3): 57-65. https://socionet.ru/d/spz:cyberleninka:22839:15529965/ http://cyberleninka.ru/article/n/5-fosfonaty-azt-dostizheniya-i-perspektivy-v-lechenii-i-profilaktike-vich-infektsii

5. Kravchenko A.V., Sizova N. In. Minayeva S. V., Moshkovich G. F., Ovsyannikova E. V., Petrova L. N. Safety and tolerability of 6HP in adult HIV-infected patients who have not previously received art. HIV infection and immunosuppressive Disorders, 2015; 7(4): 64-73. http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-64-73

Авторский коллектив:

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: kravchenko@hiv-russia.ru

Сизова Наталья Владимировна — заведующий поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-25, e-mail: Natalia_v_sizova@mail.ru

Минаева Стелла Валерьевна — заместитель главного врача по медицинской части Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(831)436-01-30, e-mail: aidsnn@yandex.ru

Козырев Олег Анатольевич — главный врач Волгоградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(8442)72-38-51, e-mail: volghiv@mail.ru

Нагимова Фирая Идиятулловна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел.: 8(843)236-94-36, e-mail: nagimova@list.ru

Ефремова Оксана Станиславовна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: ks517@yandex.ru

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

Овсянникова Елена Владимировна — специалист по клиническим исследованиям ЗАО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ»; тел.: 8(495)414-66-89, e-mail: ovsyannikova.ev@gmail.com

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-41-45

CLINICAL–EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ASEPTIC MENINGITIS IN CHILDREN OF KHMELNITSKYI REGION (PODILSKYI REGION, UKRAINE): FOURTEEN–YEAR EPIDEMIOLOGICAL OBSERVATION

L.V. Pypa, R.V. Svistilnik, Yu.N. Lysytsia, K.Yu. Romanchuk, I.V. Odarchuk
Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей Хмельницкой области (Подольский регион, Украина): четырнадцатилетнее эпидемиологическое наблюдение

Л.В. Пыпа, Р.В. Свистильник, Ю.Н. Лисица, К.Ю. Романчук, И.В. Одарчук
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

Abstract

Aim of work — to analyze the etiological structure, epidemiological structure, social-demographic features and the nature of the development of complications of the central nervous system in aseptic meningitis in children in Khmelnitskyi region for the period 2004-2017.

Materials and methods. It was conducted a prospective analysis of 208 cases of aseptic meningitis in children of whom 138 people were boys and 70 people were girls. The etiology of the disease was determined by studying cerebrospinal fluid using PCR method. Complications of the central nervous system were diagnosed on the basis of the clinical picture and CT or MRI scans. The analytical method was used to conduct the analysis of the received data.

Results. The highest seasonal increase of the incidence was from August to October and it was 65.6 % with its peak in September (24.0 %). The clinical picture was characterized by a moderate trend in 71.2 % of cases and in 28.8 % by a severe course. In 100 % of cases the disease began with a fever, headache (83.6 %), vomiting (76.9 %), abdominal pain with diarrhea (6.2 %), epileptic seizures (0.9 %). The average level of cytosis was 269.4 ± 196.7 cells/mm^3 with a predominance of lymphocytes and the average protein level in cerebrospinal fluid was 73 ± 36 mg/dl. The etiological factor was established in 18 (8.6 %) patients.

Conclusions. Enterovirus remains to be the main pathogen which was determined in 72.2 % of cases. The second place was taken by herpes viruses (22.2 % of cases), the third place was given to the mumps virus (5.6 % of cases) (in etiologically verified cases). In most cases the disease ended in complete recovery but in 47 (22.6 %) patients the complications were observed. The prevalence of aseptic meningitis among children in Khmelnitskyi region was 6.2 per 100,000 children, and males outnumbered females by a 2:1 ratio.

Key words: *aseptic meningitis, epidemiology, etiology, children.*

Резюме

Цель — проанализировать этиологическую структуру, эпидемиологические особенности, социально-демографические профили и характер развития осложнений со стороны ЦНС при серозных менингитах у детей Хмельницкой области за период 2004—2017 гг.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ 208 случаев серозного менингита у детей, из которых 138 мальчика и 70 девочек. Этиологию заболевания определяли путем исследования ликвора методом ПЦР. Осложнения со стороны ЦНС диагностировали на основе клинической картины и методом КТ или МРТ. Для проведения анализа полученных данных использовался аналитический метод.

Результаты. Наибольший сезонный рост заболеваемости приходится на период с августа по октябрь и составляет 65,6 % с пиком в сентябре (24,0 %). Клиническая картина характеризовалась среднетяжелым течением в 71,2 % случаев и тяжелым течением — в 28,8 % . В 100 % случаев заболевание начиналось с лихорадки, головной боли (83,6 %), рвоты (76,9 %), боли в животе с расстройствами стула (6,2 %), эпилептических припадков (0,9 %). Средний уровень цитоза составлял 269,4 ± 196,7 клеток в мм^3 с преобладанием лимфоцитов, а средний уровень белка в ликворе составлял 73 ± 36 мг/дл. Этиологический фактор был установлен у 18 (8,6 %) пациентов.

Выводы. Главным возбудителем остается энтеровирус, который определялся в 72,2 % случаях. Второе место заняли вирусы герпеса (22,2 % случаев), третье место занял вирус паротита (5,6 % случаев) (из этиологически определенных). В большинстве случаев заболевание заканчивалось полным выздоровлением, однако у 47 (22,6 %) пациентов наблюдались осложнения. Распространенность серозного менингита среди детей Хмельницкой области составила 6,2 на 100 тыс. детского населения в соотношении между мужским и женским полом — 2:1.

Ключевые слова: *серозный менингит, эпидемиология, этиология, дети.*

Introduction

For many years Aseptic Meningitis (AM) in children occupy a leading place in the structure of infectious diseases of the nervous system, their frequency in the last 5 years was 32%. The annual incidence of AM in the world is 11-15 per 100,000 populations per year [1].

Etiological agents, climatic and epidemiological factors contributing to their occurrence vary according to country and area. Determining these factors is crucial for monitoring and preventing of this problem [2].

Most cases of children meningitis in the etiological structure are viral ones which lead to aseptic inflammation of the membranes [3].

In the etiological structure of AM up to 61% are enteroviruses, up to 7% are herpes viruses (Herpes simplex viruses 1-2, Epstein-Barr virus, Varicella zoster virus), up to 6% are of tick borne encephalitis virus, up to 10% are Borrelia, up to 2% of Yersinia and up to 1% are Mycobacterium tuberculosis [1].

Aseptic meningitis can also cause epidemic mumps, adenoviruses and HIV. Non-pathogenic bacteria (Leptospira, Treponema pallidum, Nocardia, Bartonella, Brucella) can be the causative agents of AM [4].

Enteroviruses of serogroups of ECHO 5, 6, 30 and Coxsackieviruses type 3 are the most common pathogens of aseptic meningitis [5].

According to a study in one of the regions of the Russian Federation with the highest incidence rate for enterovirus meningitis, 2.6 per 1,000 children were aged 3-6 years old, and there was 0.66 per 1,000 of children aged 7-14 years old [6].

In the largest study from 1994 to 2002 made in Greece, the average annual incidence of AM cases was 17 per 100,000 children under the age of 14 years in the Athens region. The highest incidence was observed in the 1-5 years age group (26 per 100,000 children) and the lowest incidence was observed in the 13-14 years old age group (7 per 100,000 children). Although cases of the disease were observed throughout the year, the majority of cases were observed from June to August (38%) and from September to November (24%). The correlation between the male and female sex was 1.8:1 [7].

Objective

The objective is analyzing the etiological structure, epidemiological features, social-demographic profiles and the nature of the development of complications from the central nervous system in aseptic meningitis in children of Khmelnitskyi region during 2004-2017.

Materials and methods

We conducted a prospective analysis of 208 AM cases in children undergoing treatment at the Khmelnytskyi Infectious Diseases Hospital (2004-2017) where 138 people were boys and 70 people were girls.

The diagnosis was established on the basis of clinical data (presence of meningeal, intoxication and cerebral syndromes) and analyzing of cerebrospinal fluid (cytosis with predominance of lymphocytes). The etiology of the disease was determined by detecting the genetic material of the pathogen in the cerebrospinal fluid using the polymerase chain reaction (PCR) method. Complications from the central nervous system were manifested basing on the clinical picture of their development (motor deficits, epileptics seizures, etc.) and additional research methods, mainly CT and MRI scans. During the study we were using an analytical method.

Results and discussion

When analyzing the dynamics of morbidity in children with AM, it can be noted its wave-like nature with the peaks of recovery and decline of infection as shown in figure 1. According to the chart, the peak of incidence was varied in 2008 and the largest — in 2011, while the decline was observed in 2005, 2009, and 2010 with the lowest figures in 2017 which can be primarily due to climate and social demographic factors (especially migration of the population and a decrease in the number of children in the region).

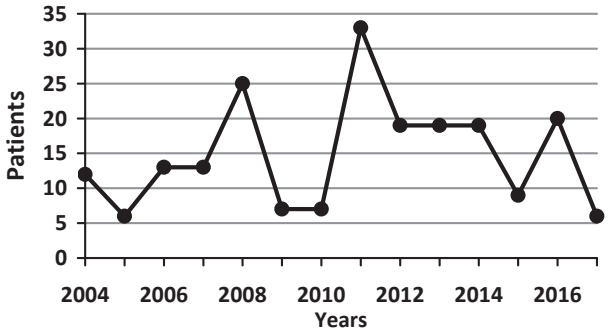

Fig. 1. Dynamics of aseptic meningitis incidence in children of Khmelnytskyi region during 2004 — 2017

Aseptic meningitis occurs in children in all seasons, however the lowest incidence was observed in winter (9.6%) and spring (7.2%) periods (figure 2). Starting from July there is a sharp increase in morbidity which reaches its peak in September (24.0%) and gradually falls in December. In general, the highest seasonal increase of serous meningitis incidence in children accounts for the period from August to October and for 61.5% of the total annual morbidity.

The increase in AM incidence in children in summer-autumn period is mostly due to the seasonal migration of the population. The increase in the number of respiratory diseases and contacts with other children in kindergartens and schools as well as bathing in the surface water bodies and the implementation of the food transmission factor is especially peculiar to the spread of enterovirus infection.

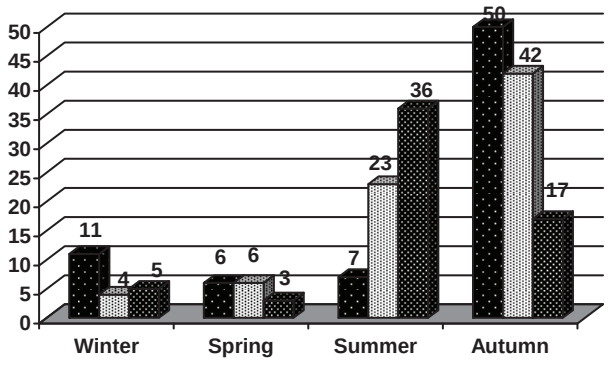

Fig. 2. Seasonal morbidity with aseptic meningitis in children in Khmelnytskyi region from 2004 to 2017

The data which we received almost coincide with the data obtained in other countries. Thus, in a study by J. Kim et al. (2017) about 80% of AM cases were diagnosed from July to September [8]. According to A.A. Agarkova et al. (2015) the peak incidence of AM in children occurred in July-September which was amounted to a total of 77.7% [9].

According to age categories the incidence of AM was distributed as follows: in the first year of life 11 children (5.3%), from 1 to 3 years old — 9 (4.3%), from 4 to 7 years old — 62 (29.8%), from 8 to 12 years old — 63 (30.3%) and from 13 to 18 years old — 63 (30.3%) were ill.

Thus, according to our observation of AM, children of all age groups are affected, but most of all it occurs in children after 4 years without significant fluctuations to 18 years.

According to the data, the number of males who were suffering from AM was 138 (66.3%), while there were 70 females (33.7%), which corresponds to a 2:1 ratio of boys to girls.

In most cases the clinical picture was characterized by a moderate (71.2%) course and in 28.8% of cases the course was severe. Mostly children living in urban areas (72.6%) in comparison with rural children (27.4%), were ill that corresponded to a ratio of 2.6:1.

A similar trend can be attributed to a much larger number of population migrations in the cities crowded by people near reservoirs and in social facilities (kindergartens, schools, etc.) with an increasing contact between them.

More than 85% of patients were hospitalized in the first three days after the onset of the disease. The onset of the disease in most cases was acute and was characterized mainly by manifestations of general-infectious and general brain syndromes of varying degrees of severity.

In 100% of cases the disease began with a fever, headache (83.6%), vomiting (76.9%), abdominal pain with diarrhea (6.2%), epileptic seizures (0.9%). Meningeal syndrome was detected in 97.6% of patients where the nodular muscles were rigid and less commonly characterized by the symptom of Kernig and hyperesthesia.

Hyperesthesia was observed in 19.7% of patients and was manifested as a general excitation on sensory and tactile incentives during examination and in the form of photophobia or phonophobia. Meningeal signs were determined within 2-7 days of the disease. The development of similar clinical symptoms characteristic of AM is also noted in the studies of other authors [9, 10].

The diagnosis of AM was based on the study of cerebrospinal fluid. At the same time the level of cytosis and cellular composition of the cerebrospinal fluid differed significantly in the variability. In general, the average level of cytosis was 269.4 ± 196.7 cells/mm^3 with a predominance of lymphocytes and the mean protein level in cerebrospinal fluid was 73±36 mg/dl. The level of protein in cerebrospinal fluid was within the norm in 35.5% of cases. The content of glucose and chlorides was within normal limits.

The etiological factor of AM was established in 18 (8.6%) patients (fig. 3). It can be due to the fact that the study of cerebrospinal fluid using PCR method is not investigated for all possible pathogens of AM, mainly due to technical and economic factors. According to N.V. Skrypchenko et al. (2016) aseptic meningitis in children is characterized by etiological polymorphism with the prevalence of enteroviruses (up to 64%), a tick-borne encephalitis virus (4%), and parvovirus B19 (7%) [1]. Corresponding pathogens (besides enterovirus) are usually not determined by screening in Podilskyi region and therefore their frequency and contribution to the structure of AM in children as well as other possible pathogens in Khmelnytskyi region remains unknown.

Figure 3 shows that enterovirus remains to be the main pathogen in AM which was determined in 13 (72.2%) cases.

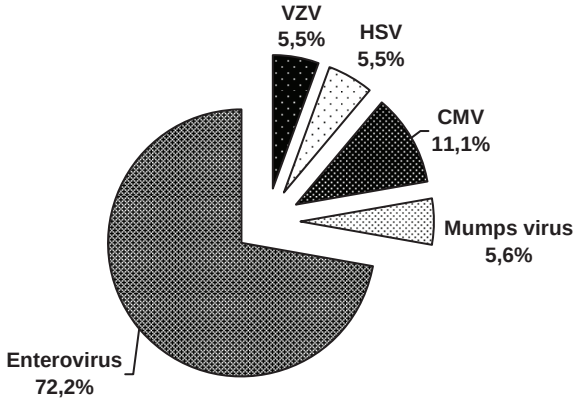

Fig. 3. The etiological structure of aseptic meningitis in children in Khmelnytskyi region from 2004-2017 (n = 18)

Herpesviruses which were determined in 4 patients (22.2%) were ranked the second place among the verified etiological factors of AM in children of Khmelnitskyi region. The third place was taken by mumps virus which was detected in 1 patient (5.6%) (from etiologically verified ones).

According to the published data, the detectability of AM pathogens is in the range of 40-50% which is significantly higher compared to our data, possibly due to technical and economic opportunities.

Just as in our study, other observations demonstrated that the key etiological factor of AM is enterovirus, and according to A.A. Agarkova et al. (2015) it was detected in 44% of cases and according to M.S. Sasan et al. (2012) enterovirus was detected in 12.7% of cases and conceded only to mumps virus which was found in 19.6% of patients with AM [3, 9].

According to modern literature AM is a self-limiting state that requires only symptomatic treatment and usually ends with recovery without the development of significant neurological complications both during the course and during the early reconvalescence [10, 11, 12].

However, some authors believe that the insidiousness of AM is in the fact that with a relative ease of the course during the acute period of the disease in the future in the absence of proper catamnestic observation during the convalescence there are formed neurological disorders. It has been established that the AM reconvaliscents before the clinical recovery (up to 20 days since the start of the disease) had the cerebral-asthenic symptomatology occurring in 60-85% cases, which persisted for 6 months in 20-40% cases, as well as an increase of memory impairment in 24-68% of cases [1].

In our observation, 47 (22.6%) children were observed with acute neurological complications of the disease and late neurological complications of the disease, many of which were not difficult and did not require appropriate correction and were self-limiting over time.

Acute neurological complications of the disease were observed in 5 (2.4%) patients of whom epileptic seizures were observed in 3 patients and cerebral edema and hydrocephalus was observed in 1 patient. The pathogens of the disease in these patients have not been established.

Late neurological complications were observed in 42 (20.2%) patients. The main complication that arose during the early reconvalescence was the asthenic syndrome which was detected in 36 (85.7%) patients and the autonomic disorders syndrome was detected in 6 (14.3%) patients. The outcome of the disease with complete recovery was observed in 166 (79.8%) patients.

On average the duration of treatment for patients with AM was 20.9 ± 4.5 days and depended on the severity of the condition and the development of complications.

Taking into account epidemiological data over the course of the study, the prevalence of AM among children in Khmelnitskyi region was determined that in total there were 6.2 per 100,000 children per year. The largest prevalence of AM in the region was 13.6 per 100,000 children per year in 2011 and the lowest prevalence was 2.5 per 100,000 children per year. It can be noted that the obtained index is slightly less than the global index which is probably related to the climatic conditions of the region, the annual decrease of the population of the region and the effectiveness of the planned vaccination against major infantile measles virus (measles-rubella-parotitis) and a decrease in their share in the structure of AM.

The tendency to reduce the incidence of AM in children over the last decade has been observed in Britain which is most likely due to the introduction of vaccination programs (measles-rubella-parotitis) and accordingly a decrease in the proportion of meningitis-induced pathogens of controlled viral infections and the use of more sensitive methods of diagnosis of the disease [13].

Conclusions

The annual dynamics of AM morbidity has a wavelike character with its peaks in the rise and fall of infection. The highest seasonal increase in the incidence of aseptic meningitis in children occurs in the period from August to October and it is 61.5% of the total annual incidence with the peak in September (24.0%).

The etiological factor of AM was established in 18 (8.6%) patients. Enterovirus remains the main causative agent of AM which was determined in 13 (72.6%) cases. Herpesviruses which were determined in 4 patients (22.2%) took the second place among the verified etiological factors of AM in children. The third place was taken by mumps virus which was detected in 1 patient (5.6%).

In most cases AM ended with complete recovery, however 47 (22.6%) patients had complications of the disease, most of them (91.3%) were non-severe (asthenic syndrome, autonomic disorders) and self limiting over time. Severe complications such as epileptic seizures, cerebral edema and hydrocephalus occurred only in isolated cases where the disease has not been identified.

In our study, the prevalence of AM among children in the Khmelnytskyi region averaged 6.2 per 100,000 children per year with a ratio of 2:1 between males and females.

Конфликт интересов: *отсутствует.*

Conflicts of Interest: *authors don't have any conflict of interest to declare*

References

1. Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Vilnits A.A., Skripchenko E.Yu. Neuroinfections in children: Tendencies and prospects. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 4: 9-22.

2. Joardar S, Joardar GK, Mandal PK, Mani S. Meningitis in Children: A Study in Medical College & Hospital, Kolkata. Bangladesh J Child Health. 2012;36(1):20-25.

3. Sasan MS, Alborzi A, Ziyaeyan M. Epidemiology of Aseptic Meningitis in Infants and Children (Shiraz — Iran). Arch Clin Infect Dis. 2012 Oct;7(4):116-118.

4. Volokha A.P. Aseptic meningitis in children. Sovremennaya Pediatriya. 2014; 1(57): 39-43.

5. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. Causal treatment of serous enterovirus meningites in children. Sovremennye tehnologii v medicine. 2011; 4: 169-172.

6. Bichurina M.A., Pianykh V.A., Novikova N.A., Leonova N.P., Klevtsova G.A., Romanenkova N.I., Ivanova T.G., Golitsina L.N., Fomina L.B., Rozaeva N.R., Tseits O.E., Lukovnikova L.B., Kanaeva O.I., Epifanova N.V. The seasonal increase of enteroviral infection incidence in the Novgorod oblast. Infekc. Immun. 2012; 2(4): 747—752.

7. Michos G, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M. Aseptic Meningitis in Children: Analysis of 506 Cases. PLoS ONE. 2007;2(8):674.

8. Kim J, Won Kang H, Min Youn Y, Shim S-Y, Park EA, Cho SJ. Clinical Characteristics and Epidemiology of Enteroviral Meningitis Compared to Non-Enteroviral Meningitis in Infants under 3 Months of Age. Ewha Med J. 2017;40(3):122-127.

9. Agarkova A.A., Boldirev A.V., Baranov A.E., Razenkova A.T. Clinico-epidemiological characteristics of serous meningitis in childrenin the Belgorod region. Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy. 2015; 4(201): 65-68.

10. Biaukula VL, Tikoduadua L, Azzopardi K, Seduadua A, Temple B, Richmond P, Robins-Browne R, Mulhollandd EK, Russell FM. Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae. International Journal of Infectious Diseases. 2012;16:289—295.

11. Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI. Trends in the Management of Viral Meningitis at United States Children's Hospitals. Pediatrics. 2013;131:670—676.

12. Wang Y-J, Chiua N-C, Ho C-S, Hsin-Chia. Comparison of Childhood Aseptic Meningitis with Bacterial Meningitis in a Tertiary Children's Hospital of Taiwan. J Meningitis. 2016;1:103.

13. Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. Lancet Infect Dis. 2016; 16(11): 1279-1287.

Information about authors:

Pypa L. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine.

Svistilnik R. V., MD, PhD, Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine.

Lysytsia Yu. N., Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine.

Romanchuk K.Yu. MD, PhD, Assistant, Department of infectious diseases with the course of epidemiology, Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine. 21000, Vinnytsia, Khmelnytskyi shosse st., 96, tel: 432-51-12-33

Odarchuk I. V., Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-46-52

ВИЧ–ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

А.Б. Латыпов [1], Д.А. Валишин [1], Р.Г. Яппаров [2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[2] Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

HIV infection among pregnant women in the Republic of Bashkortostan

A.B. Latypov [1], D.A. Valishin 1, R.G. Yapparov [2]
[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[2] The Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Резюме

Целью настоящего исследования являлась характеристика ситуации по ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в Республике Башкортостан в 2013—2017 гг. на основе комплексного ретроспективного анализа показателей.

Проведен комплексный ретроспективный анализ статистических данных 2734 случаев беременностей ВИЧ-инфицированных женщин, находившихся на диспансерном наблюдении в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в период с 2013 по 2017 г.

Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией беременных женщин в исследуемый период имел тенденцию к ежегодному росту с 656,4 до 857,8 на 100 тыс. беременностей. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией среди беременных, завершивших беременность родами, вырос с 650,7 до 795,0 на 100 тыс. родивших женщин. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин, отражающий впервые выявленные случаи, вырос с 248,4 до 267,1 на 100 тыс. беременностей. Удельный вес впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией снизился с 7,92% до 6,03%. Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией беременных женщин являлся половой, в среднем за период его удельный вес составлял 92,6±4,0%, на парентеральный путь приходилось 7,4±4,0%. Прослеживается устойчивое изменение возрастной структуры ВИЧ-инфицированных беременных женщин с впервые установленным диагнозом в сторону возрастной группы 21—30 лет. Если в 2013 г. в структуре преобладали беременные женщины в возрасте 31—40 лет (60,2%), то в 2017 г. на первое место вышла возрастная группа 21—30 лет (47,9%). В среднем за исследуемый период под наблюдение в срок до 12 недель беременности поступило 24,7±2,3% ВИЧ-инфицированных женщин. Показатель вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции в среднем за период составил 2,9±1,0%. Определение основных тенденций распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин позволяет проводить оценку эффективности реализуемых лечебно-профилактических мероприятий, разрабатывать и внедрять новые методы организации медицинской помощи данной категории населения, направленные на снижение распространения данного заболевания.

Abstract

The aim of this study was to characterize the situation of HIV infection among pregnant women in the Republic of Bashkortostan in 2013-2017 on the basis of a comprehensive retrospective analysis of indicators.

A comprehensive retrospective analysis of statistical data on 2734 cases of pregnancies of HIV-infected women who were on dispensary observation at the Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases in the period from 2013 to 2017 was carried out. The prevalence of HIV infection in pregnant women during the study period tended to increase annually from 656.4 to 857.8 per 100 thousand pregnancies. The prevalence of HIV infection among pregnant women who have completed pregnancy by childbirth increased from 650.7 to 795.0 per 100 thousand women who gave birth. The incidence of HIV infection among pregnant women, reflecting the first identified cases, increased from 248.4 to 267.1 per 100 thousand pregnancies. The proportion of newly diagnosed HIV infections among pregnant women in the structure of the overall HIV incidence has decreased from 7.92% to 6.03%. The main route of HIV infection of pregnant women was sexual, the average for the period of its specific weight was 92.6±4.0%, the parenteral pathway accounted for 7.4±4.0%. There is a steady change in the age structure of HIV-infected pregnant women with first time established diagnosis, towards the age group of 21-30 years. If in 2013, the structure was dominated by pregnant women aged 31-40 years (60.2%), in 2017 the first place was the age group of 21-30 years (47.9%). On average, 24.7±2.3% of HIV-infected women were admitted to the study period under observation up to 12 weeks of pregnancy. The rate of vertical transmission of HIV infection averaged 2.9±1.0% over the period. Determination of the main trends of HIV infection among pregnant women, allows to assess the effectiveness of the implemented therapeutic and preventive measures, to develop and implement new methods of organization of medical care of this category of population, aimed at reducing the spread of the disease.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, беременность, пораженность, заболеваемость, скрининг, профилактика, вертикальная трансмиссия.*

Key words: *HIV infection, pregnancy, prevalence, incidence, screening, prevention, vertical transmission*

Введение

Проблема ВИЧ-инфекции продолжает оставаться одной из актуальных для здравоохранения. По данным исследования Д.А. Гусева и др. (2018), за последние 10 лет значительно изменился портрет пациента с ВИЧ-инфекцией, увеличился возраст больных, как уже состоящих на диспансерном учете, так и вновь выявленных [1]. Актуальны исследования посвященные ВИЧ-инфекции на региональном уровне. В Республике Башкортостан с начала регистрации случаев ВИЧ-инфекции с 1987 по 2001 г. наблюдался рост заболеваемости, далее последовало снижение с 2002 по 2005 г., с 2006 г. показатель заболеваемости ежегодно возрастал, достигнув в 2015 г. самого высокого уровня — 71,4 на 100 тыс. населения [2]. Важную группу современных научных трудов, посвященных ВИЧ-инфекции, составляют работы в области материнства и детства. Это направление остается приоритетным и важным для всех регионов России и включает целый комплекс вопросов [3]. Одним из направлений в этой области является исследование распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин. Отмечается неуклонное увеличение числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин в Российской Федерации (РФ) — в 5,7 раза за 14 лет (с 1,49 в 2001 г. до 8,49 в 2015 г. на 1000 родов соответственно), что отражает рост распространенности ВИЧ-инфекции в популяции. Разный уровень частоты случаев ВИЧ-инфекции по регионам России проявляется в разбросе показателей среди рожениц [4]. Одной из главных составляющих инфекционного скрининга беременных является выявление ВИЧ-инфекции [5]. Скрининг на ВИЧ-инфекцию беременных в РФ в 2013—2015 гг. позволил выявить в 2013 г. — 8136 ВИЧ-инфицированных беременных, в 2014 г. — 8260, в 2015 г. — 7965. Выявляемость по РФ составила 156—159 на 100 тыс. обследованных беременных [6]. По данным исследования Т.И. Кашевник и др. (2017), о своем диагнозе до наступления беременности знали 36,4% женщин, большинство женщин (63,6%) не знали о ВИЧ-позитивном статусе. Однако, несмотря на установление диагноза «ВИЧ-инфекция» при постановке на учет по беременности, 53,4% женщин приняли решение сохранять беременность и рожать детей. При этом отмечается, что ведущий путь передачи ВИЧ-инфекции у беременных женщин — половой, установленный в 86,4% случаев [7]. По данным О.Н. Новиковой и др. (2017), путь передачи ВИЧ-инфекции у 79,0% — половой, у 19,0% — инъекционный, у 2,0% — не определен. При этом у ВИЧ-инфицированных пациенток диагноз установлен до беременности в 47,7% случаев, во время настоящей беременности — в 45,6%, в 6,6% диагноз «ВИЧ-инфекция» впервые установлен в родильном зале. На учете в центре СПИД состояли 68,9%, при этом средний срок постановки на учет составил 14 недель, самый поздний срок обращения — 38 недель [8]. По мнению Н.Б. Патрушевой и др. (2014), в г. Екатеринбурге увеличивается выявление ВИЧ-инфекции у женщин в возрасте старше 30 лет, более 70% новых случаев ВИЧ-инфекции у женщин выявлены при обследовании по клиническим показаниям и беременности. В динамике прослеживается уменьшение выявления ВИЧ-инфицированных женщин, заразившихся при парентеральном употреблении наркотиков [9]. Таким образом, результаты проведенных исследований констатируют, что в последние годы у женщин преобладает половой путь передачи ВИЧ-инфекции, тогда как в 2010 г., по данным А.Г. Рахмановой и др. (2012), инфицирование путем употребления инъекционных наркотических веществ было отмечено у 45,8%, половым путем заразились 47,4%, у 6,8% женщин не было данных о пути инфицирования ВИЧ [10]. По результатам исследования А.Б. Коньковой-Рейдман и др. (2015), в Челябинской области в период с 2010 по 2014 г. удельный вес ВИЧ-инфицированных беременных составил 1,2—2,2% от всех беременных, вставших на диспансерный учет [11]. А.В. Мордык и др. (2015) в своей работе отмечают, что в Сибирском федеральном округе наблюдается ежегодный рост числа родов среди ВИЧ- инфицированных беременных. Доля женщин, решившихся сохранить беременность, остается высокой и составляет в среднем 74,3±1,4% [12]. Актуальна данная проблема и в соседних с Россией государствах. Так, в Республике Казахстан в 2013 г. из 2916 беременностей, зарегистрированных у ВИЧ-инфицированных женщин, закончились родами 1675 (57,4%), абортами — 1089 (37,4%), другими исходами — 152 (5,2%) [13]. В связи со сложившейся ситуацией все более актуальным становится вопрос профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции. В данном направлении достигнуты определенные успехи, в 2016 г. в РФ из числа ВИЧ-инфицированных беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях, 98% получили химиопрофилактику на первом этапе, причем данный уровень и выше был достигнут в 66 регионах страны [14]. Однако уровень вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции в ряде регионом остается высоким. По данным ретроспектив-

ного анализа, проведенного А.А. Шульдяковым и др. (2016), в Саратовской области за период с 1996 по 2010 г. через 18 и более месяцев после родов диагноз «ВИЧ-инфекция» был выставлен 109 (8,2%) детям из 1355 проанализированных случаев родов [15]. Таким образом, анализ показателей ВИЧ-инфекции среди беременных женщин является актуальным вопросом здравоохранения, практическая значимость которого определяется выявлением основных тенденций процесса и проведением на его основе оценки эффективности реализуемых лечебно-профилактических мероприятий, разработки и внедрения новых методов организации медицинской помощи данной категории населения, направленных на снижение распространения данного заболевания.

Цель исследования – характеристика ситуации по ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в Республике Башкортостан в 2013 – 2017 гг. на основе комплексного ретроспективного анализа показателей.

Задачи исследования

1. Проанализировать динамику показателей пораженности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин в Республике Башкортостан в 2013 – 2017 гг.

2. Выявить изменение удельного веса ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекции в республике в исследуемый период.

3. Определить тенденции изменения возрастной структуры беременных женщин с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция».

4. Привести структуру путей заражения ВИЧ-инфекцией беременных женщин.

5. Определить средний уровень вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Материалами для исследования послужили статистические данные 2734 случаев беременности ВИЧ-инфицированных женщин в Республике Башкортостан в период с 2013 по 2017 г., сформированные на основе следующих форм:

1) персонифицированных отчетно-учетных форм по ВИЧ-инфекции:

– форма № 264/у-88 «Направление на исследование образца крови на ВИЧ-инфекцию в иммуноферментном анализе»;

– форма № 265/у-88 «Направление на исследование образца крови на ВИЧ-инфекцию в реакции иммунного блота»;

– форма № 266 у-88 «Оперативное донесение о случае ВИЧ-инфекции»;

– форма № 58-у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании; пищевом, остром, профессиональном отравлении; необычной реакции на прививку»;

– № 313/у «Извещение о случае завершения беременности у ВИЧ-инфицированной женщины»;

2) статистических отчетных форм, включающих информацию по ВИЧ-инфекции:

– форма № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», утвержденная Постановлением Госкомстата России от 05.05.99 № 30;

– форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденная Постановлением Росстата от 11.11.2005 № 80;

– форма № 13 «Сведения о прерывании беременности», утвержденная Постановлением Госкомстата России от 29.06.99 № 49;

– форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», утвержденная Постановлением Госкомстата России от 29.06.99 № 49.

Использовались методы, приведенные в методических рекомендациях «Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, ИППП, гепатиты)», утвержденной Минздравсоцразвития РФ 20.09.2007 г. № 6964-РХ. Вычислялись следующие показатели: показатель пораженности ВИЧ-инфекцией беременных женщин (на 100 тыс. беременностей), показатель пораженности ВИЧ-инфекцией среди беременных, завершивших беременность родами (на 100 тыс. родивших), показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин (на 100 тыс. беременностей), удельный вес новых случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией (%), удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин из числа прервавших беременность (%), удельный вес новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, из общего числа принятых родов (%), показатели возрастной структуры беременных женщин с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (%), охват профилактикой вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции (%), уровень вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции (%). Показатели анализировались путем вычисления темпа прироста, а также средней арифметической за период. Использовались статистический и аналитический методы. Статистический анализ проводился с использованием статистических программных продуктов Statistica 10.0, Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

В исследуемый период с 2013 по 2017 г. в Республике Башкортостан регистрировалось снижение

общего числа беременностей женщин, закончивших беременность родами, с 58 400 до 47 797 (на 18,2%) (табл. 1). Среди положительных явлений можно отметить снижение числа женщин, прервавших беременность с 20 516 до 13 986 (на 31,8%). На этом фоне ежегодно с 2013 по 2016 гг. регистрировался рост числа ВИЧ-инфицированных беременных женщин с 518 до 590, и только в 2017 зарегистрировано снижение показателя до 530 женщин. Число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных снизилось с 196 до 165 (на 15,8%). Число ВИЧ-инфицированных женщин, пожелавших сохранить беременность, возросло с 138 в 2013 г. до 191 в 2015 г. и далее снизилось до 150. В среднем за период удельный вес женщин, закончивших беременность родами, составил 30,4±2,6% ($p=0,05$). Число родившихся живыми детей у ВИЧ-инфицированных женщин оставалось относительно стабильным в интервале от 374 до 381, и только в 2016 г. достигло значения 414 детей.

Наиболее наглядно характеризуют динамику распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин показатели пораженности и заболеваемости (табл. 2). Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией беременных женщин в 2013–2017 гг. имел тенденцию к ежегодному росту с 656,4 до 857,8 на 100 тыс. беременностей, темп прироста составил 31,1%. На 22,2% вырос показатель пораженности ВИЧ-инфекцией среди беременных, завершивших беременность родами, с 650,7 до 795,0 на 100 тыс. родивших женщин. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин, отражающий впервые выявленные случаи, вырос на 7,5% с 248,4 до 267,1 на 100 тыс. беременностей. Однако необходимо отметить, что в 2014–2016 гг. данный показатель был ниже базового 2013 г., и значительный рост произошел лишь в 2017 г.

Экстенсивные показатели ВИЧ-инфекции среди беременных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. показывают, что удельный вес впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией снизился с 7,92% до 6,03% (табл. 3). Вырос показатель удельного веса ВИЧ-инфицированных женщин, прервавших беременность, от общего числа прервавших беременность с 0,67% до 1,07%. Также вырос показатель удельного веса новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, от общего числа принятых родов с 0,65% до 0,80%.

Таблица 1

Показатели исходов беременности среди всех женщин и ВИЧ-инфицированных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. (в абсолютных значениях)

Показатели	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
Общее число беременностей	78 916	77 808	74 791	71 158	61 783
Общее число женщин, закончивших беременность родами	58 400	59 674	57 512	54 098	47 797
Общее число женщин, прервавших беременность	20 516	18 134	17 279	17 060	13 986
Число беременных ВИЧ-инфицированных женщин	518	535	561	590	530
– в том числе впервые выявленных случаев	196	177	178	166	165
Число ВИЧ-инфицированных женщин, закончивших беременность родами	380	380	370	412	380
Число ВИЧ-инфицированных женщин, прервавших беременность	138	155	191	178	150
Число родившихся живыми детей у ВИЧ-инфицированных женщин	379	374	377	414	381

Таблица 2

Показатели пораженности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией беременных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. советующих единиц)

Показатели	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией беременных женщин (на 100 тыс. беременностей)	656,4	687,6	750,1	829,1	857,8
Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией среди беременных, завершивших беременность родами (на 100 тыс. родивших женщин)	650,7	636,8	643,3	761,6	795,0
Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин (на 100 тыс. беременностей)	248,4	227,5	238,0	233,3	267,1

Таблица 3

Экстенсивные показатели ВИЧ-инфекции среди беременных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. (в%)

Показатели	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
Удельный вес впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией	7,92	6,18	6,12	5,94	6,03
Удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин, прервавших беременность, из общего числа прервавших беременность	0,67	0,85	1,11	1,04	1,07
Удельный вес новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, из общего числа принятых родов	0,65	0,63	0,66	0,77	0,80

Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией беременных является половой, в среднем за период его удельный вес составлял 92,6±4,0%, на парентеральный путь приходилось 7,4±4,0% (p=0,05), тогда как в общей популяции удельный вес полового пути в этот период составлял в среднем 65,5±7,8%, а парентерального – 33,3±7,6% (p=0,05). Таким образом, можно сделать вывод, что для беременных женщин наиболее вероятен половой путь заражения ВИЧ-инфекцией.

При анализе возрастной структуры беременных женщин с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции выявлено, что основную часть составляют возрастные группы 21–30 лет и 31–40 лет (табл. 4). Прослеживается устойчивое изменение возрастной структуры, ВИЧ-инфицированных беременных женщин с впервые установленным диагнозом, в сторону возрастной группы 21–30 лет. Если в 2013 г. в структуре преобладали беременные женщины в возрасте 31–40 лет (60,2%), то в 2017 г. на первое место вышла возрастная группа 21–30 лет (47,9%). Удельный вес возрастной группы 18–20 лет увеличился с 0,5% до 6,7%, возрастной группы 41–50 лет снизился с 8,2% до 2,4%. В 2017 г. было зарегистрировано 2 случая постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» беременным подросткам.

Для эффективной профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции очень важным является своевременное поступление беременных под медицинское наблюдение и проведение инфекционного скрининга. В среднем за исследуемый период под наблюдение в срок до 12 недель беременности поступило 24,7±2,3% (p=0,05) ВИЧ-инфицированных беременных, 12–23 недели – 50,7±2,8%, 24–28 недель – 9,1±0,5%, 28–32 недели – 6,6±0,3%, 33 недели и более – 5,3±0,4%, во время родов – 3,6±1,0%. Таким образом, одним из организационных резервов в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции, является увеличение удельного веса своевременного поступления ВИЧ-инфицированных беременных под медицинское наблюдение, так как только четверть из них сделали это своевременно, тогда как в целом по республике данный показатель в среднем составлял 92,1±0,6%. Особую проблему представляло наличие беременных ВИЧ-инфицированных женщин, поступающих под наблюдение во время родов.

В исследуемый период показатели охвата профилактикой вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан были стабильными (табл. 5). Средний показатель охвата профилактикой во время беременности 95,1±0,6% (p=0,05), во время родов – 98,2±0,7, у новорожденных – 99,6±0,3%, трехэтапной профилактикой – 94,4±1,5% случаев.

Таблица 4

Возрастная структура беременных женщин, с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. (в абсолютных значениях и%)

Возраст	Годы									
	2013		2014		2015		2016		2017	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15–17	–	–	–	–	–	–	–	–	2	1,2
18–20	1	0,5	–	–	9	5,1	9	5,4	11	6,7
21–30	59	30,1	65	36,7	72	40,4	62	37,3	79	47,9
31–40	118	60,2	99	55,9	83	46,6	87	52,4	69	41,8
41–50	16	8,2	13	7,3	14	7,9	8	4,8	4	2,4
51–60	2	1,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Всего	196	100,0	177	100,0	178	100,0	166	100,0	165	100,0

* – явление отсутствует.

Таблица 5

Показатели охвата профилактикой вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. (в абсолютных значениях и%)

Вид	Годы									
	2013		2014		2015		2016		2017	
	абс.	в%	абс.	в%	абс.	в%	абс.	в%	абс.	в%
Профилактика во время беременности	357	93,9	359	94,5	353	95,4	395	95,8	360	94,7
Профилактика во время родов	370	97,4	369	97,1	365	98,6	406	98,5	374	98,4
Профилактика у новорожденных	378	99,7	372	99,5	375	99,5	412	99,5	381	100
трехэтапная	354	93,2	353	92,2	353	95,4	393	95,4	359	94,5

Результатом проводимой профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции стало то, что в среднем за 2013–2016 гг. показатель вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции составил 2,9±1,0% (данные 2017 г. не использовались, так как не являлись окончательными).

Выводы

По результатам анализа показателей ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. можно сделать следующие выводы:

1. Регистрировался рост показателя пораженности ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин на 31,1%, среди беременных женщин, завершивших беременность родами, – на 22,2%, заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди беременных женщин – на 7,5%.

2. Удельный вес впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в структуре общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией снизился с 7,92% до 6,03%.

3. Прослеживалось устойчивое смещение впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в сторону младших возрастных групп, в структуре преобладает возрастная группа 21–30 лет.

4. Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией беременных женщин являлся половой, в среднем за период его удельный вес составлял 92,6±4,0%.

5. Одной из основных проблем вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции являлось несвоевременное поступление под медицинское наблюдение ВИЧ-инфицированных беременных женщин, в срок до 12 недель беременности поступило под наблюдение 24,7±2,3%. Средний показатель вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции составил 2,9±1,0%.

Литература

1. Гусев, Д.А. Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД) / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – № (10)1. – С. 62 – 69.

2. Яппаров, Р.Г. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан в 2015 году / Р.Г. Яппаров, Г.Р. Габитова // Журнал инфектологии. – 2016. – № 8 (4). – С.31 – 35.

3. Беляков, Н.А. Направления научной активности исследовательских коллективов в области ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 8 (2). – С. 7 – 16. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-2-7-16

4. Волков, В.Г. Перинатальная смертность среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин. / В.Г. Волков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (3). – С. 98 – 102. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-98-102

5. Науменко, Н.С. Инфекционный скрининг беременных: значение для перинатальных исходов / Н.С. Науменко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – № 16 (6). – С. 44 – 49. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-44-49

6. Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у женщин в Российской Федерации / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (СПб, 30–31 Мая 2016 г.). – СПб., 2016. – С. 9 – 12.

7. Кашевник, Т.И. Социальная и клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, родивших детей / Т.И. Кашевник, Н.В. Матиевская // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (4). – С. 47 – 54. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-47-54

8. Новикова, О.Н. Влияние положительного ВИЧ-статуса женщины на решение о сохранении или прерывании беременности / О.Н. Новикова, Е.М. Швец // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 3 (70) – С. 16 – 20.

9. Патрушева, Н. Б. Распространение ВИЧ-инфекции среди женского населения г. Екатеринбурга в 2000-2013 гг. / Н.Б. Патрушева [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 8(3). – С. 848 – 851.

10. Рахманова, А.Г Организация и результаты медико-социальной помощи женщинам и детям, живущим с ВИЧ / А.Г. Рахманова, Е.Б. Ястребова, А.В. Самарина // ВИЧ – инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – № 4 (1). – С. 9 – 19.

11. Конькова-Рейдман, А.Б. ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке

эффективности системы противодействия эпидемии. / А.Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — № 7(4). — С.77 — 82.

12. Мордык, А.В. Анализ ситуации по ведению беременных женщин с ВИЧ-инфекцией на территории Сибирского федерального округа за период с 2005 по 2013 гг. / А.В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 5 (40). — С.89 — 92.

13. Трумова, Ж.З. Ситуация по беременным и детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей в Казахстане / Ж.З. Трумова // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2014. — №1. — С. 36 — 38.

14. Латышева, И.Б. Профилактика, диагностика и лечение перинатальной ВИЧ-инфекции в РФ / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» (СПб, 5-6 Июня 2017 г.). — СПб., 2017. — С. 9 — 14.

15. Шульдяков, А.А. Актуальные вопросы профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции. / А.А. Шульдяков [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2016. — № 4 (17). — С. 88 — 92.

References

1. Gusev D.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., at al. A typical patient with HIV today: comprehensive characterization and antiretroviral treatment options (based on data of the St. Petersburg AIDS center). Journal Infectology. 2018; 10(1):62—69 (In Russ.).

2. Yapparov R.G., Gabitova G.R. Epidemiological situation on HIV infection in the Republic of Bashkortostan in 2015. Journal Infectology. 2016; 8(4):31—35 (In Russ.).

3. Belyakov N.A. Lines of advances in HIV research conducted by scientific teams in the Russian Federation. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2016;8 (2):7—16 (In Russ.). https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-2-7-16

4. Volkov V.G. Perinatal mortality among HIV infected. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017;9(3):98—102 (In Russ.). https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-98-102

5. Naumenko, N. S., Nikonov, A. P., Aleksandrov, L. S., at al. Screening for infections in pregnancy: its significance for perinatal outcomes. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2017;16(6):44—49 (In Russ.). https://doi.org/10.20953/1726-1678-6-44-49

6. Latysheva I.B., Voronin E.E. VICH-infekciya u zhenshchin v Rossijskoj Federacii // Materials of the international scientific-practical conference «Actual problems of HIV». 2016 May 30-31. Saint-Petersburg. 2016, pp. 9-12 (In Russ.).

7. Kashevnik T.I., Matsiyeuskaya N.V. The social, clinical and epidemiological characteristics of HIV infected women who gave birth to children. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017;9(4):47—54 (In Russ.). https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-47-54

8. Novikova O.N., Shvets E. M. Risk factors and features of pregnency, deliviries and the fetus condition in HIV-infected women. Mother and Baby in Kuzbass. 2017;(3):16—20 (In Russ.).

9. Patrusheva N. B., Zhelvakova N. V., Prazdnichkova T. I., at al. HIV—infection spread in 2000-2013 among women in Ekaterinburg-City. Russian Journal of Immunology. 2014;8(3): 848—851 (In Russ.).

10. Rakhmanova A.G., Yastrebova E.B., Samarina A.V. The organiza-tion and the results of medical and social care for women and chil-dren living with HIV. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2012;4(1):9—19 (In Russ.).

11. Kon'kova-Rejdman A.B., Seljutina L.I., Kuzjukin N.N., at al. HIV-infection in the South Ural region of Russiaat the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluatingthe effectiveness of the response to the epidemic. Journal Infectology. 2015; 7(4):77—82 (In Russ.).

12. Mordyk A.V., Puzyrevaa L.V., Dovgopolyuk E.S., at al. Analysis of situation of pregnancy administration in the case of HIV positive women in the territory of Siberia Federal District in the period from 2005 to 2013. Medical Almanac. 2015;(5):89—92 (In Russ.).

13. Trumova Zh.Z. The situation for pregnant women and children born to HIV-infected mothers in Kazakhstan. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2014;(1):36—38 (In Russ.).

14. Latysheva I.B., Voronin E.E. Profilaktika, diagnostika i lechenie perinatal'noj VICH-infekcii v RF// Materials of the international scientific-practical conference «Actual problems of HIV. Women and HIV ». 2017 June 5-6. Saint-Petersburg. 2017, pp. 9—14 (In Russ.).

15. Shuldyakov A.A., Sofyina A.V., Gavrilova I.B., at al. Topical issues of prevention of mother-to-child transmission of HIV. Infectious diseases: news, opinions, training. 2016; 4 (17):88—92 (In Russ.).

Авторский коллектив:

Латыпов Айрат Борисович — доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(347)272-42-21, e-mail: airat.latypov@yandex.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

Яппаров Рафаэль Галиевич — первый заместитель министра здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: 8(347)218-00-81, e-mail: rafdok@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-53-57

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ САРКОМОЙ КАПОШИ

В.Д. Ренев [1], Д.А. Лиознов [1,2], О.Н. Леонова [1,3], А.В. Некрасова [1], Т.В. Антонова [1]

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

[2] Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

[3] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and laboratory characteristics
HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma

V.D. Renev [1], D.A. Lioznov [1,2], O.N. Leonova [1,3], A.V. Nekrasova [1], T.V. Antonova [1]

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

[2]Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

[3] Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать клинические и лабораторные показатели больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных данных 25 больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши, проходивших лечение в стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2009—2017 гг.

Результаты. Мужчины составили 92 % (23 чел.) наблюдаемых больных. Медиана возраста выявления ВИЧ-инфекции — 36 лет. Возраст манифестации саркомы Капоши — медиана 37 лет. Элементы саркомы Капоши располагались преимущественно на коже нижних и верхних конечностей, туловища, лице и слизистой оболочке ротовой полости. Манифестная ЦМВ-инфекция зарегистрирована у 1 больного, кандидоз различных локализаций установлен у 19 пациентов (76 %), у 2 из них также установлено по одному случаю туберкулеза и токсоплазмоза. Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови больных при поступлении в стационар составила от 26 159 до 2 755 549 коп/мл. Число CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных — от 4 до 674 кл/мкл. Антиретровирусные препараты первой линии были назначены 20 (80 %) больным, при этом положительная динамика саркомы отмечена у 8 пациентов. Противоопухолевое лечение получали 4 (16 %) пациента. Продолжительность госпитализации больных составила от 8 до 85 койко-дней (медиана 29). Из 25 больных из стационара выписан 21 пациент, у 4 человек (16 %) зарегистрирован летальный исход.

Выводы. Характеристиками больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши являются: преобладание лиц мужского пола в возрасте 30—39 лет; поражение кожи конечностей и туловища в дебюте клинической картины саркомы; лабораторные признаки выраженного иммунодефицита (у 75 %

Abstract

Objective: to characterize the clinical and laboratory parameters of patients with HIV infection with newly diagnosed Kaposi's sarcoma.

Materials and methods. The analysis of clinical and laboratory data of 25 HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma who were treated in the in-patient department of St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases in 2009-2017

Results. Ninety-two (n=23) patients were men. The median age at detecting HIV infection is 36 years. The manifestation age of Kaposi's sarcoma is a median of 37 years. Elements of Kaposi's sarcoma were located mainly on the skin of the lower and upper extremities, trunk, face and oral mucosa. Manifest CMV infection was registered in one patient, candidiasis of various localizations was found in 19 patients (76 %), 2 of them also had one case of tuberculosis and toxoplasmosis. The viral load of HIV in the serum of patients upon admission to the hospital ranged from 26 159 to 2 755,549 copies/ml. The number of CD4 lymphocytes in the serum of patients is from 4 to 674 cells/μl. First-line antiretroviral drugs were prescribed to 20 (80 %) patients, while the positive dynamics of sarcoma was observed in 8 patients. Four (16 %) patients received antitumor treatment. The duration of hospitalization of patients ranged from 8 to 85 days (median 29). Twenty-one patients were discharged from the hospital, death was registered in 4 patients (16 %).

Conclusion. Characteristics of patients with HIV infection with newly diagnosed Kaposi's sarcoma are: the predominance of males aged 30-39 years; skin lesions of the limbs and trunk in the debut of the clinical picture of sarcoma; laboratory signs of pronounced immunodeficiency (in 75 % of patients, CD4 lymphocytes in the serum are less than 200 cells/μl); high viral load of HIV in serum (in 88 % of patients more than 100 000 copies/ml); frequent combination with other opportunistic diseases.

пациентов CD4-лимфоциты в сыворотке крови меньше 200 кл/мкл); высокая вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (у 88 % больных более 100 000 коп/мл); частое сочетание с другими оппортунистическими заболеваниями.

Ключевые слова*: саркома Капоши, ВИЧ-инфекция.*

Key words*: Kaposi's sarcoma, HIV infection.*

Введение

Риск развития злокачественных новообразований у больных ВИЧ-инфекцией выше, чем в общей популяции. Прежде всего это относится к онкологическим заболеваниям, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит инфекционным агентам — вирусу герпеса человека 8 типа — ВГЧ-8 (саркома Капоши), вирусу Эпштейна — Барр (неходжкинские лимфомы) и вирусам папиломы человека (инвазивный рак шейки матки) [1, 2].

Саркома Капоши — многоочаговое ангиопролиферативное новообразование. Этиология саркомы связана с инфекцией ВГЧ-8. Выделяют 4 формы заболевания, одна из которых (эпидемическая) ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Клиническими проявлениями саркомы Капоши являются патологические элементы по типу пятен, папул или узлов, прежде всего на коже и слизистых оболочках, также поражаются лимфатические узлы и внутренние органы.

Следует отметить, что история изучения ВИЧ-инфекции как нозологической единицы (еще в период до обнаружения самого возбудителя) началась в 1981 г., когда в США были зарегистрированы 26 случаев саркомы у молодых мужчин гомосексуальной ориентации [3]. С тех пор распространенность заболевания и его исходы у больных ВИЧ-инфекцией значительно изменились. Тем не менее, саркома Капоши остается частым оппортунистическим заболеванием у инфицированных ВИЧ.

Согласно данным одного из последних и наиболее полных метаанализов 76 исследований, посвященных саркоме Капоши и выполненных в 1967—2013 гг., наибольшие показатели заболеваемости установлены у ВИЧ-инфицированных и, в частности, гомосексуалистов [4]. Так, для больных ВИЧ-инфекцией заболеваемость саркомой Капоши составила 481,54 на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал (ДИ) 342,36—677,32 на 100 000 человеко-лет). У мужчин показатель был выше, чем у женщин, при этом наиболее уязвимой группой были мужчины, имеющие секс с мужчинами, — 1397,11 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 870,55—2242,18 на 100 000 человеко-лет). Для сравнения — в общей популяции не ВИЧ-инфицированных лиц заболеваемость составила 1,53 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 0,33—7,08 на 100 000 человеко-лет).

Широкое применение в клинической практике антиретровирусных препаратов снизило риск развития саркомы Капоши. Однако даже у пациентов, получающих терапию, заболеваемость саркомой остается высокой и зависит от иммунного статуса пациентов — чем выше число CD4-лимфоцитов, тем ниже показатель заболеваемости [4—6].

В отечественной научной литературе число исследований, посвященных саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией, ограничено [7— 9]. Так, А.С. Подымовой и др. показано, что частота выявления заболевания в Свердловской области за период 1998—2015 гг. составила 0,61 на 1000 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (48 пациентов) [9]. Большинство же представленных работ касаются отдельных клинических наблюдений за пациентами.

Цель исследования — охарактеризовать клинические и лабораторные показатели больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши в стационаре Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 25 больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши, проходивших лечение в стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2009—2017 гг.

Сбор данных включал информацию о половозрастных характеристиках больных, клинических и лабораторных показателях, характеризующих течение заболевания (ВИЧ-инфекции и саркомы Капоши), сведения об антиретровирусной и противоопухолевой терапии.

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Мужчины составили 92% (23 чел.) наблюдаемых больных, при этом из них 9 человек (39%) сообщили о гомосексуальной ориентации.

Медиана возраста выявления ВИЧ-инфекции — 36 лет (от 18 до 61 года, квартили 26 — 45 лет). Возраст манифестации саркомы Капоши находился в диапазоне от 29 до 62 лет (медиана 37 лет, квартили 34 — 44 года). Более половины пациентов (52%) были в возрасте 30 — 39 лет.

Следует отметить, что у 5 больных (20%) обнаружение саркомы Капоши послужило причиной обследования на ВИЧ-инфекцию. У остальных пациентов время, прошедшее с момента выявления ВИЧ-инфекции до развития клинических проявлений саркомы Капоши, составило от нескольких месяцев до 17 лет (медиана 7 лет, квартили 3 — 10 лет). У 1 пациента диагноз саркомы Капоши установлен на фоне АРВТ спустя 13 дней после назначения антиретровирусных препаратов, остальные больные не получали АРВТ до госпитализации.

Согласно заключению нарколога, у 8 больных (32%) зарегистрировано злоупотребление алкоголем и у 7 человек (28%) в анамнезе — употребление инъекционных наркотических препаратов.

У 8 больных (32%) в анамнезе сифилис и у 3 (12%) — гонорея.

Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови больных при поступлении в стационар составила от 26 159 до 2 755 549 коп/мл (медиана 272 528, квартили 122 243 — 1 058 852 коп/мл.). Число CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных составило от 4 до 674 кл/мкл (медиана 92 кл/мкл, квартили 40 — 192 кл/мкл). Распределение больных по числу CD4-лимфоцитов в сыворотке крови представлено в таблице 1.

Таблица 1

Количество CD4-лимфоцитов в сыворотке крови больных при поступлении в стационар

CD4-лимфоциты	Число больных	
	абс.	отн.
Больше 500 кл/мкл	1	4%
350 — 500 кл/мкл	1	4%
200 — 350 кл/мкл	4	17%
Меньше 200 кл/мкл	18	75%

Подтверждением выраженного иммунодефицита у больных являются выявление других оппортунистических заболеваний. Так, манифестная ЦМВ-инфекция зарегистрирована у одного больного, кандидоз различных локализаций установлен у 19 пациентов (76%), у 2 из этих больных также установлено по одному случаю туберкулеза и токсоплазмоза.

Анамнестически установлено, что в дебюте элементы саркомы Капоши располагались преимущественно на коже нижних и верхних конечностей и туловища, реже на лице и слизистой оболочке ротовой полости (табл. 2). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекались другие локализации. Как видно из данных таблицы 3, на момент госпитализации в стационар регистрировали множественные поражения, включая внутренние органы. Дополнительно прежде всего вовлекались слизистая оболочка ротовой полости и кожа лица.

Таблица 2

Локализация элементов саркомы Капоши в дебюте заболевания

Локализация	Число больных	
	абс.	отн.
Кожа нижних конечностей	10	40%
Кожа туловища	7	28%
Кожа верхних конечностей	7	28%
Кожа лица	4	16%
Слизистая оболочка ротовой полости	3	12%

Таблица 3

Локализация саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар

Локализация	Число больных	
	абс.	отн.
Кожа туловища	18	72%
Кожа нижних конечностей	18	72%
Кожа верхних конечностей	17	68%
Слизистая оболочка ротовой полости	12	48%
Кожа лица	10	40%
Слизистая оболочка желудка	4	16%
Лимфатические узлы	4	16%
Легкие	3	12%
Печень	1	4%
Слизистая оболочка тонкой кишки	1	4%
Слизистая оболочка пищевода	1	4%

Гистологически диагноз СК подтвержден у всех больных, из них у 23 (92%) прижизненно по результатам исследования биоптата кожного лоскута и/или лимфоузла, у 2 пациентов (8%) — посмертно.

Осложнения саркомы Капоши зарегистрированы у 4 пациентов (16%): отеки нижних конечностей (4 чел.) и желудочно-кишечное кровотечение (1 чел.).

Антиретровирусные препараты первой линии были назначены 20 (80%) больным, при этом положительная динамика саркомы отмечена у 8 пациентов, из них у 2 после временного ухудшения. На фоне терапии отмечали уменьшение количества и/или размеров элементов саркомы, уменьшение в размерах пораженных лимфатических узлов. Отсутствие

клинического улучшения или даже отрицательную динамику (появление новых элементов) отмечали у 6 и 5 больных соответственно. Не получали АРВТ с стационаре 5 больных: 1 пациент был переведен в противотуберкулёзный стационар, другому АРВТ была отложена до решения вопроса о социальном сопровождении ввиду выраженных когнитивных расстройств, 3 человека умерли до ее назначения.

Противоопухолевое лечение получали 4 (16%) пациента: 3 человека — проспидин, 1 пациент — роферон и проспидин

Продолжительность госпитализации больных составила от 8 до 85 койко-дней (медиана 29, квартили 22—39). Из 25 больных из стационара выписан 21 пациент, у 4 человек (16%) зарегистрирован летальный исход.

Заключение

Таким образом, основываясь на полученных результатах, характеристиками больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши являются:

— преобладание лиц мужского пола в возрасте 30—39 лет;

— не менее 39% больных имели гомосексуальные связи;

— поражение кожи конечностей и туловища в дебюте клинической картины саркомы Капоши;

— лабораторные признаки выраженного иммунодефицита (у 75% пациентов CD4-лимфоциты в сыворотке крови меньше 200 кл/мкл);

— высокая вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (у 88% больных более 100 000 коп/мл);

— частое сочетание (76%) с кандидозом различных локализаций.

Несмотря на то, что саркома Капоши является наиболее частым неопластическим процессом у больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, данные о распространенности этого заболевания и клинических вариантах течения у ВИЧ-инфицированных в России ограничены. Нами представлены оригинальные и новые для российской популяции пациентов данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши.

Литература

1. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. Adv Pharmacol. 2008; 56:509-57.

2. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. AIDS. 2014;28(4):453-65.

3. Friedman-Kien AE, et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California. Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305—308.

4. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. HIV Med. 2018;19(5):355-364.

5. Rohner E, Valeri F, Maskew M, et al. Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;67(5):547-54.

6. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6(4):465-470.

7. Груздев, Б.М. Особенности клинического течения и терапии саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией : пвтореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Б.М. Груздев.— М., 2006.

8. Некрасова, А.В. Особенности развития злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге / А.В. Некрасова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 31—41.

9. Подымова, А.С. СПИД-ассоциированная саркома Капоши в регионе с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции / А.С. Подымова, С.В. Прожерин, Е.П. Рямова // Клиническая дерматология и венерология. — 2016. — № 4. — С. 9—14.

References

1. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. Adv Pharmacol. 2008; 56:509-57.

2. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. AIDS. 2014;28(4):453-65.

3. Friedman-Kien AE, et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California. Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305—308.

4. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. HIV Med. 2018;19(5):355-364.

5. Rohner E, Valeri F, Maskew M, et al. Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;67(5):547-54.

6. Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6(4):465-470.

7. Gruzdev B.M. Features of the clinical course and treatment of Kaposi's sarcoma in patients with HIV infection: Author's abstract. dis ... cand.med. sciences: 14.00.11. Moscow, 2006.

8. Nekrasova A.V., Leonova O.N., Stepanova Y.V., Rassokhin V.V. Characteristics of tumor development in HIV patients in Saint Petersburg. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2016;8(1):31-41. (In Russ.)

9. A.S. Podymova, S.V. Prozherin, E.P. Ryamova. AIDS-related Kaposi's sarcoma in a region with high prevalence of HIV infection. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016;15(4): 9-15.

Авторский коллектив:

Ренёв Виктор Дмитриевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: imperiatau@mail.ru

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

Леонова Ольга Николаевна — доцент кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; заведующая паллиативным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)495-92-65; e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Некрасова Анастасия Викторовна — врач-онколог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: +7-909-584-20-05; e-mail: 9095842005onco@mail.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: antonovatv28@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-58-64

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ В САНКТ–ПЕТЕРБУРГЕ

Д.А. Гусев[1,2], А.В. Самарина[1,2], Е.Б. Ястребова[1,2], О.Л. Мозалева[1]

[1]Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

Current state of prevention of mother-to-child HIV transmission in Saint-Petersburg

D.A. Gusev[1,2], A.V. Samarina[1,2], E.B. Yastrebova[1,2], O.L. Mozaleva[1]

[1]Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Санкт-Петербург занимает лидирующие позиции в оказании помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и их детям. Совместные усилия специалистов Центра СПИД, женских консультаций, родовспомогательных учреждений обеспечивают низкую частоту перинатальной передачи ВИЧ (1,3 % в 2017 г.). В статье отмечены успехи и некоторые проблемы в оказании помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам, анализ которых будет способствовать улучшению организации помощи при беременности, повышению приверженности к наблюдению и профилактике, дальнейшему снижению числа детей с перинатальным путем заражения.

Ключевые слова: *планирование семьи у ВИЧ-инфицированных пациентов, серодискордантные пары, ВИЧ-инфицированные беременные, профилактика перинатальной передачи ВИЧ, обследование беременных женщин и их партнеров на ВИЧ.*

Abstract

Saint-Petersburg is among the leaders in medical treatment of HIV-positive pregnant women and their children. The joint efforts of AIDS Center, women's consultation clinics, and maternity hospitals ensure the low rate of mother-to-child HIV transmission (1.3 % in 2007). The article reviews some advances as well as problems related to the medical treatment of HIV-positive pregnant women. The analysis of those issues will contribute to creation of a better healthcare system for pregnant women, will raise the awarness of how important medical monitroting and preventive care are and will favour further reduction of mother-to child transmission.

Key words: *planned parenthood for parients with HIV, seroconcordant relationships, HIV-positive pregnant women, prevention of mother-to-child transmission of HIV, HIV test for pregnant women and thier partners.*

Введение

За годы наблюдения в Санкт-Петербурге ВИЧ-инфицированными женщинами рождено 9057 детей, 3241 из которых — за последние 5 лет. Количество родов у ВИЧ-инфицированных женщин в городе остается стабильным в течение нескольких последних лет. Несмотря на низкую частоту перинатальной передачи ВИЧ, анализ ситуации по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным женщинам на этапе планирования беременности и в течение беременности позволит оптимизировать данную работу и в перспективе снизить вероятность перинатального инфицирования.

Цель исследования – провести анализ оказания медицинской помощи серодискордантным парам и ВИЧ-инфицированным женщинам на этапе планирования беременности, в течение беременности и родов для дальнейшего снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Проведен проспективно-ретроспективный анализ медицинских карт 2442 беременных женщин, закончивших беременность родами в Санкт-Петербурге в 2014—2017 гг. В ходе проведения анализа оценены количество желанных беременностей в исследуемой группе, сроки постановки на диспансерный учет при беременности и начала профилактики перинатальной передачи ВИЧ, охват химиопрофилактикой при беременности, в родах и новорожденных. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Exel, «Statistica 10».

Результаты и обсуждение

Количество беременностей и родов в данной группе остается стабильным в течение последних нескольких лет. Наибольшее количество родов у ВИЧ-инфицированных женщин зафиксировано в 2012 г. — 745, в 2017 г. зафиксировано 601 родов, рождено 607 детей (рис. 1). Распространенность ВИЧ-инфекции среди родильниц в 2017 г. составила 0,9%. При этом отмечено существенное снижение доли ВИЧ-инфицированных женщин в структуре материнской смертности — 6,6% в 2017 г. по сравнению с 21% в 2016 г. и 28% в 2015 г. Данный факт можно объяснить изменением социального статуса ВИЧ-инфицированных женщин за счет вовлечения в эпидемию социально-благополучных женщин, инфицированных половым путем, а также значительным увеличением доли пациенток, начавших ВААРТ до наступления беременности (15,4% и 39,4% в 2014 и 2017 гг. соответственно).

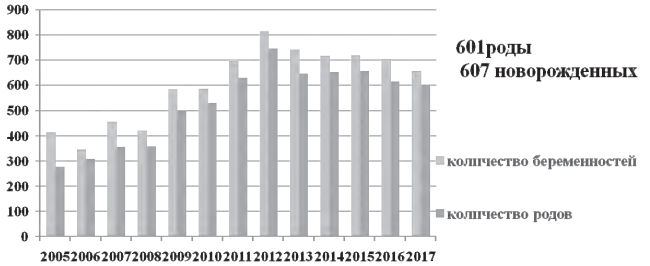

Рис. 1. Количество беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге, 2005 – 2017 гг.

Одним из важных результатов работы можно назвать реализацию программы по планированию семьи у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге, которая стартовала в 2007 г. вместе с международным проектом по репродуктивному здоровью ВИЧ-инфицированных женщин и продолжается до сих пор [1]. С 2011 г. в рамках территориальной программы на основании проведенного фармакоэкономического обоснования закупаются современные контрацептивы для предоставления ВИЧ-инфицированным пациентам, наблюдающимся в Центре СПИД. В 2018 г. приобретено контрацептивов на 1 200 000 рублей. Выбранные пациентами контрацептивы предоставляются после проведенного акушером-гинекологом Центра СПИД консультирования по планированию семьи. В настоящее время ассортимент методов контрацепции включает несколько видов комбинированных оральных контрацептивов, инъекционный контрацептив, имплантат, внутриматочные средства контрацепции и, конечно, презервативы, которые предлагаются всем пациентам независимо от того, какой метод контрацепции был выбран. В ходе проведения данной работы доля нежеланных беременностей, завершившихся родами, продолжает снижаться — в 2014 г. она составляла 4,9%, в 2017 г. — 3,3%. Большинство беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин являются желанными, хотя и не всегда запланированными (рис. 2).

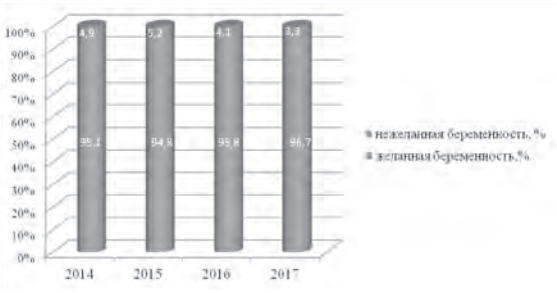

Рис. 2. Соотношение желанных и нежеланных беременностей, завершившихся родами, у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге (2014 – 2017 гг.), n = 1858, %

Количество нежеланных беременностей, закончившихся прерыванием в первом триместре, составило 54 (8,2%) в 2017 г. и 65 (9,1%) в 2014 г. Разумеется, количество искусственных прерываний беременности больше, чем отражено в статистике Центра СПИД, так как часть женщин предпочитают выполнять данную операцию в коммерческих клиниках. Тем не менее, с увеличением доли социально-адаптированных женщин, возможностью получения ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия) всеми женщинами, планирующими беременность, увеличением информированности пар о высокой вероятности рождения детей, не инфицированных ВИЧ, снижением стигматизации со стороны акушеров-гинекологов учреждений города, все большее число женщин настроены на рождение не только первого, но и последующих детей, а запланированная беременность с назначением терапии до ее наступления является одним из важных этапов профилактики перинатальной передачи ВИЧ [2, 3].

Группу ВИЧ-инфицированных родильниц с нежеланными беременностями составляют пациентки, которые по ряду причин не смогли прервать беременность в регламентированные сроки: позднее обращение пациенток в медицинские учреждения (женские консультации или Центр СПИД), активное потребление психоактивных веществ с поздней диагностикой наступившей беременности, обострение хронических заболеваний с выраженным ухудшением клинико-лабораторных показателей, продвинутые стадии ВИЧ-инфекции без лечения, сопровождающиеся такими состояниями, как тяжелая тромбоцитопения. Эта группа женщин сегодня нуждается в активной помощи акушеров-гинекологов, инфекционистов Центра

СПИД и подборе современной и эффективной контрацепции.

Второй стороной вопроса репродуктивного здоровья пар, где инфицированы один или оба партнера, является помощь в реализации родительства с рождением ребенка, не инфицированного ВИЧ, а также сохранением здоровья неинфицированного партнера. В настоящее время совершен прорыв в организации доступа наших пациентов к услугам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). 30 августа 2012 г. Минздравом РФ был утвержден Приказ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», в котором декларировалось отсутствие ограничений для ВИЧ-инфицированных пациентов в получении такой помощи при соблюдении ряда условий [4]. В пункте 93 Порядка указано: «ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к отбору пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ». Однако ранее ВИЧ-инфицированные пациенты получали отказ в получении данных услуг даже на коммерческой основе по причинам стигматизации или отсутствия оборудования второго класса защиты в данных клиниках. В течение последних лет данный вопрос был решен, и ВИЧ-инфицированные пациенты направляются в клиники вспомогательных репродуктивных технологий при получении квот на данную помощь или получают данную услугу на хозрасчетной основе. Каждой паре, планирующей получение помощи с применением ВРТ, подкомиссией Центра СПИД выдается справка, подтверждающая отсутствие противопоказаний для данной процедуры, включая неопределяемую вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированного партнера на фоне ВААРТ, отсутствие активного туберкулеза и обострения хронического вирусного гепатита и т.д. В Санкт-Петербурге врачи-репродуктологи просят предоставить данную справку каждого ВИЧ-инфицированного пациента, обратившегося за специализированной помощью по вопросу ВРТ. В течение 2017–2018 гг. ВИЧ-инфицированным пациентам Центра СПИД выдано более 150 справок для получения услуг ВРТ.

Важным результатом работы по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным женщинам является значительное снижение частоты перинатальной передачи ВИЧ. В 2017 г. данный показатель составил 1,3%, что ниже среднероссийского, составляющего 2% (рис. 3) [5].

Полученный результат основывается на взаимодействии специалистов Центра СПИД и ЛПУ города (женские консультации, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, родильный дом № 16, детские городские больницы и др.) по проведению трехэтапной профилактики перинатальной передачи ВИЧ: при беременности, в родах и новорожденным. Распоряжения Комитета по здравоохранению № 692-р от 20.12.2011 г. «О предупреждении передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» [6] и № 145-р от 16.04.2013 г. «О внесении изменений в распоряжение от 20.12.2011 № 692-р» [7] способствовали организации взаимодействия между лечебно-профилактическими учреждениями города в вопросах оказания помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям, рожденным ими. Принятые меры позволили достичь целевых показателей по проведению трехэтапной профилактики ВИЧ и снизить частоту инфицирования детей.

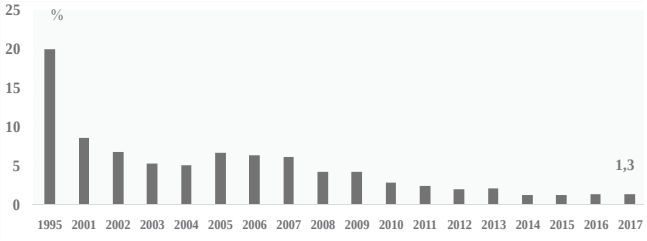

Рис. 3. Частота перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге

Одним из важных показателей является срок постановки ВИЧ-инфицированных беременных женщин на учет в женскую консультацию в первом триместре беременности. С 2014 по 2017 г. доля таких пациенток увеличилась с 50 до 66%. Постановка на диспансерный учет по беременности в первом триместре позволяет своевременно начать профилактику перинатальной передачи ВИЧ и снизить уровень РНК ВИЧ до неопределяемого уровня как можно раньше [2, 3]. Еще треть беременных встали на учет в женские консультации с 13-й до 22-й недели беременности. Важно отметить, что ВИЧ-инфицированные беременные часто встают на учет в женскую консультацию уже после обращения к акушеру-гинекологу Центра СПИД. В 2017 г. у 40,8% женщин беременность наступила на фоне ВААРТ, в 2018 г. — у 60%, тогда как в 2014 г. — только у 16% (табл. 1). Женщины, получающие ВААРТ до наступления беременности, не всегда спешат обращаться в женские консультации, зная, что самое главное для будущего ребенка уже сделали — начали и продолжают лечение. Имеет тенденцию к снижению число женщин, которые обратились впервые при беременности в женские консультации на более поздних сроках — в конце второго и в третьем триместрах беременности. По сравнению с 2014 г. доля таких беременных снизилась с 24,6% до 4,8% в 2017 г. При этом у 88% женщин при сроке беременности 34–36 недель был неопределяемый уровень РНК ВИЧ в крови, в 2016 г. — 83%.

Таблица 1

Сроки начала профилактики перинатальной передачи ВИЧ при беременности в 2014–2017 гг., n=2442

Сроки проведения профилактики перинатальной передачи ВИЧ	Количество беременных, n (%)			
	2014	2015	2016	2017
Начало ВААРТ до наступления беременности	108 (16,5%)	161 (24,6%)	202 (32,9%)	231 (40,8%)
Начало ВААРТ в I триместре беременности	117 (17,9%)	134 (20,5%)	89 (14,5%)	76 (13,3%)
Начало ВААРТ во II триместре беременности	257 (39,2%)	247 (37,8%)	250 (40,7%)	233 (41,1%)
Позднее начало ХП при беременности	173 (26,4%)	112 (17,1%)	25 (4,1%)	27 (4,8%)

В 2015 г. была разработана Государственная стратегия противодействия ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 г., целью которой является снижение частоты перинатальной передачи ВИЧ до 2% и менее в популяции без грудного вскармливания и до 5% и менее в популяции, практикующей грудное вскармливание [8]. Целевые индикаторы данной стратегии на 2017 г. и показатели по охвату перинатальной профилактикой ВИЧ в Санкт-Петербурге представлены в таблице 2.

В 2017 г. целевые индикаторы в Санкт-Петербурге были превышены по охвату профилактикой при беременности и в родах. При этом 34 ВИЧ-инфицированные женщины не получили профилактику при беременности: 19 знали о своем диагнозе, не наблюдались в Центре СПИД и/или в женской консультации (9 — активные наркопотребители), 14 — необследованные, без наблюдения в женской консультации и Центре СПИД (ВИЧ-инфекция выявлена при тестировании быстрым тестом при поступлении на роды со стандартным подтверждением), у одной женщины ВИЧ-инфекция выявлена после родов (без тестирования в третьем триместре, при тестировании быстрым тестом в родильном доме получен отрицательный результат с дальнейшим положительным результатом ИФА ИБ). В настоящее время законодательная база РФ не позволяет обязать беременных, отказывающихся от получения профилактики перинатального инфицирования, получать антиретровирусные препараты. Из 8 детей, рожденных в 2017 г. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, 7 не получали профилактику перинатального инфицирования при беременности в связи с отказами матерей или их низкой приверженностью к терапии. По сравнению с причинами перинатального инфицирования ВИЧ в 2012 г. [9], когда основной причиной перинатального инфицирования ВИЧ было отсутствие профилактики при беременности в связи с активным употреблением психоактивных веществ социально-неадаптированными беременными, в 2017 г. отказы от проведения профилактики были со стороны социально адаптированных женщин.

Согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 21.07.2016 г. № 95 «О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»» рекомендуется обследовать на антитела к ВИЧ всех беременных женщин, а также партнеров всех женщин, поставленных на учет по беременности [10]. При этом в 2017 г. в Санкт-Петербурге на ВИЧ-инфекцию в Центре СПИД обследовано 350 мужей/партнеров беременных женщин, вставших на учет в женские консультации, что составляет менее 1% от всех партнеров. Учитывая ежегодное выявление ВИЧ-инфицированных детей, зараженных при грудном вскармливании матерями, серонегативными при беременности, низкий процент обследованных партнеров является фактором риска заражения беременных, кормящих матерей и детей, находящихся на грудном вскармливании. В 2017 г. выявлено 6 детей, рожденных в разные годы, инфицированных ВИЧ при грудном вскармливании. Факторами, ограничивающими обследование партнеров беременных женщин, являются: низкая доступность мест для проведения тестирования (только Центр СПИД), невозможность обследо-

Таблица 2

Охват профилактикой перинатального инфицирования беременных женщин, рожениц и новорожденных в Санкт-Петербурге в 2010–2017 гг.

Год	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Целевые показатели на 2017 г.
ХП в период беременности	74,4	80,1	84,0	86,5	89,4	91,2	92,2	94,3	92
ХП в родах	88,7	90,3	91,8	92,1	89,7	95,3	94,1	94,5	93,5
ХП новорожденным	99,1	99,5	99,4	99,3	99,2	99,4	99,4	99,5	99,6
3-этапная ХП	72,5	80,0	80,0	85,9	87,4	90,1	91,5	91,9	–

вания в женской консультации, где наблюдается жена, отсутствие или некачественное дотестовое консультирование в женской консультации, которое должно объяснять важность данного обследования, низкий уровень информированности населения по вопросам ВИЧ-инфекции, стигматизация ВИЧ-инфицированных людей и связанный с этим страх получения положительного результата тестирования или раскрытия своего диагноза партнеру, в том числе беременной или кормящей грудью жене.

14 ноября 2018 г. КЗ Правительства Санкт-Петербурга подписано информационное письмо «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию», где указаны сроки тестирования беременных и их половых партнеров на ВИЧ-инфекцию, предоставлены бланки направления для обследования партнеров в Центре СПИД, а также отчетные формы для женских консультаций по проведению профилактики перинатального инфицирования ВИЧ и обследованию партнеров [11]. Согласно информационному письму, беременные женщины должны быть обследованы на ВИЧ при постановке на диспансерный учет, затем в 30±2 недели. Беременные, имеющие высокий риск заражения ВИЧ (ВИЧ-инфицированные половые партнеры, отсутствие тестирования партнера на ВИЧ при данной беременности, употребление психоактивных веществ и др.), обследуются при постановке на учет, затем через каждые 3 месяца, а также при поступлении на роды экспресс-методом с дальнейшим стандартным подтверждением, независимо от количества исследований во время беременности.

Партнеры беременных женщин должны быть обследованы как минимум однократно при постановке беременной на учет. Обследование проводится в Центре СПИД при предъявлении документа, удостоверяющего личность. Результат тестирования вносится в обменную карту женщины. При отказе от обследования партнера отказ фиксируется в обменной карте беременной для возможности определения объема обследования и проведения профилактики при беременности и в родах. Важным показателем работы врачей женских консультаций будут данные по количеству ВИЧ-инфицированных беременных, получающих ВААРТ, а также доле обследованных на ВИЧ партнеров беременных женщин. Показатели ежеквартально будут предоставляться в Центр СПИД для проведения анализа ситуации и дальнейшей организации мероприятий по обследованию партнеров.

При проведении тестирования беременных женщин и их партнеров на ВИЧ важно правильно интерпретировать результаты обследования: расценивать все результаты тестирования на ВИЧ, кроме «отрицательного», как «положительные». При получении «положительных», «сомнительных», «неопределенных» результатов обследования на ВИЧ, а также результата «в работе» необходимо в обязательном порядке направлять пациентов на консультацию в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями для проведения дополнительного обследования. Особенно важно срочно направить пациентов в специализированное учреждение, если женщина находится в конце второго — третьем триместре беременности, и время для проведения профилактики перинатального инфицирования ВИЧ в случае установления диагноза ограничено. В течение последних 3 лет причиной перинатального инфицирования ВИЧ в 2 случаях явилось позднее направление пациенток в Центр СПИД при получении результатов обследования «в работе» в третьем триместре беременности. К сожалению, отсутствие качественного послетестового консультирования в женской консультации, промедление с направлением в Центр СПИД, отсутствие контроля посещения Центра со стороны врача женской консультации не позволили своевременно начать профилактику при беременности и добиться значительного снижения вирусной нагрузки к моменту родов. В этих случаях, несмотря на предпринятые меры (назначение расширенной схемы ВААРТ, проведение планового кесарева сечения по эпидемиологическим показаниям), произошло заражение детей при беременности (положительные результаты обследования новорожденных в первые 48 ч после рождения методом ПЦР ДНК).

В 2 случаях дети были инфицированы перинатально при неправильной интерпретации «неопределенного» результата обследования. Женщин, находящихся в третьем триместре беременности, при получении данного результата не направили в Центр СПИД, а результаты тестирования не были внесены в обменную карту. При поступлении в родильные дома отсутствие результатов тестирования в третьем триместре не было замечено врачами, не проводилось тестирование с помощью быстрого теста, а также профилактика перинатального инфицирования в родах и новорожденным, дети были приложены к груди в родильном зале и далее вскармливались грудным молоком. Результатом врачебной халатности стало инфицирование новорожденных. Оба случая были обсуждены на городских врачебных комиссиях.

Заключение

Таким образом, низкая частота перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге обусловлена реализацией программы по планированию семьи, снижением сроков постановки ВИЧ-инфицированных беременных на учет в женские консультации и Центр СПИД, увеличением доли

женщин, начавших ВААРТ до наступления беременности, своевременным стартом химиопрофилактики у большинства беременных, ранее не получавших терапию, взаимодействием специалистов женских консультаций и родильных домов с гинекологами Центра СПИД с целью контроля приверженности беременных к наблюдению и получению ВААРТ, увеличением охватом профилактикой при беременности, в родах и новорожденным с превышением целевых показателей. Перевод новорожденных с высоким риском перинатального инфицирования в детские городские больницы для проведения расширенной профилактики и своевременного обследования также явился важной мерой профилактической программы.

Основными причинами перинатального инфицирования детей в последние годы явились: СПИД-диссидентство с отказом матерей от профилактики перинатальной передачи ВИЧ, низкий социальный и образовательный уровень женщин, заражение детей при грудном вскармливании от матерей, большинство из которых были серонегативными при беременности и инфицировались ВИЧ перед родами или после них половым путем, не зная о том, что партнер ВИЧ-положительный. Низкий уровень охвата тестированием половых партнеров беременных женщин в городе обусловил высокую частоту инфицирования детей при грудном вскармливании.

Вопросами, требующими решения и способными в перспективе снижать частоту перинатального заражения, являются расширение охвата обследованием партнеров беременных женщин с увеличением перечня учреждений для проведения тестирования, изменение законодательной базы по организации мер в отношении ВИЧ-инфицированных беременных и рожениц ВИЧ-диссидентов, отказывающихся от получения профилактики перинатального инфицирования, особенно при беременности, повышение информированности врачей женских консультаций и родильных домов в области оценки результатов тестирования на ВИЧ беременных и их партнеров, повышения качества до- и послетестового консультирования беременных и их партнеров, дальнейшее улучшение контроля врачами женских консультаций за приверженностью к ВААРТ женщинами при беременности. Важным направлением работы должны стать мероприятия по элиминации стигмы в отношении ВИЧ-инфицированных пациентов, что снизит страх перед тестированием на ВИЧ и увеличит приверженность к наблюдению и лечению, в том числе при беременности.

Литература

1. Самарина, А. В. Факторы, определяющие выбор метода контрацепции у ВИЧ-инфицированных женщин / А. В. Самарина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 57—68.

2. ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции. — 2017. — 55 с.

3. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку, Клинические рекомендации (протокол лечения), 2015.

4. Приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»

5. Латышева, И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008—2017 годах / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Информационный бюллетень. — 2017. — 44 с.

6. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 692-р от 20.12.2011 года «О предупреждении передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку»

7. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 145-р от 16.04.2013 года «О внесении изменений в распоряжение от 20.12.2011 № 692-р»

8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20.10.2016 года № 2203-р «Государственная стратегия противодействия ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», www.static.government.ru

9. Самарина, А. В. Динамика и анализ причин передачи ВИЧ от матери к ребенку в Санкт-Петербурге / А. В. Самарина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 9—18.

10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 21.07.2016 N 95 «О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»

11. Информационное письмо Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 14.11.2018 года «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию»

References

1. Samarina, A. V. Faktory`, opredelyayushhie vy`bor metoda kontracepcii u VICh-inficirovanny`x zhenshhin / A. V. Samarina, N. Yu. Akatova, M. K. Uajtme`n, D. M. Kissin [i dr.] // VICh-infekciya i immunosupressii. — 2012. — T. 4, № 1. — S. 57—68.

2. VICh-infekciya: profilaktika perinatal`noj peredachi virusa immunodeficita cheloveka. Klinicheskie rekomendacii. Nacional`naya associaciya specialistov po diagnostike, profilaktike i lecheniyu VICh-infekcii, 2017, 55 s.

3. Primenenie antiretrovirusny`x preparatov v komplekse mer, napravlenny`x na profilaktiku peredachi VICh ot materi k rebenku, Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya), 2015.

4. Prikaz MZ RF № 107n ot 30.08.2012 «O poryadke ispol`zovaniya vspomogatel`ny`x reproduktivny`x texnologij, protivopokazaniyax i ogranicheniyax k ix primeneniyu»

5. Laty`sheva I.B., Voronin E.E. Monitoring i ocenka meropriyatij po profilaktike peredachi VICh-infekcii ot materi rebenku na territorii Rossijskoj Federacii v 2008-2017 godax. Informacionny`j byulleten`. 2017, 44 s.

6. Rasporyazhenie Komiteta po zdravooxraneniyu Pravitel`stva Sankt-Peterburga № 692-r ot 20.12.2011 goda «O preduprezhdenii peredachi VICh-infekcii ot materi rebenku»

7. Rasporyazhenie Komiteta po zdravooxraneniyu Pravitel`stva Sankt-Peterburga № 145-r ot 16.04.2013 goda «O vnesenii izmenenij v rasporyazhenie ot 20.12.2011 № 692-r»

8. Rasporyazhenie Pravitel`stva Rossijskoj Federacii ot 20.10.2016 goda № 2203-r «Gosudarstvennaya strategiya protivodejstviya VICh-infekcii v RF na period do 2020 goda i dal`nejshuyu perspektivu», www.static.government.ru

9. Samarina, A. V. Dinamika i analiz prichin peredachi VICh ot materi k rebenku v Sankt-Peterburge / A. V. Samarina, E. B. Yastrebova, A.G. Raxmanova, Yu. A.Tixonova [i dr.] // VICh-infekciya i immunosupressii. — 2012. — T. 4, № 3. — S. 9—18.

10. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 21.07.2016 N 95 «O vnesenii izmenenij v SP 3.1.5.2826-10 «Profilaktika VICh-infekcii»

11. Informacionnoe pis`mo Komiteta po zdravooxraneniyu Pravitel`stva Sankt-Peterburga ot 14.11.2018 goda «O provedenii obsledovaniya na VICh-infekciyu»

Авторский коллектив:

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

Самарина Анна Валентиновна — заведующая отделением материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-11, e-mail: avsamarina@mail.ru

Ястребова Елена Борисовна — врач-педиатр Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, профессор кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.

Мозалева Ольга Леонидовна — врач акушер-гинеколог отделения материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)4078326, e-mail: bonnie@nxt.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70

БАКТЕРИОФАГИ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ВСПЫШЕК ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Б.И. Асланов, А.В. Любимова, Л.П. Зуева

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

Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks

B.I. Aslanov, A.V. Lubimova, L.P. Zueva

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

Резюме

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения. Неуклонно растущая устойчивость возбудителей этих инфекций к антибиотикам диктует необходимость использования альтернативных способов борьбы с ними. В качестве таких средств могут выступать бактериофаги.

Цель: оценка противоэпидемической эффективности бактериофагов как средств для купирования вспышек в отделениях реанимации новорожденных.

Материалы и методы. Для фаготерапии использовались моно- или комбинированные препараты бактериофагов ФГУП «НПО «Микроген». Бактериофаги применяли в течение 5 дней местно и перорально путем введения в питательную смесь.

Результаты. Бактериофаги использовались для купирования трех вспышек, вызванных S. aureus, и одной вспышки, вызванной K. pneumoniae. Частота внутрибольничного инфицирования S. aureus в ходе трех вспышек составляла 22,2 %, 54,5 % и 50,0 % соответственно, при вспышке K. pneumoniae — 19.0 %. После применения бактериофагов по описанной схеме частота инфекций, вызванных данными возбудителями, снизилась до нулевых значений.

Заключение. Результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о высокой противоэпидемической эффективности бактериофагов в условиях вспышек внутрибольничных инфекций. Ряд свойств, которыми обладают бактериофаги, в частности высокая специфичность в отношении конкретных возбудителей инфекций, дает им преимущество перед другими антибактериальными средствами.

Ключевые слова: *бактериофаг, фаготерапия, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, отделение реанимации новорожденных.*

Abstract

Antibiotic resistance threatens the effective prevention and treatment of healthcare associated infections which are the most frequent adverse event in health-care settings worldwide. There is an urgent need to investigate alterative preventive and treatment options while there are still a few antibiotics left. Bacteriophage (phage) therapy has been championed as a promising alternative to antibiotics.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a therapeutic bacteriophages to control of Staphylococcus aureus and Klebsiella pneumonia outbreaks in newborn intensive care units.

Materials and methods. Commercial bacteriophage cocktails targeting these paphogens was orally and locally given over 5 days to patients of neonatal intensive care units in Saint-Petersburg, Russia.

Results. Bacteriophages were used as antimicrobial agents for control of three S.aureus outbreaks and one K.pneumonia outbreak. S.aureus infection incidence during the three outbreaks were 22.2 %, 54.5 % and 50.0 % accordingly, and K.pneumoniae outbreak — 19.0 %. After application of the phage cocktails among newborns, the incidence of infections caused by S.aureus and K. pneumoniae decreased to zero. All treatments were well tolerated. No adverse events were reported.

Conclusion. Presented results clearly demonstrate high efficiency of bacteriophages. Phages have several features that make them potentially attractive antibacterial agents. Bacteriopahges are highly specific and very effective in destroying targeted bacteria, have only minimally impact on health-protecting normal flora bacteria, safe and rapidly modifiable to combat the emergence of newly arising bacterial threats.

Key words: *bacteriophage, phagetherapy, healthcare-associated infection, newborn intensive care unit.*

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Глобальный рост устойчивости возбудителей ИСМП к антибиотикам неуклонно ведет к выходу ситуации из-под контроля и возврату к эпохе до открытия антибиотиков. В этой связи во всем мире привлекается внимание к необходимости решения проблемы лекарственной устойчивости, в

том числе к разработке новых антибактериальных средств для борьбы с инфекционными заболеваниями в условиях спада темпа разработок новых антибиотиков.

В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с бактериальными инфекциями, в тот числе вызванными антибиотикорезистентными штаммами, может явиться использование бактериофагов.

Бактериофаги как средства для лечения и профилактики инфекционных заболеваний привлекают к себе внимание с момента их открытия. К настоящему времени в отечественной и зарубежной медицинской и научной практике накоплен обширный опыт применения бактериофагов в качестве антибактериальных препаратов [1 – 21].

Несмотря на данное обстоятельство, существует крайне мало исследований по оценке эпидемиологической эффективности применения бактериофагов против ИСМП.

Цель исследования – оценка противоэпидемического эффекта бактериофагов в борьбе со вспышками ИСМП в отделениях реанимации новорожденных.

Материалы и методы

Оценка эффективности бактериофагов проводилась на базе отделений реанимации новорожденных в Санкт-Петербурге. Вопрос о применении бактериофагов с терапевтической и противоэпидемической целями для купирования вспышек решался совместно с лечащими врачами отделений реанимации и только с учетом результатов исследования из лаборатории с указанием возбудителя и его чувствительности к конкретному бактериофагу. Бактериофаг считался подходящим для использования только при его высокой литической активности, гарантирующей полный лизис возбудителя в очаге инфекции.

В зависимости от возбудителя применялись моно- или комбинированные препараты бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России.

Бактериофаги применяли согласно инструкциям по применению соответствующих препаратов. Дозы и способ введения зависели от характера очага инфекции. Бактериофаги применяли местно путем обработки кожных складок у детей смоченными фагом стерильными ватными шариками 1 раз в день в течение 5 дней. Также бактериофаги применялись перорально путем введения препарата в питательную смесь в количестве 1 мл однократно в день, длительность курса лечения составляла 5 дней.

Оценка клинической эффективности применения фага проводилась лечащим врачом. Эффект оценивался по улучшению субъективных и объективных клинических признаков течения инфекции.

Антимикробный эффект фаготерапии оценивали путем проведения контрольных микробиологических исследований клинического материала от пациентов, отобранного по прошествии 3 дней после последнего введения препарата фага.

Оценка эпидемиологической эффективности применения бактериофагов проводилась по изменению интенсивности эпидемического процесса вспышек ИСМП до и после начала использования бактериофагов, выражавшейся в изменении частоты возникновения инфекций.

Результаты и обсуждение

Отделения реанимации новорожденных отличаются высоким риском развития ИСМП. В среднем в подобных отделениях показатель смертности в результате вспышек составляет 6,4 на 100 пациентов [22]. Наиболее частым этиологическим агентом вспышек являются бактерии семейства Enetrobacteriaceae. В то же время *S. aureus* остается одним из актуальных возбудителей инфекций в данной популяции пациентов [23].

Основным мероприятием, направленным на предупреждение вспышек в отделениях реанимации новорожденных, так же, как и в отделениях остальных профилей, является соблюдение мер инфекционного контроля. Однако в ряде случаев, несмотря на тщательное соблюдение всех требований по профилактике инфекций, возникают вспышки, причина которых остается неясной [22]. Их ликвидация становится особенно затруднительной.

В подобных ситуациях, помимо соблюдения мер инфекционного контроля, целесообразно использовать дополнительные способы борьбы со вспышками. Одним из таких средств может быть применение бактериофагов. Это особенно актуально в условиях трудности подбора традиционных антибиотиков и других антибактериальных средств для сложных категорий пациентов.

Выбор отделений реанимации новорожденных для демонстрации противоэпидемической эффективности бактериофагов не является случайным. Учитывая особенности популяции пациентов в данных отделениях, которые не позволяют в полной мере использовать весь спектр антибиотиков, применяемых для взрослых больных и обладающих рядом побочных действий, безвредные препараты фагов являются наиболее предпочтительными для новорожденных.

Одно из первых исследований по оценке эпидемиологической эффективности бактериофагов проводилось в отделении реанимации новорожденных на 24 койки [24].

С целью слежения за микробиологическим пейзажем в рутинном порядке в отделении проводилось исследование клинического материала от пациентов (желудочное содержимое, смыв с трахеобронхиального дерева, кал) по следующей схеме: при поступлении в отделение, на 4-е сутки, на 7-е сутки, далее через каждые 7 суток; сосудистые катетеры исследовались при их удалении; другой клинический материал исследовался по клиническим показаниям. Выделение *S. aureus* из клинического материала в первые 72 ч после поступления пациента в отделение позволяло расценивать их как занос инфекции. Выявление *S. aureus* в период дальнейшего пребывания у пациентов, у которых возбудитель изначально отсутствовал, расценивалось как внутрибольничная инфекция (ВБИ).

В данном отделении отмечались спорадические заносы различных штаммов микроорганизмов, в том числе золотистого стафилококка. В условиях должного соблюдения мер инфекционного контроля единичные заносы не способны повлиять на ухудшение эпидемической ситуации в отделении.

На фоне роста частоты заносов в отделении возникла вспышка, в ходе которой частота внутрибольничного инфицирования достигла 22,2 (95% ДИ = 8,6 – 42,2) на 100 пациентов. Генотипирование штаммов, выделенных в периоде пребывания пациентов в отделении, показало их идентичность.

Для купирования вспышки был использован препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России).

Перед назначением бактериофага проводилась обязательная оценка литической активности препарата фага в отношении выделенных от пациентов штаммов золотистого стафилококка. Все выделенные от новорожденных штаммы были чувствительны к коммерческому стафилококковому бактериофагу с высокой степенью лизиса.

На протяжении 5 дней однократно в день проводилась обработка бактериофагом кожных покровов и слизистой оболочки полости рта новорожденных, в клиническом материале которых был выделен *S. aureus*.

Контрольное бактериологическое исследование клинического материала после фаготерапии показало отсутствие в клиническом материале золотистого стафилококка у всех пролеченных пациентов. На фоне применения стафилококкового бактериофага показатель частоты инфекции снизился до нуля. Таким образом, после фаготерапии наблюдалась полная элиминация *S. aureus*.

Последующий микробиологический мониторинг показал, что, несмотря на продолжающиеся спорадические заносы *S. aureus*, в течение 2 месяцев после окончания фаготерапии в отделении не отмечалось ни одного случая внутрибольничного инфицирования этим микроорганизмом (рис. 1).

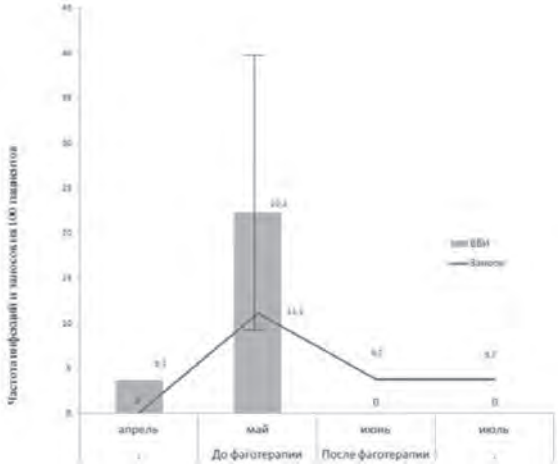

Рис. 1. Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных

Таким образом, мы могли констатировать, что использование бактериофага оказалось высокоэффективным методом купирования вспышки, вызванной *S. aureus*, в данном отделении реанимации новорожденных.

В другом эпизоде работы был продемонстрирован эпидемиологический эффект применения фагов против метициллин-резистентного штамма *S. aureus*, вызвавшего вспышку в отделении реанимации новорожденных.

В ходе микробиологического мониторинга, проводимого в данном отделении по вышеописанной схеме, было выявлено увеличение частоты инфицирования *S. aureus*. При расследовании вспышки в результате превалентного поперечного исследования были выявлены 12 случаев внутрибольничного инфицирования *S. aureus* из 22 пациентов (54,5 (95% ДИ = 32,2 – 75,6) на 100 пациентов).

Для купирования вспышки был применен препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России), который был активен в отношении выделенных штаммов с высокой степенью лизиса.

По описанной схеме проводилась ежедневная обработка фагом кожных покровов и слизистой оболочки полости рта пациентов отделения, у которых был выделен штамм *S. aureus*.

После фаготерапии в ходе повторного превалентного исследования из 16 обследованных пациентов штамм *S. aureus* был выделен только у одного вновь поступившего больного (6,3 (95% ДИ = 0,2 – 30,2)), не подвергавшегося санированию фагом (рис. 2).

Еще одним примером успешного применения бактериофага с противоэпидемической целью является применение стафилококкового фага в отделе-

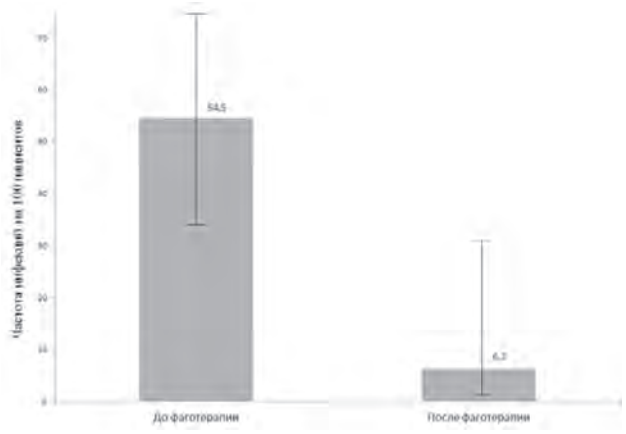

Рис. 2. Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных

нии реанимации новорожденных для купирования другой вспышки, вызванной метициллин-резистентным штаммом *S. aureus*. Вспышка носила масштабный характер: из 24 обследованных пациентов у 12 был выделен идентичный штамм *S. aureus* (частота составила 50,0 (29,1 — 70,9) на 100 пациентов). Из-за отсутствия эффекта от рутинных противоэпидемических мер по купированию вспышки (изоляционно-ограничительные мероприятия, тщательное соблюдение медицинским персоналом требований гигиены рук) было принято решение использовать стафилококковый бактериофаг. Использовался препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России).

Все штаммы при тестировании показали высокую степень чувствительности к коммерческому препарату стафилококкового фага. В течение 5 дней однократно в день проводилась обработка бактериофагом слизистой полости рта и кожных покровов инфицированных новорожденных. Последовавшее за окончанием курса фаготерапии превалентное исследование показало отсутствие возбудителя у всех пациентов отделения (рис. 3).

Еще один пример эффективного применения бактериофагов с противоэпидемической целью был продемонстрирован в ходе купирования вспышки инфекции, вызванной *K. pneumoniae*. Из 79 пациентов, находившихся в отделении реанимации на период вспышки, у 15 развилась ВБИ, вызванная *K. pneumoniae* (частота составила 19,0 (95%ДИ = 11,0 — 29,4) на 100 пациентов).

Так же, как и при описанных выше вспышках, общепринятые противоэпидемические меры были безуспешными. В качестве противоэпидемического средства был использован коммерческий комбинированный препарат бактериофага «Секстафаг» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России), к которому штамм, вызвавший вспышку, оказался высокочувствительным.

Бактериофаг для новорожденных использовался один раз в день в течение 5 дней путем обработки кожных покровов и слизистой оболочки полости рта и перорально путем введения препарата в питательную смесь.

В результате фаготерапии частота внутрибольничного инфицирования *K. pneumoniae* снизилась до нуля и оставалась на этом уровне более месяца (рис. 4).

В ходе данных исследований препараты фагов применялись только для пациентов. Во внешней среде бактериофаги не использовались.

Заключение

Вопрос об успешной профилактике и терапии ИСМП приобретает чрезвычайную актуальность в условиях формирования у штаммов микроорга-

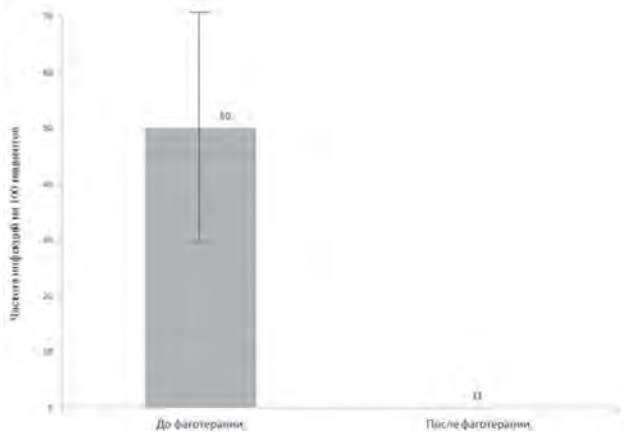

Рис. 3. Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных

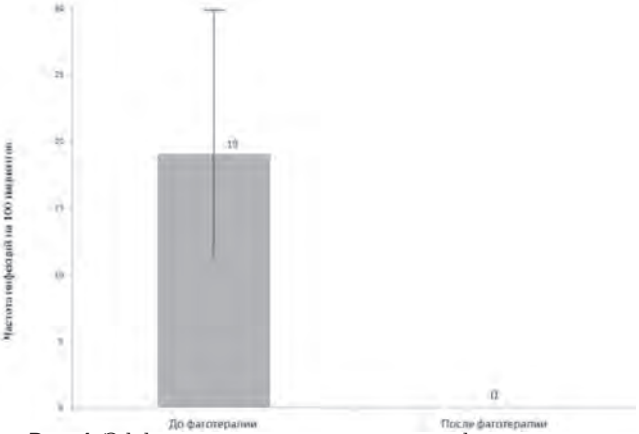

Рис. 4. Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных штаммами *K. pneumoniae*, в отделении реанимации новорожденных

низмов полирезистентности к антибиотикам. Подобные штаммы способны вызывать у пациентов инфекции, которые сложно поддаются лечению. Кроме того, такие микроорганизмы, обладая повышенной склонностью к эпидемическому распространению, способны вызывать вспышки ВБИ, трудно поддающиеся купированию традиционными противоэпидемическими мероприятиями.

Ограниченные возможности антибиотикотерапии заставляют прибегать к помощи альтернативных эффективных средств, в качестве которых могут служить бактериофаги. Вместе с тем, необходимо отметить, что успех фаготерапии возможен только при условии применения препаратов вирулентных бактериофагов с высокой степенью литической активности.

Представленные в данной работе результаты убедительно свидетельствуют о высокой противоэпидемической эффективности бактериофагов.

Литература

1. Акимкин, В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбеева, В.Ф. Колков // Клиническая практика. — 2010. — № 4. — С. 48—54.

2. Акимкин, В.Г. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых / В.Г. Акимкин, В.И. Покровский. — М. : Издательство РАМН, 2002. — 136 с.

3. Асланов, Б.И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Б.И. Асланов, Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2003. — № 5. — С. 72—76.

4. Асланов, Б.И. Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями / Б.И. Асланов [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 25—29.

5. Зуева, Л.П. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л.П. Зуева, Б.И. Асланов, В.Г. Акимкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 3. — С. 100—107.

6. Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин / В.И. Кисина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1996. — № 5. — С. 45—48.

7. Перепанова, Т.С. Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / Перепанова Тамара Сергеевна. — М., 1996. — 57 с.

8. Лазарева, Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний / Е.Б. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 1. — С. 36—40.

9. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии : методические рекомендации / Ю.А. Захарова [и др.]. — Пермь, 2007. — 29 с.

10. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой / Е.Б. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 1. — С. 10—14.

11. Хайруллин, И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с помощью бактериофагов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Хайруллин Ильдар Нургалиевич. — Казань, 2003. — 19 с.

12. Хайруллин, И.Н. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций / И.Н. Хайруллин, О.К. Поздеев, Р.Ш. Шаймарданов // Казанский медицинский журнал. — 2002. — № 4. — С. 258—261.

13. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга / А.В. Бондаренко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 2—3. — С. 42—47.

14. Дроздова, О.М. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие / О.М. Дроздова, Е.Б. Брусина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 5. — С. 20—24.

15. Loeffler, J.M. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase / J.M. Loeffler, D. Nelson, V.A. Fischetti // Science. — 2001. — Vol. 294. — P. 2170—2172.

16. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / D.D. Rhoads [et al.] // Journal of Wound Care. — 2009. — Vol. 18. — P. 237—243.

17. Controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: a preliminary report of efficacy / A. Wrigh [et al.] // Clinical otolaryngology. — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 349—357.

18. Kutateladze, M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // Trends in Biotechnology. — 2010. — Vol. 28, № 12. — P. 591—595.

19. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh / S.A. Sarker [et al.] // Virology. — 2012. — Vol. 434, № 2. — P. 222—232.

20. Respirable bacteriophages for the treatment of bacterial lung infections / S. Hoe [et al.] // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. — 2013. — Vol. 26, № 6. — P. 317—35.

21. Sulakvelidze, A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens / A. Sulakvelidze // Journal of the Science of Food and Agriculture. — 2013. — Vol. 93, № 13. — P. 3137—3146.

22. Outbreaks in neonatal intensive care units — They are not like others / P. Gastmeier [et al.] // American Journal of Infection Control. — 2007. — Vol. 35, № 3. — P. 172—176.

23. Popoola, V. Decolonization to prevent Staphylococcus aureus transmission and infections in the neonatal intensive care unit / V. C. A. Milstone // Journal of Perinatology. — 2014. — Vol. 34(11). — P. 805—810.

24. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной Staphylococcus aureus, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 5. — С. 115—118.

References

1. Akimkin, V.G. Bakteriofagi: istoricheskie i sovremennye aspekty ih primenenija: opyt i perspektivy / V.G. Akimkin, O.S. Darbeeva, V.F. Kolkov // Klinicheskaja praktika. — 2010. — № 4. — S. 48—54.

2. Akimkin, V.G. Nozokomial'nyj sal'monellez vzroslyh / V.G. Akimkin, V.I. Pokrovskij. — M. : Izdatel'stvo RAMN, 2002. — 136 s.

3. Aslanov, B.I. Puti racional'nogo ispol'zovanija sinegnojnyh bakteriofagov v lechebnoj i protivojepidemicheskoj praktike / B.I. Aslanov, R.H. Jafaev, L.P. Zueva // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. — 2003. — № 5. — S. 72—76.

4. Aslanov, B.I. Bakteriofagi kak faktory formirovanija gospital'nyh shtammov i sredstva bor'by s vnutribol'nichnymi infekcijami / B.I. Aslanov [i dr.] // Infekcii v hirurgii. — 2009. — T. 7, № 1. — S. 25—29.

5. Zueva, L.P. Sovremennyj vzgljad na rol' bakteriofagov v jevoljucii gospital'nyh shtammov i profilaktike infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi / L.P. Zueva, B.I. Aslanov, V.G. Akimkin // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. — 2014. — № 3. — S. 100—107.

6. Fagoterapija vospalitel'nyh urogenital'nyh zabolevanij u zhenshhin / V.I. Kisina [i dr.] // Vestnik dermatologii i venerologii. — 1996. — № 5. — S. 45—48.

7. Perepanova, T.S. Kompleksnoe lechenie i profilaktika gospital'noj infekcii mochevyh putej: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk : 14.00.40 / Perepanova Tamara Sergeevna. — M., 1996. — 57 s.

8. Lazareva, E.B. Bakteriofagi dlja lechenija i profilaktiki infekcionnyh zabolevanij / E.B. Lazareva // Antibiotiki i himioterapija. — 2003. — T. 48, № 1. — S. 36—40.

9. Mikrobiologicheskaja diagnostika infekcij mochevyh putej u zhenshhin pri beremennosti i ispol'zovanie preparatov bakteriofagov pri dannoj patologii : metodicheskie rekomendacii / Ju.A. Zaharova [i dr.]. — Perm', 2007. — 29 s.

10. Jeffektivnost' primenenija bakteriofagov v kompleksnom lechenii bol'nyh s ozhogovoj travmoj / E.B. Lazareva [i dr.] // Antibiotiki i himioterapija. — 2001. — T. 46, № 1. — S. 10—14.

11. Hajrullin, I.N. Rol' mikroflory hirurgicheskogo otdelenija v razvitii posleoperacionnyh oslozhnenij hirurgicheskih ran i ih korrekcija s pomoshh'ju bakteriofagov : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.27 / Hajrullin Il'dar Nurgalievich. — Kazan', 2003. — 19 s.

12. Hajrullin, I.N. Jeffektivnost' primenenija specificheskih bakteriofagov v lechenii i profilaktike hirurgicheskih posleoperacionnyh infekcij / I.N. Hajrullin, O.K. Pozdeev, R.Sh. Shajmardanov // Kazanskij medicinskij zhurnal. — 2002. — № 4. — S. 258—261.

13. Profilaktika i lechenie gnojno-vospalitel'nyh oslozhnenij v rannem posleoperacionnom periode u bol'nyh s rubcovym stenozom trahei na osnove mikrobiologicheskogo monitoringa / A.V. Bondarenko [i dr.] // Antibiotiki i himioterapija. — 2005. — T. 50, № 2—3. — S. 42—47.

14. Drozdova, O.M. Primenenie bakteriofagov v jepidemiologicheskoj praktike: vzgljad cherez stoletie / O.M. Drozdova, E.B. Brusina // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2010. — № 5. — S. 20—24.

15. Loeffler, J.M. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase / J.M. Loeffler, D. Nelson, V.A. Fischetti // Science. — 2001. — Vol. 294. — P. 2170—2172.

16. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / D.D. Rhoads [et al.] // Journal of Wound Care. — 2009. — Vol. 18. — P. 237—243.

17. Controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: a preliminary report of efficacy / A. Wrigh [et al.] // Clinical otolaryngology. — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 349—357.

18. Kutateladze, M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // Trends in Biotechnology. — 2010. — Vol. 28, № 12. — P. 591—595.

19. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh / S.A. Sarker [et al.] // Virology. — — 2012. — Vol. 434, № 2. — R. 222—232.

20. Respirable bacteriophages for the treatment of bacterial lung infections / S. Hoe [et al.] // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. — 2013. — Vol. 26, № 6. — P. 317—35.

21. Sulakvelidze, A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens / A. Sulakvelidze // Journal of the Science of Food and Agriculture. — 2013. — Vol. 93, № 13. — P. 3137—3146.

22. Outbreaks in neonatal intensive care units — They are not like others / P. Gastmeier [et al.] // American Journal of Infection Control. — 2007. — Vol. 35, № 3. — P. 172—176.

23. Popoola, V. Decolonization to prevent Staphylococcus aureus transmission and infections in the neonatal intensive care unit / V. C. A. Milstone // Journal of Perinatology. — 2014. — Vol. 34(11). — P. 805—810.

24. Bakteriofagi dlja kupirovanija vspyshki, vyzvannoj Staphylococcus aureus, v otdelenii reanimacii novorozhdennyh / B.I. Aslanov [i dr.] // Medicinskij al'manah. — 2015. — № 5. — S. 115—118.

Авторский коллектив:

Асланов Батырбек Исмелович — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)543-13-21; e-mail: batyra@mail.ru

Любимова Анна Викторовна — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)543-13-21; e-mail: lubimova@gmail.com

Зуева Людмила Павловна — заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-02-41; e-mail: uzueva@mail.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-71-75

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА У ДЕТЕЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПОДЪЕМОВ 2015–2016 И 2016–2017 ГОДОВ

С.М. Безроднова [1], Н.А. Яценко [2], О.О. Кравченко [1], Ш.М. Хурцилава [1]

[1] *Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия*
[2] *Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь, Россия*

Epidemiological and clinical features of influenza in children in the Stavropol territory in the epidemic period of 2015–2016 and 2016–2017 years

S.M. Bezrodnova [1], N.A. Yatsenko [2], O.O. Kravchenko [1], Sh.M. Khurtsilava [2]
[1] Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
[2] Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Stavropol, Russia

Резюме

Цель: изучение клинико-эпидемиологических особенностей гриппа у детей в Ставропольском крае.

Материалы и методы: проанализирована заболеваемость гриппом с 2015 по 2017 г. по данным Территориального управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Использованы следующие методы: библиографический, монографического описания, эпидемиологический, аналитический, статистический.

Результаты: среди расшифрованных острых респираторных вирусных инфекций удельный вес гриппа A (H1N1)pdm09 в 2016 г. достигал 78%, а в 2017 г. преобладал грипп B у 57,4% детей и грипп A (H3N2) – у 42,6% заболевших. В 2016 г. до 6-летнего возраста поступило 68,5% детей от всех госпитализированных, а в 2017 г. – 83,86%. Нами представлены особенности течения гриппа в разные эпидсезоны.

Заключение: тяжелыми формами и с осложнениями болели непривитые дети до 6-летнего возраста. Начался эпидемический подъем гриппом в 2015–2016 гг. на 52-й неделе, а в 2016–2017 гг. – с 48-й недели, завершился на 13-й неделе и на 17-й неделе.

В эпидсезон 2015–2016 гг. в клинической картине преобладал интоксикационный синдром с ознобом, нарушением микроциркуляции, катаральным синдромом, ОРДС. Для эпидсезона 2016–2017 гг. были характерны интоксикационный синдром, энцефалическая реакция, геморрагический и миалгический синдромы.

Ключевые слова: *грипп, дети, клиника, эпидемиология, осложнения, лечение.*

Abstract

Objective: to study the clinical and epidemiological features of influenza in children in the Stavropol Territory.

Materials and methods: influenza prevalence is analyzed from 2015 to 2017 the paper used the data from the Territorial Rospotrebnadzor in the Stavropol Territory. We used the following methods: bibliographic, monographic description, epidemiological, analytical, statistical methods.

Results: Among the deciphered acute respiratory viral infections, the specific gravity of influenza A (H1N1) 09 in 2016 reached 78%, and in 2017 influenza B prevailed – in 57,4% of children, and influenza A (H3N2) – in 42,6% of cases. In 2016 68,5% of children under 6 years of age, of all admitted, were hospitalized, and in 2017 – 83,86%. We presented the peculiarities of the course of influenza in different epidemic seasons.

Conclusion: Unvaccinated children up to 6 years of age have the disease mainly in severe forms and with complications. The epidemic period began to increase in 2015–2016 at week 52, and in 2016–2017 from week 48, ended at week 13 and at week 17.

At the epidemic of 2015–2016, intoxication syndrome with chills, microcirculation disturbance, catarrhal syndrome, ARDS prevailed in the clinical picture. The epidemic season of 2016–2017 was characterized by intoxication syndrome, encephalic reaction, hemorrhagic and myalgic syndromes.

Key words: *influenza, children, clinical picture, epidemiology, complications, treatment.*

Введение

По данным ВОЗ, 10–15% жителей Земли ежегодно болеют гриппом, имеют место 3–5 млн случаев тяжелого течения заболевания, 250–500 тыс. летальных исходов от гриппа. Экономический ущерб РФ от эпидемического гриппа составляет до 100 млрд руб./год.

Заболеваемость гриппом сохраняется на высоком уровне в течение последних трех лет с ежегодным повышением в осенне-зимний период. В России ежегодно болеют гриппом и ОРВИ 27,3–41,2 млн человек – 5–10% взрослых и 20–30% детей [1–4].

По сравнению с эпидемией 2014–2015 гг., эпидемия гриппа в 2015–2016 гг. в России началась несколько позже (конец декабря) и распространялась, как и в предыдущем эпидемическом сезоне, с запада на восток страны. Эпидемия гриппа харак-

теризовалась быстрым ростом заболеваемости в большинстве городов России [5].

Превышение эпидпорога в январе 2016 г. на 15,6 — 34% зарегистрировано в 8 городах: Волгограде, Ставрополе, Нижнем Новгороде, Оренбурге, Саратове, Екатеринбурге, Салехарде, Томске.

От 10 до 30% госпитализированных больных гриппом, по данным ВОЗ, в различных регионах нуждаются в проведении лечения в условиях ОРИТ. В первую очередь отмечается быстро прогрессирующее поражение нижних отделов респираторного тракта с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) со стойкой гипоксией, возникновением вирусной пневмонии [6].

Осложнениями гриппа являются вторичные инфекционные процессы (пневмония, септический шок), почечная, полиорганная недостаточность, миокардит [7], менингоэнцефалит, а также декомпенсация сопутствующих хронических болезней [8].

Цель исследования – изучение клинико-эпидемиологических особенностей гриппа у детей в Ставропольском крае.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологию заболеваемости гриппом в Ставропольском крае.

2. Описать клинические особенности гриппа у детей во время эпидемиологических подъемов в 2015 — 2017 гг.

Материалы и методы

Проанализирована заболеваемость гриппом на территории Ставропольского края с 2015 по 2017 г. по данным Территориального управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Нами описана клиническая характеристика детей с гриппом, находившихся на лечении в Краевой специализированной клинической инфекционной больнице (КСКИБ). Использованы методы: монографического описания, библиографический, эпидемиологический, аналитический, статистический. Данные при клинических и лабораторных исследованиях были обработаны статистически. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ Microsoft Exel 2010, использовались t-тест Стьюдента, Хи-квадрат. Различия считались значимыми при нулевой гипотезе $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По отчетам Роспотребнадзора в Ставропольском крае, распределение по возрастным категориям заболевших гриппом за период 2015 — 2017 гг. представлено на рисунке 1.

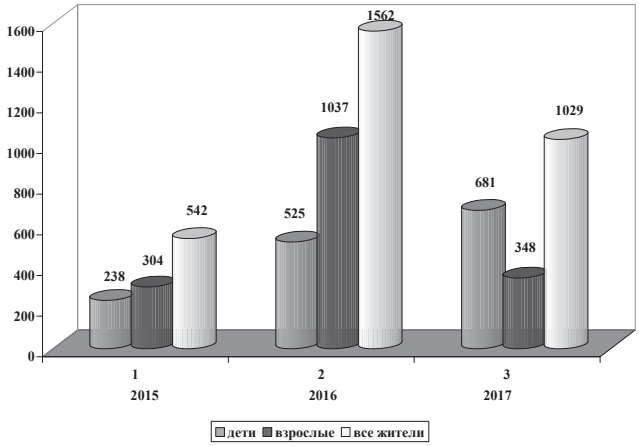

Рис. 1. Заболеваемость гриппом в Ставропольском крае с 2015 по 2017 г.

В период эпидемического подъема 2015 — 2017 гг. наибольшая заболеваемость гриппом отмечалась у взрослых и детей в 2016 г. В 2017 г. по сравнению с 2016 г. доля заболеваемости гриппом снизилась в 1,5 раза и возросла по сравнению с 2015 г. в 1,9 раза. В 2015 г. доля детей составила 43,91%, в 2016 г. — 33,61%, в 2017 г. — 66,18%.

Нами проведен анализ историй болезни, а также осуществлено динамическое наблюдение за детьми с период с декабря 2015 г. по апрель 2017 г. в детском диагностическом отделении КСКИБ. С декабря 2015 г. по март 2016 г. в отделении находилось 214 детей (1-я группа), с декабря 2016 г. по апрель 2017 г. — 260 детей, больных гриппом (2-я группа).

Из госпитализированных детей 1-й группы в г. Ставрополе проживали 74%, а 2-й группы – 95,8%. Практически не было разницы между заболевшими девочками и мальчиками. В 1-й группе чаще поступали девочки (56,1%), а во 2-й группе — мальчики (51,2%).

Заболеваемость детей в зависимости от возраста представлена на рисунке 2.

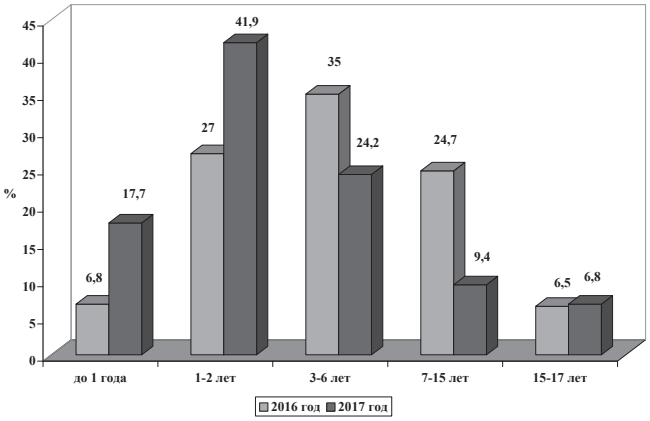

Рис. 2. Заболеваемость детей в зависимости от возраста

В 2016 г. до 6-летнего возраста поступило 68,5% детей от всех госпитализированных, а в 2017 г. — 83,86%. В группе детей 3—6 лет треть детей не посещали дошкольные учреждения. При оценке эпидемиологического анамнеза выяснено, что детский сад посещали в 2016 г. 4,2%, в 2017 г. — 6,5%, а школу в 2016 г. — 3,3%, в 2017 г. — 4,6% заболевших гриппом детей.

При анализе прививочного статуса выявлено, что как в 2016 г., так и в 2017 г. большинство поступивших в инфекционный стационар детей с гриппом не были привиты от гриппа (90,4% и 95% соответственно).

Помесячная госпитализация детей с декабря 2015 г. по апрель 2017 г. представлена на рисунке 3.

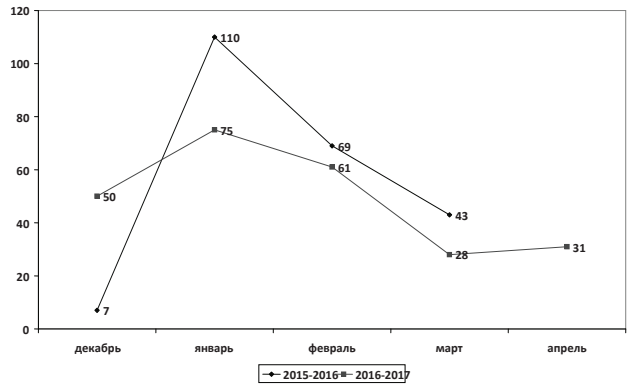

Рис. 3. Госпитализация детей в период эпидемических подъемов гриппа с декабря 2015 г. по апрель 2017 г.

Нами выявлено, что в 2015 г. дети были госпитализированы в конце декабря с максимальным подъемом в январе и снижением в марте 2016 г. Эпидемиологический анализ в 2016—2017 гг. показал, что первые случаи заболевания появились в начале декабря 2016 г. с максимальным подъемом в январе 2017 г. и продолжалась до конца апреля.

В обследованной группе в 2016 г. грипп А (H1N1) pdm09 подтвержден у 78% детей, А (H3N2) — у 18,2% заболевших, грипп В — у 3,7% детей. В 2017 г. грипп А(H1N1) pdm09 подтвержден у 2,6% у детей, А (H3N2) — у 42,6% заболевших, грипп В — у 57,4% детей.

При сборе анамнеза жизни выявлено, что отягощенный аллергический анамнез имели 23,8% детей 1-й группы, 25% детей 2-й группы. Дети, родившиеся от матерей с угрозой прерывания беременности на разных сроках, составили 23,4—26,2% детей 2 групп. Хронические заболевания ЛОР-органов или ЖКТ констатировались у 22—26,2% детей.

В 2016 г. у детей 1-й группы с гриппозной инфекцией до госпитализации в 21,5% случаев отмечались частые ОРИ, что достоверно чаще, чем у детей 2-й группы — 4,2% (p=0,006). У 18,7% детей 1-й группы отмечался дефицит веса при рождении и на первом году жизни, что статистически значимо отличалось от детей 2-й группы — 6,2% (p=0,012).

Большинство детей госпитализированы в первые 3 дня от начала заболевания, в поздние сроки (на 7—10-й дни и позже 10-го дня заболевания) — 4,2% детей.

Для гриппа характерен интоксикационный синдром для всех детей, который характеризовался повышением температуры, слабостью, вялостью, потерей аппетита, причем повышение температуры до 39ºС и выше отмечалось у детей 1-й группы — у 65,4%, 2-й группы — у 53,1%. Температура с ознобом достоверно чаще встречалась у детей 1-й группы (34,1% против 6,5%, p<0,001). Выраженный геморрагический синдром достоверно чаще имели больные 2-й группы (36,9% против 11,5%, (p<0,001).

У детей 1-й группы катаральные проявления в виде гиперемии и зернистости задней стенки глотки выявлялись у 98,6% детей, у детей 2-й группы — у 82,3%. Затруднение носового дыхания было более чем у половины детей. Сухой навязчивый кашель достоверно чаще встречался у детей 1-й группы (71,0% против 41,6%, p=0,06). Лающий кашель зафиксирован в 11,7% случаев у детей 1-й группы и в 19,6% — у детей 2 группы.

У детей, заболевших гриппом в 2016 г., когда доминировал пандемический грипп (H1N1) pdm 09, в 36,9% случаев констатировались нарушения внешнего дыхания в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (рис. 4).

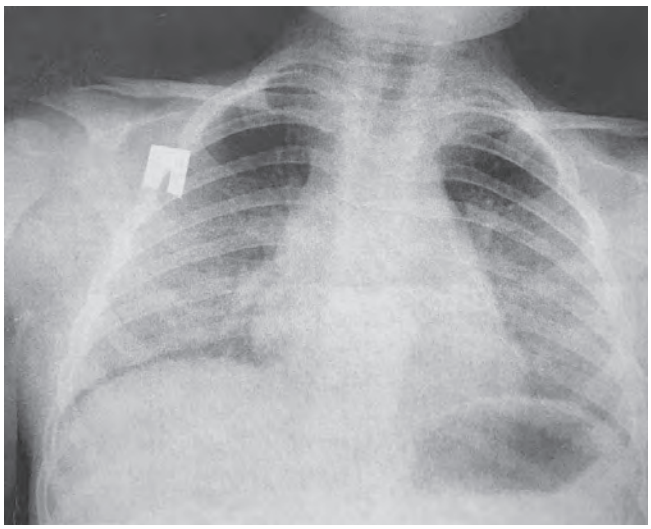

Рис. 4. Острый респираторный дистресс-синдром у ребенка с гриппом А (H1N1) pdm09

ОРДС возникал в первые 12—48 ч, наблюдались: чувство нехватки воздуха, частое храпящее дыхание, резко выраженная бледность, одышка, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, тахикардия, участие вспомогательных мышц в дыха-

нии, цианоз кожи, двусторонние хрипы (сухие или влажные в конце вдоха), рефрактерность к кислородотерапии, снижение SpO_2 (сатурации).

Артралгический синдром достоверно чаще наблюдался у детей 1-й группы (23,8% против 0,4%, p<0,001).

Миалгический синдром отмечался во 2-й группе у 4,6% детей.

Энцефалическая реакция с судорожным синдромом зафиксирована у 26 человек (10%), с потерей сознания — у 1,9% детей 2-й группы.

Бактериальные осложнения проявлялись у поступивших после 3—4 дней болезни, у детей, которым амбулаторно не проводилась противовирусная терапия, а также у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, частые ОРВИ и др.). Достоверно чаще осложнения констатированы у детей 2-й группы (73,1% против 56,5%, p<0,001).

Существенно чаще осложнения со стороны бронхолегочной системы констатированы у детей, заболевших в период эпидемического подъема гриппа в 2017 г., вызванного сезонными вирусами гриппа А и В, чем у детей с гриппом в 2016 г. (69,2% против 44,8%, p=0,022, из них бронхит — 56,3%, пневмония — 12,3%).

Осложнения со стороны ЛОР-органов у детей 1-й группы были у 14,1%, 2-й группы — 16,9%: обострение хронического аденоидита (4,7% и 10,8%), обострение хронического тонзиллита (4,7% и 4,2%), синусит (4,7% и 1,9%).

В 2016 г. в 5,1% отмечались кардиты, токсическая кардиопатия была выявлена у 7,9% детей. В 2017 г. кардиты констатированы у 9,3% пациентов. Диагнозы выставлены кардиологом на основании анамнеза, осмотра, результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследований.

При анализе гемограммы нами отмечены лейкопения (75,7% и 58,8%) со сдвигом влево (62,1% и 51,9%), тромбоцитопения (43,5% и 16,2%), анемия (17,8% и 13,1%).

Проведен посев флоры из носа и зева. Высев Streptococcus viridans и Staphylococcus aureus в виде моно- или смешанной флоры у 36,9% в 2016 г. и у 44,8% в 2017 г.

Биохимические сдвиги в крови у детей, больных гриппом, преимущественно с осложнениями со стороны сердца, проявлялись в виде повышения креатинфосфокиназы, локализующейся в миокарде (КФК-МВ) (18,7% и 13,1%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (17,2% и 19,6%), С-реактивного белка (СРБ) (14,5% и 6,5%), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (13,6% и 17,7%). Изменения на электрокардиограмме характеризовались: низковольтажностью в основных и усиленных отведениях от конечностей (17,8% и 13,1%); наджелудочной экстрасистолией (6,1% и 7,4%); синусовой тахикардией (16,3% и 13,1%), нарушениями процессов реполяризации в задней стенке левого желудочка (13,6% и 10,4%). По данным эхокардиографии с допплером определялось: снижение фракции выброса (ФВ) (6,1% и 8,8%).

Проводилась этиотропная, патогенетическая и посиндромная терапия. Этиотропная терапия включала в себя применение противовирусных препаратов: осельтамивир (для детей старше 1 года, но в период пандемии гриппа и с 6 месяцев) в дозе 3 мг/кг 2 раза в день, умифеновир.

При наличии бактериальных осложнений назначались антибактериальные препараты.

Заключение

По данным отчетов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2015—2017 гг. в мире и РФ отмечается сохранение высокой заболеваемости гриппом. В Ставропольском крае по сравнению с 2015 г. количество заболевших гриппом в 2017 г. возросло в 1,9 раза.

В периоды эпидемических подъемов гриппа 2015—2016 гг. и 2016—2017 гг. по сравнению с общим числом заболевших растет доля детей: в 2016 г. она составила 1/3 от всех госпитализированных, в 2017 г. процент заболевших детей вырос в 2 раза и составил 66,18%.

На благополучие эпидемиологической ситуации влияет и охват прививками взрослого и детского населения. Нами отмечено, что в основном болели и имели осложнения непривитые дети.

Как минимум у четверти детей, заболевших гриппом, отмечались один или более факторов неблагоприятного анамнеза жизни.

В 2017 г. увеличилось количество детей с гриппом до 2-летнего возраста, до 1 года — в 2,6 раза и от 1 года до 2 лет — в 1,5 раза. В период эпидемиологического подъема гриппа в 2016 г. чаще госпитализировались дети 3—6 лет (35%), одинаково часто болели дети 1—2 лет и 7—15 лет — 27% и 24,7% соответственно.

В 2017 г. доля госпитализированных детей в возрасте 3—6 лет была также высока (24,2%), а в возрастной категории 1—2 лет — увеличилась в 2 раза.

В группе детей 3—6 лет треть не посещали дошкольные учреждения, что, с учетом возросшей заболеваемости до 2 лет, позволяет предположить, что в 2017 г. большинство детей инфицировалось в семье.

Наиболее высокая заболеваемость гриппом в эпидемический подъем 2015—2017 гг. отмечена на 4—5-й неделях от начала эпидемии, эпидемия завершилась в 2015—2016 гг. на 13-й неделе, а в 2016—2017 гг. — на 17-й неделе.

В 2016 г. в Ставропольском крае заболеваемость гриппом была связана с преобладанием пандемического вируса гриппа A(H1N1) pdm09 (78%). Эпидемиологическая ситуация в 2017 г. была вызвана гриппом В (57,4%) и А (H3N2) (42,6%).

Для эпидсезона 2015—2016 гг. в клинической картине преобладал интоксикационный синдром с ознобом, с нарушением микроциркуляции, наряду с катаральным (сухим) кашлем. Поражение бронхолегочной системы характеризовалось вовлечением с первых дней болезни нижних дыхательных путей с прогрессированием острой дыхательной недостаточности и развитием ОРДС у 36,9% инфицированных гриппом детей. Встречался артралгический синдром у 23,8% детей.

Для эпидсезона 2016—2017 гг. характерны интоксикационный синдром, энцефалическая реакция — у 11,9% детей, чаще развивался лающий кашель. Геморрагический синдром встречался у 36,9%. Наблюдался миалгический синдром.

Для сезона 2017 г. были характерны бактериальные осложнения с частым вовлечением в воспалительный процесс бронхов и легких (69,2%), носо-, ротоглотки и придаточных пазух носа (16,9%).

Всем детям проводилась этиотропная, патогенетическая и посиндромная терапия.

Летальных исходов не было.

Выводы

1. В 2015—2016 гг. риск неблагоприятного течения определяло доминирование вируса гриппа A(H1N1) pdm09. Поражение бронхолегочной системы (развитие ОРДС).

2. В 2016—2017 гг. отмечалось преобладание гриппа B и A (H3N2), протекавших в тяжелой форме у детей из групп риска. Характерны пневмонии, миокардит.

Литература

1. Кареткина, Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015—2016 гг. / Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. — 2015. — № 11. — С. 46—50.

2. Лобзин, Ю.В. Вирусные болезни человека / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, В.М. Волжанин. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 399 с.

3. Савенкова, М.С. Диагностика и лечение гриппа у детей / М.С. Савенкова // Детские инфекции. — 2016. — № 1. — Т.15. — С. 48—54.

4. Чудакова, Т.К. Клинико-лабораторная характеристика гриппа у детей раннего возраста / Т.К. Чудакова, Е.В. Михайлова, Н.И. Зрячкин // Материалы Краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием, посвященная 40-летию педиатрического факультета и 75-летию Ставропольского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии». — 2013. — С. 287—291.

5. Лобзин, Ю.В. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики / Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко, В.В. Васильев, А.Н. Усков // ConsiliumMedicum. — 2016. — № 3. — С.12—17.

6. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина) / А.Г. Рахманова, Ю.С. Полушин, А.А. Яковлев и др. — СПб., 2009. — 28 с.

7. Бабаченко, И.В. Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей / И.В. Бабаченко, А.С.Левина, С.Н. Чупрова, Е.В. Шарипова // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 20—25.

8. Киселев, О.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский. — СПб. — М. — Сочи, 2010. — 98 с.

References

1. Karetkina G.N. Influenza and SARS treatment and prevention of the epidemic in the coming season 2015-2016 . Therapist. 2015; 11: 46-50. (In Russ.)

2. LobzinYu.V., Belozerov E.S., Belyaeva T.V., Volzhanin V.M. Viral diseases of man. St. Petersburg: SpetsLit, 2015: 399 (In Russ.)

3. Savenkova M.S. Diagnosis and treatment of influenza in children. Children's infections. 2016; 1 (15): 48-54. (In Russ.)

4. Chudakova T.K., Mikhaylova E.V., Zryachkin N.I. Clinical and laboratory characteristics of influenza in young children. Materials of the Regional Scientific-Practical Conference of Pediatricians, Neonatologists and Children's Surgeons with international participation, dedicated to the 40th anniversary of the Pediatric Faculty and the 75th anniversary of Stavropol State Medical University «Actual issues of Pediatrics, Neonatology and Pediatric Surgery». 2013: 287-291. (In Russ.)

5. LobzinYu.V., Babachenko I.V., Vasiliev V.V., Uskov A.N. Features of influenza in children possibility of modern management and prevention. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 12—17. (In Russ.)

6. Guidelines for the treatment of patients with severe H1N1 influenza (work experience of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin) / A.G. Rakhmanova, Yu.S.Polushin, A.A. Yakovlev et al. — SPb., 2009. — 28 p.

7. Babachenko I.V., Levina A.S., Chuprova S.N., Sharipova E.V. Heart diseas in children with respiratory infections. Journal Infectology. 2016; 8(4): 20-25. (In Russ.)

8. Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovsky V.I. Pandemic influenza 2009/2010: antiviral therapy and treatment tactics. SPb. — M. — Sochi, 2010. — 98 p. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Безроднова Светлана Михайловна — заведующая кафедрой педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-419-90-99, e-mail: bezrodnova.s@yandex.ru

Яценко Наталья Александровна — заведующая вторым детским диагностическим отделением Краевой клинической инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: 8(8652)24-13-61, e-mail: natali.yanet@yandex.ru

Кравченко Оксана Олеговна — ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-962-440-60-62, e-mail: ksdsgma-100@yandex.ru.

Хурцилава Шота Мерабович — ординатор Ставропольского государственного медицинского университета; тел.: +7-905-460-24-72, e-mail: ShotaKhur+cilava@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-76-83

ЗАВОЗНОЙ ОСТРЫЙ ОПИСТОРХОЗ В МОСКВЕ: ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

А.М. Бронштейн[1,2,3], С.С. Козлов[4,5,6], Н.А. Малышев[7], С.В. Бурова[2], М.С. Максимова [1], Л.В. Федянина[1], И.В. Давыдова[7]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[3] Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия
[4] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[5] Военно-медицинская академия им С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[6] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[7] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Acute infection of *Opisthorchis felineus* in Moscow: cases from delivered fish and cases in tourists travelled to endemic regions in Russia

A.M. Bronshtejn[1,2,3], S.S. Kozlov[4,5,6], N.A. Malyshev[7], S.V. Burova[2], M.S. Maksimova [1], L.V. Fedyanina [1], I.V. Davydova [7]
[1] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia
[2] Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia
[3] Infectious clinical hospital №1, Moscow, Russia
[4] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[5] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia
[6] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia
[7] Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Проанализировано 10 случаев острой стадии описторхоза у больных, проживающих в Московском регионе, которые заразились при употреблении в пищу рыбы, присланной из Тюменской и Свердловской областей (5 чел.) и при употреблении рыбы во время краткосрочного пребывания в Томской и Астраханской областях (5 чел.). У всех больных имелись клинические симптомы острой стадии, наиболее типичными из которых являлись лихорадка, эозинофилия и холестаз. У 8 лиц, употреблявших в пищу зараженную рыбу, признаки заболевания отсутствовали. Хотя у всех 18 лиц, находившихся под наблюдением, был одинаковый пищевой анамнез, причины различий между лицами, у которых развилась острая стадия, и теми, у которых не было клинических проявлений инвазии, не установлены. Яйца O. felineus в фекалиях были выявлены у всех 10 больных. Основным фактором заражения человека O. felineus в Московском регионе явилась рыба (лещи (Abramis brama) и язи (Leuciscus idus)), которая была прислана из эндемичных очагов. В связи с отсутствием яиц O. felineus в фекалиях в начальном периоде острой стадии инвазии принципиально важным является тщательный сбор пищевого анамнеза, свидетельствующий об употреблении в пищу

Abstract

We describe the human acute opisthorchiasis outbreaks in Moscow region acquired from eating raw Leuciscus idus, Abramis brama and Aspius aspius in 10 patiens: 5 delivered fish from Tyumen and Sverdlovsk regions and 5 — from fish during their travelling to Tomsk and Astrakhan regions. Although, 18 people had identical history of consumption raw fish 10 had clinical symptoms of which the most frequent one was febrile eosinophilic syndrome. Other 8 people had no clinical symptoms. Eggs of O.felineus were found in 10 patients. Due to risk of cholangiocarcinoma in patients infected with O.felineus we recommend one day of praziquantel 25 mg/kg TID. Although opisthorchiasis is not frequently reported in Moscow region, it should be considered in cases of unexplained acute febrile eosinophilic syndrome with cholestasis, especially when patients confirm the ingestion of raw fish.

соленой и вяленой рыбы карповых пород. Пищевой анамнез, а также типичная клиническая симптоматика (лихорадка, боли в правом подреберье), повышение уровня лейкоцитов, эозинофилов и ферментов печени, указывающие на холестаз, должны служить основанием для проведения более тщательного медицинского обследования с целью подтверждения диагноза описторхоза и проведения лечения празиквантелем.

Ключевые слова*: Opisthorchis felineus, Leuciscus idus, Abramis brama , Aspius aspius, лещ, язь, жерех, Москва, описторхоз, острая стадия, празиквантель.*

Key words*: Opisthorchis felineus, Leuciscus idus, Abramis brama, Aspius aspius, opisthorchiasis, Russia, Moscow, acute stage, praziquantel*

Введение

Возбудители описторхоза и клонархоза (*Opisthorchis felineus, O.viverrini* и *Clonorchis sinensis)* — трематоды, которые локализуются в желчевыводящих протоках печени, а иногда в протоках поджелудочной железы. Это небольшие плоские черви длиной 5—20 мм, шириной 1—4 мм. Между возбудителями имеются некоторые отличия в морфологии, биологии и эпидемиологии, однако в патогенезе, клинике, диагностике и лечении существенных различий не отмечается. По данным ВОЗ и оценкам некоторых исследователей, в мире ориентировочно около 18 млн человек заражено этими гельминтами [1, 2].

Наиболее крупный и интенсивный очаг *O. felineus* расположен в России, на территориях речных бассейнов Оби и Иртыша, менее интенсивные — в бассейнах Волги, Камы, Дона, Днепра [4, 5]. В странах Восточно-Азиатского региона (КНР, Таиланд, Южная Корея, Лаос, Вьетнам и др.) локализуются очаги *O. viverrini u C. sinensis*. В России очаги клонорхоза находятся в бассейне реки Амур [1, 2].

Заражение *O. felineus, O. viverrini u C. sinensis* происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной рыбы карповых пород, которая инвазирована личинками (метацеркариями) этих гельминтов.

Рост заболеваемости трематодозами в мире, которые передаются пищевым путем, а также отдельные вспышки острого описторхоза в некоторых странах Европы позволяют в настоящее время рассматривать эти гельминтозы как «возникающие» («emerging») инфекции [6—8].

Многолетние данные Роспотребнадзора показывают, что эпидемическая ситуация в регионах Западной Сибири на территориях речных бассейнов Оби и Иртыша в отношении описторхоза существенно не изменилась, при этом пораженность некоторых видов рыб, в частности язей, может достигать 100%.

По данным врачей-эпидемиологов Роспотребнадзора высокий уровень пораженности населения и рыбы в эндемичных очагах во многом связан с отсутствием дезинвазивных технологий на очистных сооружениях канализации и отсутствием низкотемпературных камер на рыбоперерабатывающих заводах [9].

Описторхисы паразитируют в желчных протоках печени и протоках поджелудочной железы человека и рыбоядных животных. После употребления в пищу зараженной рыбы личинки *O. felineus* мигрируют в желчные протоки, где в течение 3—4 недель достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца.

Инкубационный период составляет от 7 дней до 3 недель, в среднем около 14 суток. В течении болезни выделяют острую и хроническую стадии. В основе острой стадии лежит токсико-аллергический синдром, развитие которого патогенетически связано с воздействием метаболитов, выделяемых личинками гельминтов при их активной миграции и созревании в желчных протоках. Хроническая стадия описторхоза наступает с началом яйцекладки паразитами, которые достигли своих эволюционно обусловленных мест локализации (желчные протоки печени и поджелудочной железы). Болезнь может протекать в латентной, легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Во многом тяжесть течения связана с интенсивностью инвазии (числом съеденных жизнеспособных метацеркариев). В ряде случаев течение болезни может осложняться обструкцией желчных протоков, развитием желтухи, рецидивирующего холангита, абсцессов печени, острого панкреатита и желчного перитонита [10,11].

В настоящее время установлена этиопатогенетическая связь описторхоза с развитием холангиокарциномы печени, которая часто встречается в эндемичных очагах этого биогельминтоза. Развитие холангикарциномы представляет собой многофакторный процесс, при котором паразиты играют роль стимуляторов злокачественного роста [12].

В Москве ежегодно регистрируются многочисленные случаи этого гельминтоза у жителей эндемичных зон, которые приезжают в столицу.

Вместе с тем, среди москвичей также отмечаются случаи описторхоза.

Цель исследования — изучение случаев описторхоза у постоянных жителей Москвы (неэндемичная зона), заразившихся при употреблении в пищу рыбы, присланной из Тюменской и Свердловской областей, а также инвазированых описторхами во время их временного пребывания на территориях Томской и Астраханской областей, эндемичных по описторхозу.

Материалы и методы

Все пациенты самостоятельно обратились за медицинской помощью и были консультированы в Кабинете паразитарных болезней Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 1 города Москвы (клиническая база кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Российского научно-исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, далее Кабинет). Всем им было проведено физикальное обследование, собран анамнез, а также проведены паразитологические исследования фекалий с использованием седиментационного эфир-формалинового метода. Кроме того, выполнены иммунологические исследования с использованием тест-системы по определению специфических IgG к описторхам (Opisthorchis-IgG-EIA-BEST, Вектор-Бест, Новосибирск, РФ). Результаты учитывались в коэффициенте позитивности (КП). В ряде случаев выполнялись общеклинические и некоторые биохимические исследования крови и мочи**.**

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находились две группы больных: 5 человек с острым описторхозом средней степени тяжести и 5 человек с острым описторхозом легкой степени тяжести. Кроме того, были обследованы 8 человек («группа риска»), которые употребляли в пищу зараженную рыбу вместе с заболевшими. У всех обследованных клинические проявления заболевания отсутствовали, а выполненные лабораторные тесты позволили исключить диагноз описторхоза.

Из анамнеза установлено, что все заболевшие употребляли в пищу слабосоленую рыбу однократно, съев её около 150 — 250 г. При этом ранее им никогда рыбу из северных регионов не присылали и сами они за пределы Московской области никогда не выезжали. Самодельным посолом рыбы также никогда не занимались.

У всех заболевших инкубационный период длился от 12 до 18 дней. Следует, однако, отметить, что расчет длительности инкубационного периода основывался лишь на информации, полученной от больных через 3 и более недель от начала заболевания, и точкой отсчета служила приблизительная дата употребления ими в пищу рыбы семейства карповых. Поэтому можно полагать, что истинная длительность инкубационного периода могла отличаться на 5 — 7 дней. Во всех случаях употребление рыбы сопровождалось приемом алкогольных напитков. Сопоставление длительности инкубационного периода со степенью тяжести течения заболевания не выявило какой-либо корреляционной связи.

В первую группу вошли 5 человек с описторхозом средней степени тяжести. Двое больных (случаи 1 и 2) употребляли в пищу слабосоленого язя, выловленного в Ханты-Мансийске, двое больных (случаи 3 и 4) — слабосоленого леща (из Тюмени и из Свердловской области) и один больной, будучи в однодневной командировке в Томской области, ел слабосоленого язя, приобретенного с рук.

У всех больных отмечалось острое начало болезни с повышением температуры до 39,8 — 40° С, которая держалась в течение 2 — 4 дней, затем она снижалась, но оставалась на субфебрильном уровне еще в течение 8 — 22 суток. В этот период все пациенты предъявляли жалобы на умеренно или сильно выраженные боли в правом подреберье, тошноту, снижение аппетита, общую слабость. При исследовании крови выявлялись изменения со стороны клеточного состава и некоторых биохимических показателей (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у больных со средней степенью тяжести болезни

Показатель/случаи	1	2	3	4	5
Лейкоциты 10^9/l (4,000 — 10,000)	23,7	15,2	18,0	14,0	16,2
Эозинофилы % (0 — 5)	28	24	42	26	32
Эозинофилы $10^{9/}$l (0 — 0,45)	663,6	364,8	756	364,0	518,4
Щелочная фосфатаза Ед/л (40 — 129)	349,6	314,7	243,7	378,4	285,7
Гамма-глутамилтрансфераза Ед/л (0 — 16)	542,3	263,5	318,7	184,5	328,9
Аспарат аминотрансфераза Ед/л (0 — 37)	83,9	128,7	94,6	114,7	86,7
Аланин аминотрансфераза Ед/л (0 — 41)	136,7	165,9	98,3	160,9	114,5

Во всех случаях клиническая диагностика и интерпретация лабораторных показателей представляли определенные трудности для врачей, к которым впервые обратились пациенты.

Случай 1. Больной А., 32 лет, в течение 7 дней был в командировке в Ханты-Мансийске, где рыбу не ел, но с собой привез язя холодного копчения, купленного с рук, весом около 500 г. Уже в Москве съел этого язя вместе с женой. Через 12 дней появились сильные боли в правом подреберье. В это время обратил внимание на то, что утренняя моча стала темной. Обратился к врачу. При амбулаторном обследовании выявлено повышение уровня активности АлАТ и АсАТ, что послужило причиной госпитализации в инфекционное отделение больницы (на 6-й день от начала болезни). К этому времени боли в правом подреберье спонтанно исчезли. При поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Кожные покровы субиктеричны, склеры желтушны. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень увеличена, и выступает на 1 см из-под края правой реберной дуги. Лабораторные тесты выявили анти-HCV и положительный результат ИФА к гепатиту С. В анализах кала яйца гельминтов не выявлены. Выписан с диагнозом: хронический вирусный гепатит С, период обострения, средней тяжести.

После выписки самочувствие удовлетворительное. В связи с тем, что больному в стационаре был установлен диагноз вирусного гепатита С, то он самостоятельно дополнительно провел обследование в нескольких лабораториях г. Москвы, по результатам которых диагноз был снят. На 6-й неделе от даты предполагаемого заражения в анализе кала выявлены единичные яйца описторхисов. ИФАтест на описторхоз (IgG) оказался отрицательным. Паразитологически диагностирован описторхоз, и проведено лечение празиквантелем, что привело к излечению.

Случай 2. Больная О., 33 лет (жена больного А.). В один день с мужем съела половину того же язя. Через 12 дней отметила подъем температуры до 40° С и боли в правом подреберье. Обследовалась амбулаторно. Лихорадка и боли в правом подреберье держались в течение 4 дней, а затем самостоятельно купировались. В этот период обследовалась паразитологически, в анализах кала яйца гельминтов не обнаружены. Было рекомендовано иммунологическое исследование крови на содержание специфических иммуноглобулинов к ряду гельминтов. Проведенный ИФА-тест на описторхоз был отрицательный, но положительный на трихинеллез (КП — 1,812) и токсокароз (КП — 1,284). При обращении к врачу поликлиники по месту жительства был поставлен диагноз: «Трихинеллез и токсокароз». В этой связи было рекомендовано обратиться за консультацией к специалисту по паразитарным и тропическим болезням в «Кабинет». На 7-й неделе от времени предполагаемого заражения при обращении к специалисту в анализах кала обнаружены единичные яйца описторхисов. Диагностирован описторхоз, назначено и проведено лечение празиквантелем. При контрольном обследовании через 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца жалоб нет, яйца гельминтов в кале не обнаруживались. Лабораторные показатели крови через 6 месяцев были в пределах нормы.

Случай 3. Больная К., 56 лет, отметила острое повышение температура до 40° С, которая держалась двое суток, а затем в течение одной недели — субфебрильная. При обращении в поликлинику в общем анализе крови выявлен повышенный уровень лейкоцитов и эозинофилов (см. табл. 1). Установлен предварительный диагноз «Острый лейкоз» и рекомендована консультация гематолога. На 4-й неделе от начала заболевания пациентка самостоятельно обратилась в «Кабинет». При физикальном обследовании, изучении данных лабораторных исследований и анамнеза было заподозрено, что имевшиеся клинические признаки могли быть проявлениями острого описторхоза. Из анамнеза было установлено, что за 2—3 недели до болезни она съела маленький кусочек соленой рыбы (леща), которую привезли из Тюмени. В анализах кала обнаружены яйца описторхисов. ИФА-тест на описторхоз был отрицательный. По результатам паразитологических исследований был установлен диагноз «описторхоз» и проведено лечение празиквантелем. Через 6 месяцев все лабораторные показатели были в пределах нормы. Яйца гельминтов не обнаруживались.

Все «контактные лица» (5 чел.), которые также употребляли в пищу эту рыбу, были трижды обследованы (на протяжении трех месяцев). Каких-либо клинических и лабораторных данных, включая серологические тесты, свидетельствующих об описторхозной инвазии, получено не было.

Случай 4. Житель Москвы Д., 46 лет, вместе с тремя друзьями съели вяленого леща, которого ему прислали из одного из районов Северного Урала (Свердловская область). Через 18 дней пациент отметил повышение температуры до 39,4° С, которая держалась в течение трех дней, а затем снизилась до субфебрильных цифр держалась на протяжении 4 недель. В течение первой недели болезни беспокоили умеренные боли в правом подреберье. Обратился к врачу на 5-й неделе болезни. При обследовании выявлено повышение уровня лейкоцитов и эозинофилов и повышение уровня трансаминаз. При обращении и обследовании в «Кабинете» в кале обнаружены яйца *O. felineus,* диагностирован описторхоз. В крови определялись антитела к описторхам (КП — 4,644), трихинеллам (КП — 1,052) и токсокарам (КП — 1,422). Дополнительно проведенные клинико-лабораторные исследования позволили исключить токсокароз и трихинеллез. Проведено лечение празиквантелем. При контрольных исследованиях через 3 месяца яйца гельминтов в

образцах кала не были выявлены. К этому времени общеклинические и биохимические показатели крови нормализовались. В ИФА определялись антитела только к описторхам (КП — 4,862).

Трое лиц из «контактной группы» были также троекратно обследованы на описторхоз с отрицательными результатами копроскопии и ИФА-теста. При этом у одного из них тест на токсокароз оказался положительным с низким КП (1,122).

Случай 5. Больной В., 20 лет, житель Москвы, в течение одного дня находился в Томске, где однократно употреблял в пищу вяленого язя, купленного с рук. Через 11 дней, уже в Москве, он отметил повышение температуры до 39,4° С. Была однократная рвота, которая принесла облегчение. Пациента беспокоили боли в животе, больше в правой околопупочной области. Скорой помощью был госпитализирован в стационар. При поступлении отмечалась иктеричность кожи и склер. В анализах крови повышение уровня лейкоцитов, эозинофилов и печеночных ферментов. По данным УЗИ — увеличение размеров печени. Был установлен диагноз «токсический гепатит». Проводилась симптоматическая терапия, после чего на 8-й день выписан с улучшением. На 5-й неделе от даты предполагаемого заражения самостоятельно обратился за консультацией в «Кабинет», в связи с тем, что пациента беспокоил кашицеобразный стул и умеренное вздутие живота. Серологическое исследование сыворотки крови методом ИФА выявило наличие антител к описторхам (КП — 2,282), трихинеллам (КП — 1,112) и токсокарам (КП — 1,462). При исследовании кала были обнаружены единичные яйца *O. felineus*. Диагностирован описторхоз, проведено лечение празиквантелем. Диагнозы трихинеллеза и токсокароза были сняты. При контрольном обследовании через 6 месяцев жалоб нет, все лабораторные показатели в норме.

Во вторую группу исследования вошли больные острым описторхозом легкой степени тяжести.

Пять жителей Москвы в возрасте от 45 до 52 лет в течение двух недель занимались рыбной ловлей в Астраханской области. Через две недели после приезда из Астрахани все больные отметили слабость и утомляемость. Трое из них отмечали болезненность, чувство тяжести и дискомфорт в правом подреберье, а у двух больных в течение одной недели отмечалась субфебрильная температура. Опасаясь какой-либо инвазии, все они самостоятельно обратились в «Кабинет». Из анамнеза было установлено, что приблизительно 6 недель тому назад все они съели по одному кусочку (ориентировочно по 40—100 г) жереха (*Aspius aspius*), которого поймали и самостоятельно посолили (однодневный посол). При лабораторном исследовании крови отмечено увеличение числа эозинофилов и повышение уровня трансаминаз (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у больных с легкой степенью тяжести болезни

Показатель/случаи	1	2	3	4	5
Лейкоциты 10^9/l (4,000—10,000)	12,3	9,8	10,2	8,9	11,7
Эозинофилы % (0—5)	25	12	16	14	12
Эозинофилы $10^{9/}$l (0—0,45)	307,5	117,6	163,2	124,6	140,4
Щелочная фосфатаза Ед/л (40—129)	130,1	98,7	68,8	112,5	82,6
Гамма-глутамилтрансфераза Ед/л (0—16)	127,8	76,2	54,7	82,3	112,7
Аспарат аминотрансфераза Ед/л (0—37)	54,7	72,3	48,3	67,8	42,5
Аланин аминотрансфераза Ед/л (0—41)	57,6	68,7	72,9	84,2	76,5

При паразитологическом обследовании у всех больных в фекалиях были обнаружены единичные яйца *O. felineus* и установлен диагноз описторхоза легкой степени тяжести. Всем больным проведено лечение празиквантелем. ИФА-тест на описторхоз был положительный только у двух больных (КП — 3,844 и 4,222). После проведенного лечения через 6 мес. никто из них жалоб не предъявлял, все исследуемые лабораторные показатели были в норме. ИФА-тест на описторхоз показал слабоположительные результаты (КП — 1,122 и 1,224 соответственно).

Паразитарные болезни нередко называют «болезнями путешественников», поскольку многие из них, включая описторхоз, неравномерно распределены на обжитых континентах и имеют природную очаговость, которая связана с определенными ландшафтами и экосистемами. Кроме людей, могут «путешествовать» и продукты питания, с которыми паразиты попадают на несвойственные им территории.

Среди паразитарных заболеваний, передающихся пищевым путем, в Москве наиболее часто заражаются трихинеллезом, дифиллоботриозом и описторхозом от мяса и рыбы, присланных из других регионов [15]. Было показано, что у лиц, впервые употреблявших в пищу сырую зараженную рыбу, клинически выраженная острая стадия описторхоза развивается не всегда [3, 16—18].

Приведенные клинические наблюдения показывают, что острая стадия описторхоза средней степени тяжести наблюдалась только у половины больных со свойственной ей клинической симптоматикой. У другой части пациентов отмечалось легкое течение заболевания со скудной клиничес-

кой картиной и нерезко выраженной общетоксической симптоматикой. При этом во всех случаях первоначально появившиеся симптомы спонтанно купировались ко 2—4-й неделе, а у части больных они полностью отсутствовали.

Отдельно стоит отметить, что не все лица, которые употребляли в пищу заведомо инвазированную рыбу, инфицировались описторхами.

В регионах с высоким уровнем пораженности населения местные жители и работники органов здравоохранения хорошо информированы об описторхозе, что способствует своевременной диагностике и лечению больных. Вместе с тем, в неэндемичных районах, в частности в Московском мегаполисе, случаи описторхоза носят спорадический характер, а неспецифические проявления болезни затрудняют своевременную диагностику.

Приведённые наблюдения, а также наш клинический опыт свидетельствуют, что очень часто при обращении больных описторхозом в различные лечебные учреждения им устанавливают различные ошибочные диагнозы: лихорадка неясной этиологии, острый гепатит, токсический гепатит, острый панкреатит, острый холецистопанкреатит, острый пиелонефрит, острый лейкоз, трихинеллез, токсокароз и др. Диагностика описторхоза в острой стадии осложняется еще и тем, что в фекалиях отсутствую яйца, поскольку *O. felineus* достигают половой зрелости и приступают к яйцекладке обычно через месяц после заражения. В этой связи принципиально важным является тщательный сбор анамнеза, который, наряду с характерной клинической картиной (лихорадка, лейкоцитоз, эозинофилия, боли в правом подреберье), позволяет с высокой долей вероятности заподозрить острый описторхоз.

Результаты иммунологических исследований по определению специфических IgG у большинства больных были противоречивы. В частности, у некоторых пациентов с выраженной клинической картиной болезни и подтвержденным паразитологическим диагнозом (обнаружение яиц *O. felineus* в испражнениях) результат теста был отрицательный. У других больных с подтвержденным паразитологически описторхозом данный иммунологический тест был положительный, однако у них также определялись антитела к токсокарам и трихинеллам, но с низкими показателями КП. Клинико-лабораторное обследование позволило исключить у них токсокароз и трихинеллез. Полученные данные показывают, что отрицательные результаты иммунологического исследования на наличие специфических IgG к описторхам не позволяют исключить диагноз орписторхоза, а положительные — подтвердить диагноз. Вместе с тем, следует отметить, что полученные положительные результаты иммунологического обследования указывают на необходимость проведения целенаправленных паразитологических исследований для уточнения диагноза [10, 13, 14]. При этом ключевым фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза и изучение пищевого поведения больного.

Препарат выбора для лечения описторхоза — празиквантель [19]. Он назначался всем больным с описторхозом в дозе 25 мг/кг трижды в сутки в течение одного дня. В результате лечения у всех пациентов насупило выздоровление.

Мировой опыт борьбы с инфекционными и паразитарными заболеваниями показывает иллюзорность стратегии, направленной на ликвидацию паразитарных, особенно природоочаговых заболеваний, в том числе описторхоза. Основное внимание должно уделяться профилактике этого гельминтоза, направленной на предотвращение заражения путем исключения из пищи необеззараженной рыбы.

Информация о заражении рыбы в эндемичных очагах описторхоза и мерах по ее обеззараживанию могла бы быть эффективной среди туристов, временно выезжающих в эндемичные очаги описторхоза. Однако довести эту информацию до этой группы не представляется возможным, поскольку все очаги находятся на территории России, выезд в них проходит совершенно беспрепятственно, а информация, размещенная на плакатах, буклетах и другой печатной продукции, вследствие многих причин является недостаточно эффективной. Также в настоящее время нет реальных путей профилактики заражения от рыбы, присылаемой из эндемичных очагов описторхоза.

Заключение

Описаны случаи острой стадии описторхоза у жителей Москвы, заразившихся от рыбы, либо привезенной из эндемичных очагов, либо во время их кратковременного пребывания в этих регионах. Типичными характеристиками болезни являлись: острое начало с лихорадкой до 40°С, боли в правом подреберье, тошнота, повышение уровня эозинофилов и умеренное увеличение уровня ферментов печени. Данные наблюдения показывают, что у некоторых лиц, несмотря на то, что они впервые в жизни употребляли в пищу зараженную рыбу, острая стадия описторхоза не развилась. Причины различий между лицами, у которых развивалась клинически выраженная острая стадия описторхоза и у которых она отсутствовала, остаются невыясненными. Также неизвестны причины, по которым некоторые лица не заражались описторхозом, хотя употребляли в пищу инвазированную рыбу одновременно с теми, кто заразился. Возможно, что в рыбе находилось небольшое число жизнеспособных мерацеркариев, что послужило причиной такого выборочного заражения.

Во всех случаях первичного обращения этих пациентов в лечебные учреждения был установлен неверный диагноз, что обусловлено редкостью случаев острой стадии описторхоза среди жителей Москвы. Достоверное подтверждение диагноза возможно лишь при обнаружении яиц паразита в дуоденальном содержимом или испражнениях. Результаты иммунодиагностики на основе обнаружения специфических IgG не могут являться основанием для установления диагноза и указывают на необходимость проведения тщательного паразитологического обследования. Ключевым фактором клинической диагностики описторхоза является типичная картина болезни в совокупности с данными пищевого анамнеза, указывающего на употребление в пищу сырой (термически не обработанной) рыбы карповых пород.

Литература

1. Control of foodborne trematode infections. WHO Techn Rep Ser,1995, N 849. — 157p.

2. Petney TN, Andrews RH, Saijuntha W, Wenz-Mücke A, Sithithaworn P. The zoonotic, fish-borne liver flukes Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus and Opisthorchis viverrini. Int J Parasitol. 2013 Nov; 43 (12-13): 1031-46.

3. Бронштейн, А.М. Заболеваемость описторхозом и дифиллоботриозом коренного населения поселка Кышик Ханты-мансийского автономного округа. / А.М. Бронштейн // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1986. — № 3. — С. 44—48.

4. Гузеева, Т.М. Паразитологическая ситуация в Ханты-Мансийском автономном округе./ Т.М. Гузеева // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 2004. — № 1. — С. 6—10.

5. Гузеева, Т.М. Актуальные проблемы паразитарной заболеваемости в Российской Федерации./ Т.М. Гузеева // Всерос конф. Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: тезисы докл. науч. конф. — Тюмень.БИ. — 2013. — С. 41—45.

6. Keiser J, Utzinger J Emerging foodborne trematodiasis. Emerg Infect Dis. 2005 Oct;11(10):1507-1

7. Pozio E, Armignacco O, Ferri F, Gomez Morales MA. *Opisthorchis felineus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. Acta Trop. 2013 Apr; 126 (1):54-62

8. Orlando Armignacco, Luciano Caterini, Gianluca Marucci, Fabrizio Ferri, Giuliana Bernardini, Giampaolo Natalini Raponi et al. Human Illnesses Caused by *Opisthorchis felineus* Flukes, Italy. Emerg Infect Dis. 2008 Dec;14(12):1902-5.

9. О ситуации с заражением человека паразитами через рыбу. 05.10.2015. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=4371

10. Бронштейн, А.М. Паразитарные болезни органов пищеварения / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев // Руководство по гастроэнтерологии. М.: Медицинское информационное агенство, 2010. — С. 657—692.

11. Traverso A, Repetto E, Magnani S, Meloni T, Natrella M, Marchisio P, Giacomazzi C, Bernardi P, Gatti S, Gomez Morales MA, Pozio E. A large outbreak of Opisthorchis felineus in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jun; 31 (6): 1089-93.

12. Peng J, Feng Y, Rinaldi G, Yonglitthipagon P, Easley SE, Laha T et. al., The miRNAome of Opisthorchis viverrini induced intrahepatic cholangiocarcinoma. Genom Data. 2014 Aug 28;2:274-9.

13. Козлов, С.С. Методы диагностики кишечных паразитозов. Плюсы и минусы / С.С. Козлов // Клин. лаб. диагностика. — 2016. — Т. 61, № 9. — С. 624—625.

14. Козлов, С.С. Методы диагностики паразитозов. Мифы современности / С.С. Козлов, В.С. Турицин, А.В. Ласкин // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, №1. — С. 64—68.

15. Бронштейн, А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников / А.М. Бронштейн. — М.ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 528 с.

16. Бронштейн, А.М. Анализ пораженности описторхозом пришлого населения в одном из эндемичных очагов Среднего Приобья. // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1987. — № 3. — С. 52—57.

17. Бронштейн, А.М. Клинико-эпидемиологическое исследование описторхоза в Ямало-Ненецком автономном округе и результаты радикально-супрессивной химиотерапии празиквантелем / А.М. Бронштейн, В.А. Золотухин, Г.А. Гицу // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1991. — № 5. — С. 12—16.

18. Бронштейн, А.М. Комплексная оценка очага описторхоза в Коми-Пермяцком автономном округе / А.М. Бронштейн [и др.] // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1989. — № 4. — С. 66—72.

19. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases — Second Edition. — 1995. — 152 p.

References

1. Control of foodborne trematode infections. WHO Techn Rep Ser,1995, N 849. — 157p.

2. Petney TN, Andrews RH, Saijuntha W, Wenz-Mücke A, Sithithaworn P. The zoonotic, fish-borne liver flukes Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus and Opisthorchis viverrini. Int J Parasitol. 2013 Nov; 43 (12-13): 1031-46.

3. Bronshtejn A.M. Zabolevaemost' opistorhozom i difillobotriozom korennogo naseleniya poselka Kyshik Hanty-mansijskogo avtonomnogo okruga. / A.M. Bronshtejn // Med. parazitol. i parazitar. bolezni. — 1986.- № 3. — S.44-48.

4. Guzeeva T.M. Parazitologicheskaya situaciya v Hanty-Mansijskom avtonomnom okruge./ T.M. Guzeeva // Med. parazitol. i parazitar. bolezni. — 2004. — N1. — C. 6 — 10.

5. Guzeeva T.M. Aktual'nye problemy parazitarnoj zabolevaemosti v Rossijskoj Federacii./ T.M. Guzeeva //Vseros konf. Aktual'nye aspekty parazitarnyh zabolevanij v sovremennyj period: tezisy dokl. nauch. konf. —. Tyumen'.BI. — 2013. — S.41-45.

6. Keiser J, Utzinger J Emerging foodborne trematodiasis. Emerg Infect Dis. 2005 Oct;11(10):1507-1.

7. Pozio E, Armignacco O, Ferri F, Gomez Morales MA. Opisthorchis felineus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. Acta Trop. 2013 Apr; 126 (1):54-62

8. Orlando Armignacco, Luciano Caterini, Gianluca Marucci, Fabrizio Ferri, Giuliana Bernardini, Giampaolo Natalini Raponi et al. Human Illnesses Caused by Opisthorchis felineus Flukes, Italy. Emerg Infect Dis. 2008 Dec;14(12):1902-5.

9. O situacii s zarazheniem cheloveka parazitami cherez rybu. 05.10.2015. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=4371

10. Bronshtejn A. M. Parazitarnye bolezni organov pishchevareniya/ A. M. Bronshtejn, N.A. Malyshev// Rukovodstvo po gastroehnterologii. M.:Medicinskoe informacionnoe agenstvo, 2010.- S. 657-692.

11. Traverso A, Repetto E, Magnani S, Meloni T, Natrella M, Marchisio P, Giacomazzi C, Bernardi P, Gatti S, Gomez Morales MA, Pozio E. A large outbreak of Opisthorchis felineus in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jun; 31 (6): 1089-93.

12. Peng J, Feng Y, Rinaldi G, Yonglitthipagon P, Easley SE, Laha T et. al., The miRNAome of Opisthorchis viverrini induced intrahepatic cholangiocarcinoma. Genom Data. 2014 Aug 28;2:274-9.

13. Kozlov S.S. Metody diagnostiki kishechnyh parazitozov. Plyusy i minusy. /S.S. Kozlov //Klin. lab. diagnostika. 2016. — T.61, №9. — S.624-625.

14. Kozlov S.S. Metody diagnostiki parazitozov. Mify sovremennosti. / S.S. Kozlov, V.S. Turicin, A.V. Laskin // ZHurnal infektologii, 2011. — Tom 3, №1. — S.64-68.

15. Bronshtejn A.M. Tropicheskie bolezni i medicina boleznej puteshestvennikov. / A.M. Bronshtejn — M.GEHOTAR-Media, 2016. — 528 s.

16. Bronshtejn A. M. Analiz porazhennosti opistorhozom prishlogo naseleniya v odnom iz ehndemichnyh ochagov Srednego Priob'ya. // Med. parazitol. i parazitar. bolezni. — 1987. — N3. — C.52-57.

17. Bronshtejn A.M. Kliniko-ehpidemiologicheskoe issledovanie opistorhoza v YAmalo-Neneckom avtonomnom okruge i rezul'taty radikal'no-supressivnoj himioterapii prazikvantelem. / A.M. Bronshtejn, V.A. Zolotuhin, G.A. Gicu // Med. parazitol. i parazitar. bolezni. -1991- N5.- C.12 — 16.

18. Bronshtejn A.M. Kompleksnaya ocenka ochaga opistorhoza v Komi-Permyackom avtonomnom okruge. / A.M. Bronshtejn, E.A. Uchuatkin, N.A. Romanenko, S.N. Kancan, N.L. Veretennikova, T.P. Sabgajda // Med. parazitol. i parazitar. bolezni. — 1989. — N4. — C.66 — 72.

19. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases — Second Edition. — 1995. — 152 p.

Авторский коллектив:

Бронштейн Александр Маркович — главный научный сотрудник научно-исследовательского института паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; д.м.н., профессор; тел.: +7-916-529-56-72, e-mail: bronstein@mail.ru

Козлов Сергей Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории паразитарных инвазий и протозоозов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им С.М. Кирова; профессор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-51, e-mail: infectology@mail.ru

Малышев Николай Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор; тел.: +7-985-784-58-26, e-mail: Nmalyshev51@gmail.com

Бурова Светлана Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н., доцент; тел.: +7-916-590-71-46, e-mail: svburova@list.ru

Максимова Мария Сергеевна — аспирант кафедры тропической медицины и паразитарных болезней Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-905-734-58-17, e-mail: maksimovmarij@yandex.ru

Федянина Лидия Васильевна — врач клинической лабораторной диагностики, биолог клинико-диагностической лаборатории Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-917-563-63-10, e-mail: lidiavasil@mail.com

Давыдова Ирина Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н.; тел.: +7-916-170-41-49, e-mail: leenok@mail.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-84-91

СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША В МОСКВЕ

И.В. Михеева [1], Н.Н. Фомкина [2], М.А. Михеева [1]

[1]*Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия*

[2]*Управление Роспотребнадзора по г. Москве, Москва, Россия*

Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow

I.V. Mikheeva [1], N.N. Fomkina [2], M.A. Mikheeva [1]

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

[2] Moscow Regional office of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

Цель: выявление эпидемиологических особенностей коклюша и оценка экономического ущерба от этой болезни в Москве.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование. Изучены статистические данные о заболеваемости коклюшем в Российской Федерации и в г. Москве за 2009 г. — июнь 2018 г., донесения о регистрации случаев заболевания коклюшем, а также результаты лабораторных исследований на коклюш в г. Москве в 2017 г. Рассчитан общий ущерб от коклюша в Москве в 2017 г.

Результаты. Состояние заболеваемости коклюшем в Москве значительно влияет на ситуацию по этой инфекции в стране в целом, поскольку в столице регистрируется более 20% всех случаев коклюша в России, а показатели заболеваемости в 1,5—2,5 раза превышают среднероссийский уровень. В Москве наблюдается рост заболеваемости коклюшем и увеличение доли детей 7—14 лет в структуре заболевших, а также формирование вспышек коклюша в школах. Общий ущерб вследствие заболевания коклюшем детей в возрасте 7—14 лет в 2017 г. в Москве составил 19,72 млн руб. Подтверждена высокая эффективность вакцинопрофилактики коклюша: в Москве в 2017 г. коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинации составил среди детей 6—12 мес. 97,7%, среди детей в возрасте 1 года — 82,6%, 2 лет — 79,9%, 3 лет — 74,9%. Средневзвешенная величина прямого ущерба от случая заболевания коклюшем составила 31182,2 руб. Ущерб от коклюша в Москве в 2017 г. составил 67,88 млн руб.

Заключение. Необходимо принять дополнительные меры по вакцинопрофилактике коклюша у детей школьного возраста и поддерживать высокий уровень охвата своевременными прививками детей первого года жизни. При оценке экономической целесообразности вакцинопрофилактики коклюша следует учитывать величину экономического ущерба от этой инфекции

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

Abstract

The goal of the study was the identification of epidemiological features of whooping cough and assessment of economic losses due to this disease in Moscow.

Materials and methods. The retrospective descriptive epidemiological research is conducted. The statistical data on incidence of whooping cough in the Russian Federation and in Moscow from 2009 to June, 2018, the reports on registration of whooping cough cases as well as the results of laboratory testing on whooping cough in Moscow in 2017 have been studied. The general losses from whooping cough in Moscow in 2017 have been calculated.

Results. The whooping cough incidence in Moscow considerably influences a situation on this infection in the country in general as more than 20% of all cases of whooping cough in Russia are registered in the capital, where the incidence exceed by 1.5—2.5 times the average country level. The incidence of whooping cough among children of 7—14 years and the share of this group of population in the structure of the whooping cough cases have increased in Moscow, and outbreaks of pertussis at schools are observed. In Moscow the general losses due to whooping cough in children of 7—14 years in 2017 were estimated as 19.72 million rubles. High performance of vaccinal prevention of whooping cough is confirmed: in Moscow in 2017 the coefficient of epidemiological efficiency of vaccination among children of 6-12 months was 97.7%, among children at the age of 1 year — 82.6%, 2 years -79.9%, 3 years — 74.9%. Weighted average of direct loss from a case of whooping cough was estimated as 31182.2 rubles. The general losses due to whooping cough in Moscow in 2017 were 67.88 million rubles.

Conclusion. It is necessary to take additional measures for vaccinal prevention of whooping cough at children of school age and to support the high level of coverage by timely immunization of children of the first year of life. For assessment of economic feasibility of vaccinal prevention of whooping cough it is necessary to consider the size of economic losses due to this disease.

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

Введение

Современной эпидемиологической особенностью коклюша является сохранение эндемичной передачи возбудителя на фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики с высоким охватом прививками, прежде всего — в экономически развитых странах [1—3]. Как и для других инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, для коклюша характерна прямая зависимость заболеваемости от плотности населения [4, 5]. По данным официальной регистрации, около 90% случаев коклюша регистрируется у жителей городов, поэтому городское население, особенно население мегаполисов, является группой риска по данному заболеванию [6—8]. В частности, эпидемический процесс коклюша в Москве на протяжении всего периода наблюдения за этой инфекцией, как до введения массовой иммунизации, так и после, характеризовался более высоким уровнем заболеваемости, по сравнению со среднероссийскими показателями [9]. Очевидно, что от успешной борьбы с коклюшем в крупных городах зависит эпидемиологическая ситуация по данной инфекции в стране в целом. В связи с этим выявление эпидемиологических особенностей коклюша и оценка экономического ущерба от этой болезни в мегаполисе на примере Москвы является актуальной задачей, решение которой необходимо для разработки региональной программы профилактики инфекции.

Цель исследования – выявление эпидемиологических особенностей коклюша и оценка экономического ущерба от этой болезни в Москве.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование. Материалами для изучения послужили данные формы № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» о заболеваемости коклюшем (в возрастном разрезе) в г. Москве и Российской Федерации за период с 2009 г. по июнь 2018 г. включительно, данные АИС «ОРУИБ» отдела государственной регистрации инфекционных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, донесения о регистрации случаев заболевания коклюшем, а также результаты диагностических лабораторных исследований на коклюш в г. Москве в 2017 г.

При проведении оценки экономической значимости коклюша в Москве была использована собственная методика расчета прямого экономического ущерба, наносимого случаем инфекционного заболевания [10]. Прямые затраты на лечение коклюша являются интегрированной величиной, включающей стоимость лекарственных препаратов, а также амбулаторного и стационарного медицинского обслуживания заболевшего. Поэтому определение прямого ущерба от коклюша подразумевало стоимостную оценку перечисленных компонентов. Поскольку расчет стоимости лечения осложнений коклюша, реабилитации и противоэпидемических мероприятий сопряжен с объективными сложностями, эти составляющие так же, как и ряд других, не были учтены при расчетах ущерба на один случай заболевания.

Необходимое для лечения лекарственное обеспечение и перечень медицинских услуг определили в соответствии с Приказами Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 806н и № 797н, а также от 20 декабря 2012 г. № 1130н [11—13]. При этом расчет затрат на лечение впервые осуществлен с использованием утвержденных стандартов.

Данные о стоимости лекарственных препаратов получены с сайта федерального интернет-ресурса, предоставляющего информацию о наличии и стоимости лекарственных средств [14].

Расчет средневзвешенной стоимости внутри класса лекарственных препаратов проводили без учета 10% самых низких и самых высоких ценовых предложений. Для расчета средневзвешенной стоимости курса лечения препаратами данного класса средневзвешенную стоимость единицы препарата (г, мг, мл и т.д.) умножали на количество единиц, необходимое для курса лечения данным препаратом.

Расчет стоимости медицинского обслуживания больных осуществляли по нормативам финансирования на единицу объема медицинской помощи, утвержденные в Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2017 г. и на плановый период 2018 и 2019 гг. [15], в соответствии с которой стоимость одного обращения по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств соответствующих бюджетов составила 1171,6 руб., за счет средств обязательного медицинского страхования — 1054 руб. Один случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств соответствующих бюджетов, — 69276,8 руб., за счет средств обязательного медицинского страхования — 24273,7 руб. Средневзвешенную стоимость оказания медицинских услуг определяли также с учетом цен, указанных в прайс-листах коммерческих медицинских организаций, без учета 10% самых низких и самых высоких ценовых предложений.

В расчетах не были учтены затраты на транспортировку при госпитализации, эпидемиологичес-

кое обследование очага и противоэпидемические мероприятия. Поскольку летальные исходы коклюша регистрировались очень редко (в Москве в 2008–2017 гг. – 3 случая смерти от коклюша), долю экономического ущерба от летальных случаев коклюша в структуре «стандартного» ущерба от одного случая заболевания не учитывали. Перечисленные допущения обусловили систематическую ошибку в сторону занижения ущерба, нанесенного одним случаем заболевания коклюшем.

Непрямой ущерб от заболевания коклюшем определяли как стоимость непроизведенного из-за заболевания внутреннего валового продукта. Общий ущерб от коклюша в Москве рассчитали как сумму прямого и непрямого ущерба от этой инфекции.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость коклюшем в 2009–2017 гг. в Российской Федерации и в городе Москве имела довольно стабильный характер со слабо выраженными тенденциями роста в стране в целом и снижения в Москве в частности (рис. 1). При этом показатели заболеваемости в Москве в течение всего периода наблюдения были в 1,5–2,5 раза выше, чем в среднем по стране, что может объясняться как более высокой плотностью населения в мегаполисе, так и более высоким уровнем диагностики коклюша в столице. В 2017 г. в Москве зарегистрировано 22,6% от всех случаев коклюша в России.

В динамике заболеваемости коклюшем сохранялась многолетняя периодичность изменения показателей с продолжительностью полного эпидемического цикла (2012–2016 гг.) 4 года. Максимальный показатель заболеваемости за период наблюдения отмечен в РФ в 2016 г. и составил 5,6 на 100 тыс. населения, а в Москве в 2012 г. – 13,1 на 100 тыс. населения; минимальные показатели заболеваемости – в 2013 г. 3,2 на 100 тыс. населения и в 2014 г. – 5,5 на 100 тыс. населения соответственно.

Рис. 1. Заболеваемость коклюшем населения Российской Федерации и города Москвы в 2009–2017 гг. (показатели на 100 тыс. населения)

В формировании заболеваемости коклюшем в Москве определяющая роль принадлежала пораженности детского населения. Показатели заболеваемости этой инфекцией детей в десятки раз превышали показатели среди населения в целом (рис. 2). Амплитуда циклических колебаний показателей заболеваемости детей достигала 50 случаев на 100 тыс. детей, в то время как среди совокупного населения она не превышала 7,6 на 100 тыс. населения. Заболеваемость коклюшем детей в Москве в период наблюдения имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом минус 8,3%.

Основное число заболеваний коклюшем регистрировали в период с октября по март (рис. 3), что может объясняться увеличением продолжительности пребывания детей в помещении в холодное время года, а также, с учетом длительности максимального инкубационного периода коклюша, может иметь связь с формированием в осенние месяцы организованных детских коллективов.

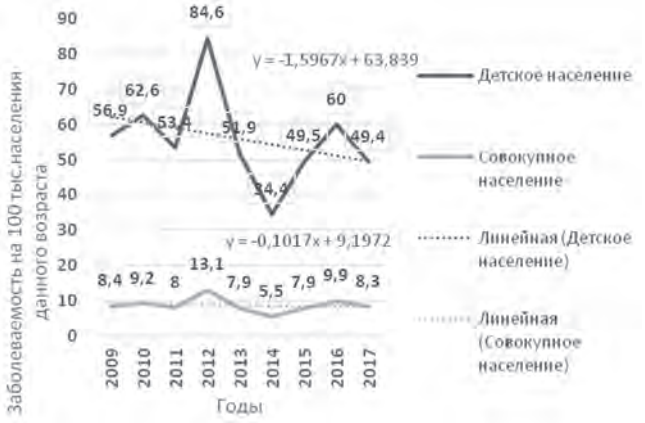

Рис. 2. Заболеваемость коклюшем детского и совокупного населения города Москвы в 2009–2017 гг. (показатели на 100 тыс. населения данного возраста)

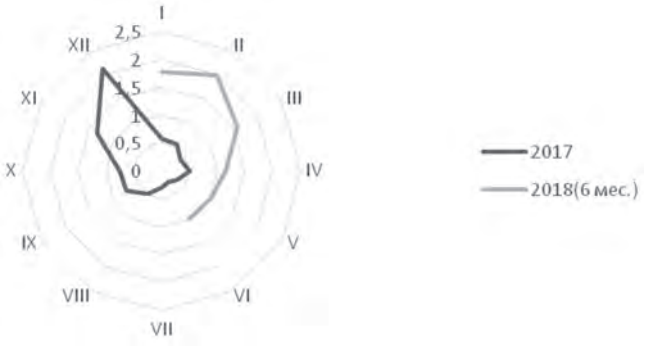

Рис. 3. Помесячная заболеваемость коклюшем населения города Москвы в 2017 г. и за 6 мес. 2018 г. (показатели на 100 тыс. населения)

Среди детского населения наибольшие показатели заболеваемости коклюшем, как правило, регистрировали у детей первого года жизни (рис. 4), что еще раз подчеркивает важность своевременной вакцинации против этой инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок. При этом обращала на себя внимание наблюдаемая тенденция роста показателей заболеваемости детей школьного возраста 7 — 14 лет — показатель заболеваемости в этой возрастной группе вырос с 44,6 в 2017 г. до 57,1 в первые 6 мес. 2018 г. Отмечена также тенденция роста заболеваемости подростков 15 — 17 лет.

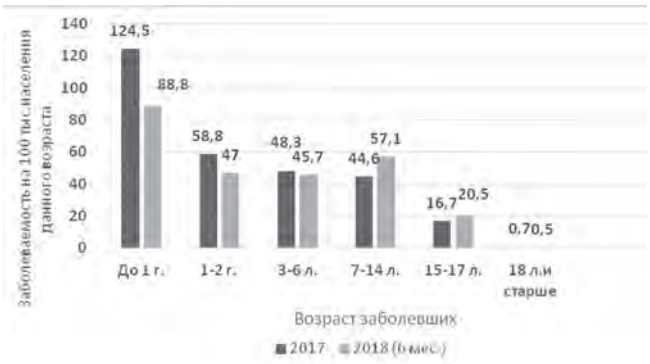

Рис. 4. Заболеваемость коклюшем различных возрастных групп населения города Москвы в 2017 г. и за 6 мес. 2018 г. (показатели на 100 тыс. населения данного возраста)

Выявленные изменения интенсивных показателей согласуются с динамикой структурных параметров заболеваемости коклюшем детского населения (рис. 5): за 6 мес. 2018 г. по сравнению с предыдущими двумя годами существенно возрос удельный вес детей в возрасте 7 — 14 лет среди заболевших — с 37,6 и 37,2% до 46,5% соответственно. В то же время доля детей первых двух лет жизни в структуре заболевших несколько снизилась.

Необходимо подчеркнуть, что изменения возрастной структуры заболеваемости имели большое значение для эпидемиологии коклюша, поскольку среди детей школьного возраста частота заболевания коклюшем в легкой и среднетяжелой клинической форме существенно выше, чем среди детей первых двух лет жизни (рис. 6). Больные коклюшем в легкой форме часто играют роль скрытых источников возбудителя, значение которых в распространении инфекции трудно переоценить. Выявление подобных источников и своевременная организация противоэпидемических мероприятий в очагах коклюша представляет значительную проблему.

Это иллюстрируют данные таблицы 1, из которых видно, что эпидемические вспышки коклюша с числом заболевших до 6 и более возникают именно в школьных коллективах.

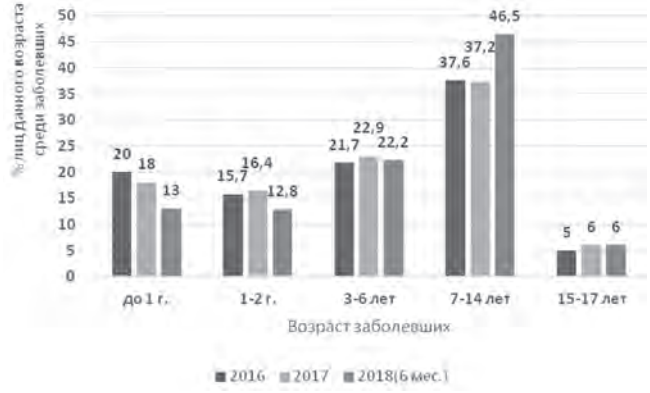

Рис. 5. Возрастная структура заболевших коклюшем детей в Москве в 2016, 2017 гг. и за 6 мес. 2018 г. (в % от числа заболевших детей)

Рис. 6. Число заболеваний коклюшем различной степени тяжести у детей разного возраста в Москве в 2017 г. (абс. число)

Таблица 1

Очаги коклюша в организованных детских коллективах г. Москвы в 2017 г.

Детские организации	Всего организаций	Всего случаев	Всего очагов	Из них с числом случаев заболеваний					
				1	2	3	4	5	6 и более
Детские образовательные организации	940	131	120	109	11	0	0	0	0
Детские дома	15	0	0	0	0	0	0	0	0

Окончание таблицы 1

Детские организации	Всего организаций	Всего случаев	Всего очагов	Из них с числом случаев заболеваний					
				1	2	3	4	5	6 и более
Дома ребенка	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Общеобразовательные школы	757	360	285	253	19	8	2	0	3
Общеобразовательные школы-интернаты	7	1	1	1	0	0	0	0	0
Летние оздоровительные организации	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Итого	1722	494	408	365	30	8	2	0	3

Чувствительность эпидемиологического надзора за коклюшем определяется своевременной и качественной диагностикой инфекции. Однако в 2017 г. 39% больных были обследованы на коклюш спустя 2 недели после обращения к врачу (табл. 2), т.е. несвоевременно, что снизило эффективность противоэпидемических мероприятий и привело к распространению инфекции.

Наблюдаемые возрастные сдвиги в распределении заболеваемости коклюшем среди детского населения могут являться как следствием неполного охвата вакцинацией детей первых лет жизни, так и снижением поствакцинального иммунитета у полноценно привитых детей к моменту поступления в школу. И первая, и вторая гипотеза требуют дополнительных объективных доказательств, а также своевременных корригирующих мероприятий в виде дополнительной ревакцинирующей прививки против коклюша детей перед поступлением в школу. Очевидно, что последнее требует использования вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом.

Эпидемиологическое наблюдение в 2017 году продемонстрировало значительную разницу показателей заболеваемости коклюшем привитых и не привитых против этой инфекции детей первых лет жизни (рис. 7). Количественный анализ показал высокую эффективность вакцинопрофилактики: коэффициент эпидемиологической эффективности составил в группе детей 6 — 12 мес. 97,7%, в группе детей в возрасте 1 года — 82,6%, 2 лет — 79,9%, 3 лет — 74,9%. Приведенные данные однозначно свидетельствуют о необходимости продолжения вакцинации детей против коклюша и обеспечения максимально высокого уровня охвата своевременными профилактическими прививками детского населения.

Таблица 2

Лабораторная диагностика коклюша в Москве в 2017 г.

Количество больных	Из них обследовано с диагностической целью (абс.ч./%)	Сроки обследования со дня обращения к врачу					
		1 — 14 дней		15 — 21 день		Более 21 дня	
		Обследовано	Из них с положительным результатом (абс.ч./%)	Обследовано	Из них с положительным результатом (абс.ч./%)	Обследовано	Из них с положительным результатом (абс.ч./%)
1022	754/73,8	460	184/40%	162	47/29%	132	45/34,1%

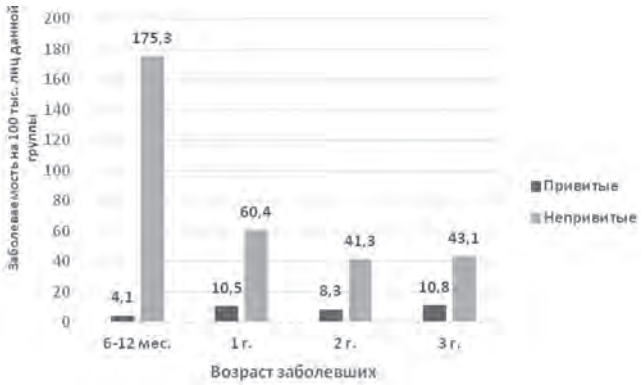

Рис. 7. Заболеваемость коклюшем привитых не привитых против этой инфекции детей различных возрастных групп населения города Москвы в 2017 г. (показатели на 100 тыс. населения данной группы).

Для выбора оптимальной тактики профилактики той или иной инфекции необходимо провести оценку экономической целесообразности применения конкретных профилактических мер. Первым шагом этой оценки является определение экономического ущерба, наносимого инфекционной болезнью на данной территории. С этой целью на начальном этапе исследования был проведен расчет усредненных величин прямых затрат на лечение одного больного (табл. 3).

Для расчета «стандартной» (средневзвешенной) величины медицинских затрат на один случай коклюша использовали данные о структуре клинических форм этой инфекции в г. Москве в 2017 г. (см. рис. 6). Результаты расчета представлены в таблице 4.

Таким образом, средневзвешенная величина прямого ущерба от заболевания коклюшем (без учета затрат на лечебное питание) составила 31 182,2 руб.

С учетом рассчитанной «стандартной» величины прямого ущерба на один случай коклюша и при условии проведения лечения строго по утвержденному протоколу прямой ущерб от случаев инфекции в Москве в 2017 г. составил 38 104 404 руб., или 38,1 млн руб.

При расчете средней длительности пребывания на больничном листе исходили из средней длительности заболевания, указанной в клинических рекомендациях (протоколах лечения). С учетом структуры клинических форм по степени тяжести (см. табл. 4), средняя длительность заболевания

Таблица 3

Усредненные величины прямых затрат на лечение одного больного коклюшем различной степени тяжести (руб.)

Клиническая форма/статьи расходов	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести (стационарное лечение)	Тяжелая степень тяжести (стационарное лечение)
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста — обязательные	1 100,5	2 066,17	2 727,3
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста — дополнительные	629,2	0	0
Лабораторные методы исследования — обязательные	980,4	3 130,34	6 957,0
Лабораторные методы исследования — дополнительные	633,4	2098,65	6 033,50
Инструментальные методы исследования — обязательные	0	503,44	1 882,86
Инструментальные методы исследования — дополнительные	0	367,21	1649,69
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	0	24306,57	62 356,65
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	0	2740,83	6 073,07
Медикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	3 343,15	4721,68	7 934,40
Лечебное питание	0	4 998,0	10 710,00
Итого	6 686,65	44 932,89	106 324,47
Затраты без лечебного питания	6 686,65	39 934,89	95 614,47

Таблица 4

Расчет «стандартной» величины медицинских затрат на один случай заболевания коклюшем

Клиническая форма	Удельный вес в структуре клинических форм коклюша (%)	Затраты на 100 больных (руб.)	Затраты на 100 больных (руб.) без лечебного питания
Легкая степень тяжести	28,0	187 226,2	187 226,2
Средняя степень тяжести	71,0	3 190 235,19	2 835 377,19
Тяжелая степень тяжести	1,0	106 324,47	95 614,47
Всего	100,0	3 483 785,86	3 118 217,86

составила 14,2 дня. Данную величину приняли за «стандартную» для случая заболевания коклюшем для определения непрямого ущерба на втором этапе исследования.

Общее количество потерянного вследствие заболеваний рабочего времени определили как произведение данной «стандартной» величины на число случаев коклюша в 2017 г. в Москве, которое оказалось равным 17 352,4 дней, или 47,5 лет. Стоимость валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения за 2017 г. составила 626 956,4 руб. [16]. Следовательно, общая стоимость непроизведенного из-за заболеваний коклюшем внутреннего валового продукта в Москве в 2017 г. составила 626 956,4 руб. × 47,5 лет = 29 780 429 руб., или 29,78 млн руб., а общий ущерб от коклюша в Москве составил: 38,1 млн руб. + 29,78 млн руб. = 67,88 млн руб.

Очевидно, что с учетом допущений, о которых было сказано в разделе «Материалы и методы», реальная стоимость ущерба от коклюша превышает рассчитанный показатель, что необходимо учитывать при оценке экономической целесообразности вакцинопрофилактики данной инфекции.

Выводы

1. Состояние заболеваемости коклюшем в Москве в значительной мере влияет на эпидемиологическую ситуацию по этой инфекции в целом по стране, поскольку в столице регистрируется более 20% от всех случаев заболевания в Российской Федерации, а показатели заболеваемости в 1,5—2 раза превышают среднероссийский уровень.

2. В Москве наблюдается рост показателей заболеваемости коклюшем детей в возрасте 7—14 лет и повышение удельного веса школьников в структуре заболевших этой инфекцией, а также формирование эпидемических вспышек коклюша в школах, что требует дополнительных мер профилактики среди детей данной возрастной группы.

3. Подтверждена высокая эффективность вакцинопрофилактики коклюша: в Москве в 2017 г. коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинации составил в группе детей 6—12 мес. 97,7%, в группе детей в возрасте 1 года — 82,6%, 2 лет — 79,9%, 3 лет — 74,9%. Полученные данные однозначно свидетельствуют о необходимости обеспечения максимально высокого уровня охвата своевременными профилактическими прививками детского населения.

4. При оценке экономической целесообразности вакцинопрофилактики коклюша следует учитывать величину экономического ущерба от этой инфекции, которая в Москве в 2017 г. составила 67,88 млн руб. Средневзвешенная величина прямого ущерба от случая заболевания коклюшем (без учета затрат на лечебное питание) составила 31 182,2 руб.

Литература

1. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmazo S, Tozzi AE. Resurgence of Pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J 2005;24(9): 761-5.

2. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. Pediatr Infect Dis J 2003;22(1): 22-7.

3. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 — trends by region and age group. Common Dis Intell 2007;31(2): 205-15.

4. Северина, Е.А. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика / Е.А. Северина, А.Я. Миндлина // Леч. Врач. — 2012. — № 10. — Доступно https://www.lvrach.ru/2012/10/15435552/

5. Задорожная, В.И. Риск интенсификации эпидемического процесса коклюша и его вакцинопрофилактика в Украине / В.И. Задорожная, А.П. Подаваленко, Н.И. Оперчук // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — № 1(80). — С. 78—83

6. Тимченко, В.Н. Клинико-эпидемиологическая эволюция коклюшной инфекции в Санкт-Петербурге с 1925 по 2001 годы / В.Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 24—26.

7. Селезнева, Т.С. Эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции на современном этапе / Т.С. Селезнева, И.Э. Борисова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2008. — № 3 (40). — С. 18—21.

8. Букова, В. Анализ эпидемической вспышки коклюша в Республике Молдова / В. Букова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 3(94). — С. 96—100.

9. Лыткина, И.Н. Заболеваемость коклюшем в Москве и организация мероприятий по ее снижению / И.Н. Лыткина, Г.Г. Чистякова, Н.Н. Филатов // Бюллетень Вакцинация. — 2004. — № 5: сентябрь/октябрь.

10. 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.

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. N 806н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при коклюше средней степени тяжести».

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. N 797н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при коклюше легкой степени тяжести».

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1130н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при коклюше тяжелой степени тяжести».

14. Федеральный Интернет-ресурс службы «СоюзФарма» http://poisklekarstv.ru/

15. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственныхгарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и наплановый период 2018 и 2019 годов».

References

1. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmazo S, Tozzi AE. Resurgence of Pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J 2005;24(9): 761-5.

2. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. Pediatr Infect Dis J 2003;22(1): 22-7.

3. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 — trends by region and age group. Common Dis Intell 2007;31(2): 205-15.

4. Severina, E.A., Mindlina A.Ya.Modern trends in whooping cough morbidity, treatment and prevention. Lech.Vrach. 2012 (10). https://www.lvrach.ru/2012/10/15435552/

5. Zadorozhnaya, V.I., Podavalenko A.P., Operchuk N.I. Risk intensifikacii ehpidemicheskogo processa koklyusha i ego vakcinoprofilaktika v Ukraine// Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2015, 1(80). — S.78-83

6. Timchenko, V.N. Kliniko-ehpidemiologicheskaya ehvolyuciya koklyushnoj infekcii v Sankt-Peterburge s 1925 po 2001 gody / Timchenko, V.N.,Parkov V.N.,Babachenko I.V.,Timofeeva E.V.,Ivankovich V.A.//Detskie infekcii. — 2003,1.- S.24-26.

7. Selezneva, T.S., Borisova I.E. Epidemiologicheskie aspekty koklyushnoj infekcii na sovremennom ehtape// Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2008, 3(40). — S.18-21.

8. Bukova,V. Analiz epidemicheskoj vspyshki koklyusha v Respublike Moldova / Bukova V., Mel'nik A., Curkan L., CHeban A., Gucu V.// Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2017, 3(94). — S.96-100.

9. Lytkina, I.N., CHistyakova G.G., Filatov N.N. Zabolevaemost' koklyushem v Moskve i organizaciya meropriyatij po ee snizheniyu //Byulleten' Vakcinaciya.- 2004,5: sentyabr'/oktyabr'.

10. Mikheeva I.V., Mikheeva M.A Ocenka pryamogo ehkonomicheskogo ushcherba,nanosimogo rotavirusnoj infekciej // Infekcionnye bolezni/ — 2017, t. 15, №4/ — s. 95—99

11. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 9 noyabrya 2012 g. N 806n "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri koklyushe srednej stepeni tyazhesti"

12. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 9 noyabrya 2012 g. N 797n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi detyam pri koklyushe legkoj stepeni tyazhesti"

13. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. N 1130n "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri koklyushe tyazheloj stepeni tyazhesti"

14. Federal'nyj Internet-resurs sluzhby «SoyuzFarma» http://poisklekarstv.ru/

15. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19.12.2016 N 1403 "O Programme gosudarstvennyhgarantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2017 god i naplanovyj period 2018 i 2019 godov"

Авторский коллектив:

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

Фомкина Нона Николаевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по г. Москве; тел.: 8(495) 687-40-33, e-mail: fomkina.nona@mail.ru

Михеева Марина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунопрофилактики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495)304-22-07; e-mail: mma17211@gmail.com

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-92-97

ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ

А.В. Рудакова[1,2], Д.М. Даниленко[3], Д.А. Лиознов[3,4], Л.С. Карпова[3], С.М. Харит[1], Е.В. Микитенко[4], А.Н. Усков[1], А.С. Колбин[4], Л.Н. Коновалова[1], Ю.В. Лобзин[1,5]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия
[3] Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия
[4] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[5] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Influenza vaccination of children of preschool age in the Russian Federation: cost-effectiveness of quadrivalent vaccine

A.V. Rudakova[1,2], D.M. Danilenko[3], D.A. Lioznov[3,4], L.S. Karpova[3], S.M. Kharit[1], E.V. Mikitenko[4], A.N. Uskov[1], A.S. Kolbin[4], L.N. Konovalova[1], Yu.V. Lobzin[1,5]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia
[3] Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia
[4] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia
[5] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В соответствии с требованиями ВОЗ трехвалентные вакцины против гриппа должны содержать антигены трех подтипов вирусов гриппа (A/H1N1, A/H3N2 и B). При этом вирус гриппа B может быть представлен антигенами вируса линий Ямагата или Виктория. В сезоне 2017/2018 гг. отмечалось несовпадение вакцинного и циркулирующего штаммов гриппа B, что повлекло за собой снижение эффективности вакцинации, особенно в детском возрасте, когда частота выявления гриппа B выше, чем в других возрастных группах. В настоящее время в РФ зарегистрирована, помимо 3-валентных, 4-валентная вакцина российского производства, включающая антигены вирусов гриппа B двух линий.

Цель: оценка эффективности затрат на вакцинацию 4-валентной противогриппозной вакциной у детей дошкольного возраста на основе эпидемиологических данных по РФ за сезон 2017/2018 гг.

Материал и методы. Анализ осуществляли методом моделирования с позиции системы здравоохранения и общества в целом с учетом эпидемиологических данных по РФ и европейских данных по эффективности 3-валентной вакцины у граждан различного возраста. Учитывали только снижение заболеваемости в вакцинированной популяции. Стоимость 3- и 4-валентной вакцин (Гриппол плюс и Гриппол квадривалент соответственно) соответствовала зарегистрированной цене с учетом НДС.

Результаты. Анализ показал, что применение вместо 3-валентной 4-валентной вакцины у детей дошколь-

Abstract

According to requirements of WHO, the trivalent influenza vaccines (TIV) have to contain antigens of two influenza A strains (A/H1N1, A/H3N2) and one influenza B strain which can be presented by antigens of a virus of lineages Yamagata or Victoria. In a season of 2017/2018 the discrepancy of the vaccinal and circulating influenza B strains was noted that caused decrease in effectiveness of vaccination, especially at children's age when the frequency of detection of influenza B is higher, than in other age groups. Now in the Russian Federation it is registered, in addition to TIV, quadrivalent vaccine (QIV) manufactured in the Russian Federation and including antigens of influenza B viruses of the two lineages.

The purpose of work was assessment of the cost-effectiveness of QIV in comparison with TIV at children of preschool age on the basis of epidemiological data on the Russian Federation for a season of 2017/2018.

Material and methods. The analysis was carried out by a modeling method from a health care system and societal perspective taking into account epidemiological data on the Russian Federation and the European data on effectiveness of TIV at citizens of various age. Indirect effect of vaccination was not considered. The cost of the TIV and QIV (Grippol plus and Grippol quadrivalent, respectively) corresponded to the registered price including VAT.

Results. The analysis showed that use QIV instead of TIV for children of preschool age in an epidemiological season of 2017/2018 would allow to increase quantity of the prevented influenza cases by 17.1%. The prevented indirect costs ex-

ного возраста позволило бы в эпидсезоне 2017/2018 гг. увеличить количество предотвращенных случаев гриппа на 17,1%. Предотвращенные непрямые затраты при вакцинации против гриппа (т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности родителей вследствие заболевания ребенка гриппом) превышают предотвращенные прямые медицинские затраты (т.е. затраты на терапию гриппа и его осложнений). Инкрементные затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составляют при этом 1042,65—1093,7 тыс. руб. при анализе с позиции системы здравоохранения и 124,50—267,91 тыс. руб. при анализе с позиции общества в целом.

Выводы. Вакцинация против гриппа детей дошкольного возраста в РФ в сезоне 2017/2018 гг. 4-хвалентной вакциной позволила бы существенно увеличить количество предотвращенных случаев заболевания и могла бы рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства. Снижение цены вакцины менее чем на 5% по сравнению с зарегистрированной ценой позволило бы полностью избежать при этом дополнительной нагрузки на бюджет.

Ключевые слова: *грипп, вакцинация, 4-валентная вакцина, эффективность затрат.*

ceed the prevented direct medical costs. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 1042.65-1093.7 thousand rubles/QALY in the analysis from the health care system perspective and 124.50-267.91 thousand rubles/QALY in the analysis from the societal perspective.

Conclusions. Vaccination against influenza of children of preschool age in the Russian Federation in a season of 2017/2018 with quadrivalent vaccine would allow to increase significantly the number of the prevented cases of disease and could be considered as economically highly effective intervention. Reduction of vaccine price less, than for 5% in comparison with the registered price would allow to avoid completely additional budget burden.

Key words: *influenza; vaccination; quadrivalent vaccine; cost-effectiveness.*

Введение

В соответствии с требованиями ВОЗ к трехвалентным препаратам вакцины против гриппа должны содержать антигены 3 подтипов вирусов гриппа (A/H1N1, A/H3N2 и B). Подтип вируса гриппа B при этом может быть представлен антигенами вируса линии Ямагата или Виктория. В Европе в последние годы нередко доминировал вирус B, отличный от вакцинного штамма [1]. По данным американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), частота диагностированных случаев гриппа, вызванных альтернативным штаммом B (не включенным в вакцину) за период с 2001/2002 по 2010/2011 (исключая пандемию сезона 2009/2010) составляла до 60% в образцах, собранных партнерскими лабораториями ВОЗ в разных регионах мира [2]. Таким образом, эффективность вакцинации, проводимой в эти сезоны, снижалась в отношении штамма B.

При этом частота случаев гриппа, вызванных вирусами гриппа штаммов B, выше среди детей и подростков и чаще сопровождается такими серьезными осложнениями, как миалгия, миозит и лейкопения. Так, за период 2004/2005—2010/2011 (исключая пандемию 2009/2010) количество летальных случаев у детей гриппа, вызванного штаммами B, достигало 44% от общего количества случаев смерти в данной группе пациентов.

В РФ зарегистрирована, помимо 3-валентных, 4-валентная вакцина российского производства, включающая антигены вирусов гриппа B обеих линий (Гриппол Квадривалент). Вакцина разрешена к применению с 18 лет, но в настоящее время проводятся клинические исследования эффективности и безопасности ее применения в детском возрасте. В США и в Европе квадривалентные инактивированные вакцины широко применяются для иммунизации детей, начиная с 6-месячного возраста [12, 13].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на вакцинацию 4-валентной противогриппозной вакциной по сравнению с 3-валентной вакциной детей дошкольного возраста на основе эпидемиологических данных по РФ за сезон 2017/2018 гг. в связи с более высокой частотой случаев гриппа B в детском возрасте

Материалы и методы

За период эпидемии, определенный для страны в целом в 12 недель (с 6-й по 17-ю неделю 2018 г.), гриппом и ОРВИ переболело 10,4% всего населения, в том числе 51,1% детей в возрасте до 3 лет и 56,2% детей в возрасте 3—6 лет.

Что касается структуры возбудителей, на долю гриппа A в Европе в сезоне 2017/2018 гг. пришлось 52%, из них 59% — A(H1N1)pdm09, 41% — A(H3N2). Доля вируса гриппа B — 48%. При этом 97% вирусов гриппа B относились к линии Ямагата, тогда как антигены вируса гриппа B линии Виктория, вошедшие в состав 3-валентной вакцины, составили только 3% [3].

В РФ на долю гриппа A(H1N1)pdm09 пришлось 39,3%, на долю гриппа A(H3N2) — 29,6%, а на долю гриппа B — 31,1%. Вирусы гриппа B Ямагатской разновидности составили 98,5%, на Викторианскую линию пришлось около 1,5%.

При этом в период эпидемического сезона доля гриппа составила 20,7% от всех случаев ОРВИ и гриппа.

Эффективность 3-валентной вакцины у детей рассчитывалась на основе опубликованных европейских данных [4] с учетом структуры возбудителей в РФ. Расчетная эффективность 3-валентной вакцины у детей дошкольного возраста составила при этом 54,4%. С учетом допущения, что протективный эффект вакцины в отношении гриппа В, не совпадающего с вакцинным штаммом, снижается на 30% [5, 6], расчетная эффективность 4-валентной вакцины — 63,7%.

Частота госпитализации пациентов с диагнозом «ОРВИ и грипп» составила в популяции в целом 2,6%, в том числе у детей в возрасте 0—2 лет — 5,4%, в возрасте 3—6 лет — 2,1%.

В соответствии с российскими эпидемиологическими данными предполагали, что у 54,6% госпитализированных пациентов развиваются осложнения, наиболее частым из которых (88,9%) является пневмония [7].

Что касается летальности, всего за отчетный период поступили сообщения о 2 летальных исходах от ПЦР-подтвержденного гриппа у детей дошкольного возраста.

Охват детей вакцинацией в анализируемом сезоне составил 58,18% [8].

Анализ проводили с позиции общества в целом и с позиции системы здравоохранения. Горизонт исследования — 1 год. При анализе оценивали дополнительные затраты при вакцинации 3- и 4-валентной вакциной на 1 предотвращенный случай заболевания гриппом и на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year — QALY).

Снижение продолжительности жизни с учетом качества в случае заболевания гриппом составило при расчете 0,0078 QALY, при заболевании пневмонией — 0,01041 QALY [9].

Заболеваемость гриппом без вакцинации рассчитывали по формуле [10]:

ЧЗГБВ = ЧЗГ3ВВ/(1-(ОВ*ЭВ3ВВ)), где

ЧЗГБВ — частота заболевания гриппом без вакцинации,

ЧЗГ3ВВ — частота заболевания гриппом при вакцинации 3-валентной вакциной,

ОВ — охват вакцинацией,

ЭВ3ВВ — эффективность 3-валентной вакцины.

Заболеваемость гриппом при вакцинации 4-валентной вакциной рассчитывали по формуле [10]:

ЧЗГ4ВВ = ЧЗГБВ*(1-(ОВ*ЭВ4ВВ)), где

ЧЗГ4ВВ — частота заболевания гриппом при вакцинации 4-валентной вакциной,

ЧЗГБВ — частота заболевания гриппом без вакцинации,

ОВ — охват вакцинацией,

ЭВ4ВВ — эффективность 4-валентной вакцины.

При расчете учитывали только снижение заболеваемости в вакцинированной популяции.

Затраты на терапию госпитализированных пациентов рассчитывались на основе тарифов ОМС по г. Санкт-Петербургу на 2018 г. (грипп — 32 372,2 руб., госпитализация на 7 дней; пневмония — 94 519,8 руб. и 97 582,8 руб. у детей в возрасте 3 лет и старше и детей до 3 лет соответственно, госпитализация на 18 и 28 дней соответственно) [11].

Затраты на терапию гриппа при оказании амбулаторно-поликлинической помощи рассчитывались с учетом спектра применяемых противовирусных препаратов, выявленных в фармакоэпидемиологическом российском исследовании [7].

Затраты на препараты, входящие в перечень ЖНВЛП, соответствовали зарегистрированной цене с учетом НДС и 10% торговой надбавки, а для остальных препаратов — средневзвешенной оптовой цене по г. Санкт-Петербургу на сентябрь 2018 г.

Непрямые затраты рассчитывались с учетом средней заработной платы по РФ за август 2018 г. — 41 364 руб./мес. и средней занятости в трудоспособном возрасте, равной 65,8% (www.gks.ru).

Средний объем затрат, обусловленных случаем заболевания гриппом с учетом осложнений, составил при расчете у детей до 3 лет 14,564 тыс. руб. (прямые медицинские затраты — 7,181 тыс. руб., непрямые затраты — 7,383 тыс. руб.), у детей от 3 до 7 лет — 11,884 тыс. руб. (прямые медицинские затраты 5,418 тыс. руб., непрямые затраты — 6,466 тыс. руб.),

Стоимость 3-валентной вакцины соответствовала при расчете зарегистрированной цене Гриппол Плюс с учетом НДС (188,56 руб.), 4-валентной вакцины — зарегистрированной цене Гриппол Квадривалент с учетом НДС (409,89 руб.).

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что применение вместо 3-валентной 4-валентной вакцины у детей дошкольного возраста позволило бы в эпидсезоне 2017/2018 гг. увеличить количество предотвращенных случаев гриппа на 17,1% (табл. 1).

Результаты оценки эффективности инкрементных (дополнительных) затрат на 4-валентную вакцину по сравнению с 3-валентной представлены в таблице 2.

Из таблице 2 видно, что предотвращенные непрямые затраты при вакцинации против гриппа (т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности родителей вследствие за-

Таблица 1

Количество предотвращенных случаев заболевания гриппом при вакцинации 3- и 4-валентной вакциной (в расчете на 100 тыс. населения каждой возрастной категории с учетом охвата вакцинацией)

Возраст	Количество случаев заболевания гриппом без вакцинации	Количество предотвращенных случаев заболевания гриппом		
		3-валентная вакцина	4-валентная вакцина	Различие
Дети от 6 мес. до 3 лет	15476	4898	5735	837
Дети от 3 до 7 лет	17020	5387	6308	921

Таблица 2

Эффективность затрат на вакцинопрофилактику гриппа с применением 4-валентной вакцины у детей дошкольного возраста (по итогам эпидсезона 2017/2018 гг. с учетом достигнутого охвата вакцинацией)

Возраст	Дополнительные затраты на вакцинацию 4-валентной вакциной, млн руб./100 тыс. чел	Предотвращенные при вакцинации 4-валентной вакциной по сравнению с 3-валентной, млн руб./100 тыс. чел.			Дополнительные затраты при замене 3-валентной вакцины 4-валентной, млн руб./100 тыс. чел.			Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительно предотвращенный случай заболевания гриппом		Дополнительное количество лет жизни с учетом качества при замене 3-валентной вакцины 4-валентной, QALY/100 тыс. чел.	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	
		Прямые медицинские	Непрямые	Общие	Прямые медицинские	Непрямые	Общие	С позиции системы здравоохранения	С позиции общества в целом		С позиции системы здравоохранения	С позиции общества в целом
Дети от 6 мес. до 3 лет	12,877	6,010	6,180	12,190	6,867	-6,180	0,687	8,20	0,82	6,5861	1042,65	124,50
Дети от 3 до 7 лет	12,877	4,990	5,955	10,945	7,887	-5,955	1,932	8,56	2,10	7,2113	1093,7	267,91

болевания ребенка гриппом) превышают предотвращенные прямые медицинские затраты (т.е. затраты на терапию гриппа и его осложнений). При этом 85,0—94,7% дополнительных затрат, обусловленных заменой 3-валентной вакцины 4-валентной, вернутся в бюджет вследствие снижения заболеваемости гриппом.

Инкрементные затраты в расчете на предотвращенный случай заболевания гриппом варьируют при анализе с учетом социальной перспективы (т.е. при учете как прямых, так и непрямых затрат) в пределах 0,82—2,10 тыс. руб.

Инкрементные затраты на 1 дополнительный QALY составляют при этом 1042,65-1093,7 тыс. руб. при анализе с позиции системы здравоохранения и 124,50—267,91 тыс. руб. при анализе с позиции общества в целом. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 дополнительный год качественной жизни (quality-adjusted life year — QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, и как экономически высокоэффективное, если эти затраты не превышают величины ВВП на душу населения.

В РФ, по данным Росстата за 2017 г., величина ВВП на душу населения составила около 627 тыс. руб. Таким образом, если бы дети дошкольного возраста в РФ были вакцинированы 4-валентной, а не 3-валентной вакциной, замена вакцины в данной возрастной категории могла бы рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство.

Более того, если бы цена вакцины была снижена на 4,4%, т.е. составила бы 391,90 руб. за дозу с учетом НДС, вакцинация детей дошкольного возраста вообще не повлекла бы за собой увеличения нагрузки на бюджет.

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений, одним из которых является то, что при расчете учитывалось только снижение заболеваемости в вакцинированной популяции и

не учитывался популяционный эффект, т.е. снижение заболеваемости в невакцинированной популяции. Кроме того, эффективность вакцинации в отношении гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B рассчитывалась на основе европейских данных за эпидсезон 2017/2018 гг. Еще одним ограничением является то, что использованные при расчете данные по влиянию заболевания гриппом и пневмонией на качество жизни были получены во взрослой популяции европейских пациентов.

Заключение

Вакцинация против гриппа детей дошкольного возраста в РФ в сезоне 2017/2018 гг. 4-валентной вакциной позволила бы увеличить количество предотвращенных случаев заболевания и могла бы рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства. Снижение цены вакцины менее чем на 5% по сравнению с зарегистрированной ценой позволило бы полностью избежать при этом дополнительной нагрузки на бюджет.

Литература

1. Christopher S. et al. Rationale for quadrivalent influenza vaccine //Human vaccines and immunotherapeutics 2012; 8:1, 81–88.

2. Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza //Vaccine 2010; 28S; D45-D53.

3. Adlhoch C., Snacken R., Melidou A., et al., the European Influenza Surveillance Network. Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively // Euro Surveill. 2018; 23(13): pii=18-00146. https://doi.org/10.2807/1560-7917.

4. Rondy M., Kissling E., Emborg H.-D., Gherasim A., et al., I-MOVE/I-MOVE+ group. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies // EuroSurveill. 2018; 23(9): pii=18-00086. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086

5. Centers for Disease Control and Prevention: Updated adjusted estimates of 2012–2013 seasonal influenza vaccine effectiveness in the United States. Assessed on 30 April 2014. [http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun13.pdf]

6. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials // Vaccine 2012; 31: 49–57.

7. Кинев, М.Ю. Фармакоэпидемиологический анализ лечения гриппа и его осложнений в условиях стационара / М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Мельникова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. — 2013. — № 18 (161). — Выпуск 23. — С. 169–175.

8. 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.

9. Capri S., Barbieri M., de Waure Ch., Boccalini S., Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population // Human Vaccines& Immunotherapeutics 2018, vol. 14, №6, 1331–1341. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438792

10. You, J.H., Ming, W. & Chan, P.K. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong // BMC Infect Dis 2014; 14: 618. doi:10.1186/s12879-014-0618-9.

11. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2018 г. (www.spboms.ru)

12. https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm

13. https://www.medicines.org.uk/emc/product/666/smpc

References

1. Christopher S. et al. Rationale for quadrivalent influenza vaccine //Human vaccines and immunotherapeutics 2012; 8:1, 81–88.

2. Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza //Vaccine 2010; 28S; D45-D53.

3. Adlhoch S., Snacken R., Melidou A., et al., the European Influenza Surveillance Network. Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively // Euro Surveill. 2018; 23(13): pii=18-00146. https://doi.org/10.2807/1560-7917.

4. Rondy M., Kissling E., Emborg H.-D., Gherasim A., et al., I-MOVE/I-MOVE+ group. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies // EuroSurveill. 2018; 23(9): pii=18-00086. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086

5. Centers for Disease Control and Prevention: Updated adjusted estimates of 2012–2013 seasonal influenza vaccine effectiveness in the United States. Assessed on 30 April 2014. [http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun13.pdf]

6. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials // Vaccine 2012; 31: 49–57.

7. Kinev M.YU., Petrov A.YU., Mel'nikova O.A. Farmakoehpidemiologicheskij analiz lecheniya grippa i ego oslozhnenij v usloviyah stacionara // Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya. 2013. № 18 (161). Vypusk 23. S. 169-175.

8. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad. – M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2018. – 268 s.

9. Capri S., Barbieri M., de Waure Ch., Boccalini S., Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population // Human Vaccines& Immunotherapeutics 2018, vol. 14, №6, 1331–1341. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438792

10. You, J.H., Ming, W. & Chan, P.K. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong // BMC Infect Dis 2014; 14: 618. doi:10.1186/s12879-014-0618-9.

11. Prilozheniya k General'nomu tarifnomu soglasheniyu po tarifam na medicinskuyu pomoshch' (medicin¬skie uslugi) i usloviyam oplaty medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj v ramkah dejstvuyushchej Territori¬al'noj programmy obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya grazhdan Rossijskoj Federacii v Sankt-Peterburge na 2018 g. (www.spboms.ru)

12. https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm

13. https://www.medicines.org.uk/emc/product/666/smpc

Авторский коллектив:

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

Даниленко Дарья Михайловна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-25, e-mail: daria.danilenko@influenza.spb.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-38, e-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru

Карпова Людмила Серафимовна — заведующая лабораторией эпидемиологии гриппа и ОРЗ Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8 (812)499-15- 33, e-mail: epidlab@influenza.spb.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: +7-905-213-53-23, e-mail kharit-s@mail.ru

Микитенко Елизавета Васильевна — ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail mikitenko.el@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Колбин Алексей Сергеевич — заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-66-85, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Коновалова Любовь Николаевна — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail: stepanova-work@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-98-103

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА С СЕПСИСОМ, ВЫЗВАННЫМ *SERRATIA PROTEAMACULANS*

Х.С. Хаертынов [1], В.А. Анохин [1], С.А. Любин [2], А.Х. Хаертынова [1]
[1]*Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия*
[2]*Городская детская больница № 1, Казань, Россия*

Hemophagosytic syndrome in a child with sepsis caused by Serratia proteamaculans

Kh.S Khaertynov.[1], V.A. Anokhin [1], S.A. Lubin[2], A.Kh. Khaertynova[1]
[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[2]City Children's Clinical Hospital № 1, Kazan, Russia

Резюме

Представлен клинический случай развития вторичного гемафагоцитарного синдрома на фоне сепсиса, вызванного Serratia proteamaculans, у ребенка месячного возраста, завершившийся выздоровлением. Гемафагоцитарный синдром у ребенка развился на 32-й день жизни и сопровождался лихорадкой, гепатолиенальным синдромом, анемией, тромбоцитопенией, повышением в крови уровня триглицеридов и ферритина. Из крови ребенка была выделена Serratia proteamaculans, которая оказалась устойчивой к аминопенициллинам (в том числе защищенным), цефалоспоринам 1—4 поколений, аминогликозидам и чувствительной к ципрофлоксацину и умеренно чувствительна к имипенему и меропенему. Продолжительность лихорадки у ребенка составила 7 дней, тромбоцитопении, гиперферферритенемии и гипертриглицеридемии — 28 дней. При этом нормализация показателей ферритина, триглицеридов и тромбоцитов совпала с купированием бактериемии и высоких значений С-реактивного белка крови. Продолжительность бактериемии составила 3 недели: выделение Serratia proteamaculans из крови происходило трехкратно. Повышенный уровень С-реактивного белка в крови отмечался в течение 30 дней. Сниженные показатели гемоглобина и эритроцитов отмечались в течение 8 недель. Положительная динамика гемафагоцитарного синдрома произошла в результате проведения только комплекса мероприятий, направленных на терапию сепсиса — антибактериальной терапии имипенемом в сочетании с ципрофлоксацином, назначенной решением врачебной комиссии на основании результатов чувствительности Serratia proteamaculans к антибиотикам, внутривенного введения иммуноглобулина, инфузионной терапии. Глюкокортикостероиды и цитостатики (этопозид, циклоспорин А) в данном случае не использовались.

Ключевые слова: *сепсис, Serratia proteamaculans, гемофагоцитарный синдром.*

Absrtact

A clinical case of development of secondary hemophagocytic syndrome is presented on the background of sepsis caused by Serratia proteamaculans, in a child of monthly age, culminating in recovery. Hemophagocytic syndrome in the child developed on the 32nd day of life and was accompanied by fever, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, elevated blood levels of triglycerides and ferritin. Blood culture was positive for Serratia proteamaculans. Isolate of Serratia proteamaculans was resistant to aminopenicillins (including protected ones), 1—4 generations of cephalosporins and aminoglycosides but sensitive to ciprofloxacin and moderately sensitive to imipenem and meropenem. The duration of fever in the child was seven days, thrombocytopenia, hyperfertritinemia and hypertriglyceridemia — 28 days. The normalization of the indices of ferritin, triglycerides and platelets coincided with the reduction of bacteremia and high values of the C-reactive protein. The duration of bacteremia was three weeks: the isolation of Serratia proteamaculans from the blood occurred three times. Elevated levels of C-reactive protein in the blood were noted for 30 days. Reduced hemoglobin and red blood cells counts were noted for eight weeks. Positive dynamics of the hemophagocytic syndrome occurred as a result of measures aimed at treating sepsis — antibiotic therapy with imipenem in combination with ciprofloxacin, appointed by the decision of the medical commission on the basis of the sensitivity of Serratia proteamaculans to antibiotics, intravenous immunoglobulin, and infusion therapy. Glucocorticosteroids and cytotoxic agents (etoposide, cyclosporin A) have not been used in this case.

Key words: *sepsis, Serratia proteamaculans, hemophagocytic syndrome.*

Введение

Реакция клеток врожденного иммунитета (моноцитов, дендритных клеток, макрофагов) имеет решающее значение в реализации всего комплекса защиты новорожденных детей при сепсисе, поскольку адаптивные иммунные реакции в этом возрасте еще не сформированы [1, 2]. Активность клеток врожденного иммунитета нередко протекает на фоне массивного выброса провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1β, 6, 8 (ИЛ-

1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [2]. Развившийся при этом так называемый «цитокиновый шторм» ассоциируют с септическим шоком и полиорганной недостаточностью (ПОН) [3].

Этот же природный феномен, имеющий в своей основе неконтролируемую активацию макрофагов, приводит и к развитию гемафагоцитарного синдрома (ГФС). В основе ГФС — нарушение функции цитотоксичных Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток [4, 5], не способных реализовать высокоспецифичные реакции адаптивного иммунитета. Своего рода компенсацией этого явления и служит системная реакция врожденного иммунитета, приводящая к активному поглощению (фагоцитозу) не только патологически измененных клеток, но и собственных клеток крови. Результат этих процессов вполне очевиден: тяжелые гематологические расстройства на фоне системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности (ПОН) [4, 5].

Триггерами этого неконтролируемого процесса могут стать как инфекционные факторы (вирусы, бактерии, простейшие и грибы), так и неинфекционные (злокачественные новообразования, аутоиммунные процессы) [4, 5]. Неспецифичность начальных клинических проявлений ГФС лежит в основе диагностических ошибок и неэффективности традиционной терапии основного заболевания. Морфологическим признаком ГФС является диффузная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация органов и тканей с признаками гемофагоцитоза, выявляемая в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, лимфоузлах, в костном мозге и центральной нервной системе (ЦНС) [4, 5]. Диагноз ГФС может быть установлен или заподозрен при наличии 5 из 8 признаков: лихорадка; спленомегалия; цитопения не менее чем в 2 линиях периферической крови; уровень гемоглобина ниже 90 г/л (для детей периода новорожденности — менее 100 г/л), тромбоцитопения (менее 100×10^9/л), нейтропения (менее 1×10^9/л); гипертриглицеридемия (более 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л); повышение уровня ферритина сыворотки крови выше 500 мкг/л; уровень sCD25 более 2400 ЕД/л; низкая активность NK-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах [6, 7]. Клиническая значимость ГФС определяется и тяжестью развивающихся проявлений, и высокой летальностью [8—7].

У новорожденных клиника ГФС может иметь существенные отличия в сравнении со взрослыми и детьми старшего возраста [4]. Лихорадка в этой возрастной группе обычно отсутствует. Гипертриглицеридемия, часто наблюдаемая у взрослых, у новорожденных регистрируется только в 14% случаев, что объясняется возрастными различиями в липидном обмене [9]. В то же время наличие в клинике болезни коагулопатии, гепатомегалии и цитопении должно насторожить в плане возможного развития ГФС [10]. Перечисленные проявления в той или иной комбинации могут регистрироваться в клинике многих инфекционных заболеваний. Это нужно признать. По сути, это и создает трудности дифференциальной диагностики [5, 11].

При всей неспецифичности ГФС чаще всего мы регистрируем его при вирусных инфекциях. Однако в данном наблюдении мы приводим описание случая развития ГФС на фоне сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*, у ребенка месячного возраста.

Клинический случай

Ребенок П., поступил в отделение реанимации новорожденных (ОРН) городской детской больницы № 1 г. Казани на 4-й день жизни из роддома с клинико-лабораторными проявлениями раннего неонатального сепсиса (РНС) и очагами инфекции в легких (пневмония) и ЦНС (менингит). Ребенок родился от второй беременности, первых родов на сроке 39 недель с массой тела 3100 г, 2 балла по шкале Апгар. На этапе нахождения в роддоме лечение включало проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфузионной и антибактериальной терапии (ампициллин/сульбактам, амикацин).

При госпитализации в детскую больницу ребенок заторможен, отмечалась диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, акроцианоз кожных покровов, менингеальные знаки были отрицательными, большой родничок определялся на уровне костей черепа. Дыхание аппаратное (ИВЛ), проводилось по всем полям, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений составила на момент поступления 160 в мин. Живот не вздут, печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена. В общем анализе крови (ОАК) в день госпитализации: эритроцитов — $4{,}2\times10^{12}$/л, гемоглобин — 138 г/л, лейкоцитов — 10×10^9/л, метамиелоцитов — 1%, палочкоядерных — 12%, сегментоядерных — 41%, эозинофилов — 0%, моноцитов — 6%, лимфоцитов — 40%, тромбоцитов — 228×10^9/л. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови составил 9,6 мг/дл. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 47,8 ммоль/л, прямой билирубин — 23 ммоль/л, АЛТ — 13 ЕД/л, АСТ — 23 ЕД/л, общий белок — 43,5 г/л, глюкоза — 2,6 ммоль/л, мочевина — 12,8 ммоль/л, креатинин — 49 мкмоль/л. Проведена рентгенография органов грудной клетки, на которой выявлено снижение пневматизации легочной ткани в средней доле правого легкого. Была проведена люмбальная пункция: ликвор вытекал мутный,

количество клеток составило 154/мм^3, из них нейтрофилов — 81%, лимфоцитов — 19%, уровень белка — 1,6 г/л, глюкоза — 1,4 ммоль/л. Бактериологическое исследование ликвора и крови роста микрофлоры не выявило. По данным нейросонографии определялась отечность мозговой ткани. Терапия на данном этапе заболевания включала антибиотикотерапию (ампициллин/сульбактам в сочетании с амикацином в течение 5 дней, затем ванкомицин в течение 8 дней), инфузионную терапию, ИВЛ, внутривенное введение IgM-обогащенного иммуноглобулина. Через 10 дней терапии количество клеток в ликворе нормализовалось и составило 10/мм^3. Повторная рентгенография органов дыхания, проведенная через 2 недели после госпитализации, выявила отсутствие инфильтративных изменений в легочной ткани и равномерную пневматизацию. Уровень СРБ в крови снизился до неопределяемых значений, однако в общем анализе крови сохранялись воспалительные изменения в виде нейтрофильного сдвига лейкоформулы влево. Поэтому антибактериальная терапия была продолжена цефтазидимом.

На 28-й день госпитализации (32-й день жизни) произошло повышение температуры тела до 38°С, которая в последующем сохранялась на фебрильных цифрах в течение 7 дней. Появилась выраженная иктеричность кожных покровов, на коже лица, туловища и конечностей появилась петехиальная сыпь, развился гепатолиенальный синдром: печень выступала на 6 см, селезенка — на 4 см из-под края реберной дуги. Моча приобрела темный цвет, а кал стал ахоличен. В анализе крови отмечено нарастание воспалительного процесса с развитием анемии и тромбоцитопении. Указанные изменения в крови сохранялись в течение 28 дней (табл. 1).

Уровень СРБ повысился до 9,6 мг/дл. В биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение уровня общего билирубина до 165 ммоль/л, прямого — до 133 ммоль/л, активность АЛТ составила 16 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л, уровень фибриногена — 2,4 г/л, протромбиновое время — 13 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 53,8 с, МНО — 1,1. Исследования функциональных проб печени в динамике заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике заболевания

Показатели	Дни госпитализации						
	1-й	11-й	28-й	45-й	56-й	60-й	75-й
Эритроциты, ×10^{12}/л	4,2	2,9	2,9	3,1	2,9	2,9	3,0
Гемоглобин, г/л	138	104	9,2	85	79	81	90
Лейкоциты, ×10^9/л	10	15,4	21,9	5,1	10,5	13,9	13,1
Миелоциты,%	0	6	4	1	0	0	0
Метамиелоциты,%	1	10	6	3	0	0	0
Палочкоядерные,%	12	26	42	19	2	3	2
Сегментоядерные,%	41	22	19	38	52	64	72
Моноциты,%	6	20	2	11	10	8	0
Лимфоциты,%	40	24	23	28	35	24	18
Эозинофилы,%	0	2	4	0	2	1	8
Тромбоциты, ×10^9/л	228	169	9	8	79	216	345

Таблица 2

Показатели функциональных проб печени в динамике заболевания

Показатели	Дни госпитализации					
	1-й	23-й	30-й	45-й	63-й	75-й
Билирубин общий, мкмоль/л	47,8	10,3	165	532	119	90
Билирубин прямой, мкмоль/л	23	3,2	133	387	51	51
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	18	13	16	15	65	15
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	48	23	30	35	155	35
С-реактивный белок, мг/дл	9,6	0,6	9,6	4,6	0	0

Исследование крови на стерильность, взятой в связи с ухудшением состояния ребенка на 28-й день госпитализации, выявило рост *Serratia proteamaculans*, которая оказалась устойчивой к аминопенициллинам (в том числе защищенным), цефалоспоринам 1—4 поколений, аминогликозидам и чувствительной к ципрофлоксацину и умеренно чувствительна к имипенему и меропенему. Одновременно было проведено исследование ребенка на маркеры цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ): были выявлены только IgG-антитела к ЦМВ, IgM-антитела ЦМВ и ДНК ЦМВ обнаружены не были. В связи с развитием системной воспалительной реакции была проведена смена антибактериальной терапии: вместо цефтазидима был назначен меропенем, однако это не привело к заметному улучшению клинико-лабораторных показателей. В динамике заболевания отмечено нарастание уровня общего билирубина до 532 ммоль/л, прямого билирубина — до 387 ммоль/л, при этом активность трансаминаз оставалась в пределах нормальных значений: АЛТ — 15 ЕД/л, АСТ — 35 ЕД/л. В связи с предположением о развитии у ребенка ГФС было проведено определение в крови уровня триглицеридов и ферритина, значения которых оказались значительно повышены и составили 2,5 ммоль/л и 1410 мкг/л соответственно. При этом уровень сывороточного железа был в пределах нормы — 25,3 мкмоль/л. Анализ крови на иммунный статус выявил повышение процентного содержания CD3+лимфоцитов, хотя абсолютные значения этого показателя были в пределах нормы, и низкий уровень В-лимфоцитов (табл. 3).

Комбинированная антибактериальная терапия (имипинем в сочетании с ципрофлоксацином), назначенная решением врачебной комиссии детской больницы на основании результатов чувствительности *Serratia proteamaculans* к антибиотикам, сопровождалась улучшением клинико-лабораторных показателей, которое произошло на 28-й день от момента развития клинико-лабораторного комплекса ГФС. Уровень тромбоцитов в крови повысился до 79×10^9/л, а еще через 4 дня достиг 216×10^9/л. Одновременно с этим выявлено снижение выраженности воспалительных изменений в крови, нормализация уровня СРБ, уменьшение выраженности желтушного и гепатолиенального синдромов, произошла нормализация цвета мочи и кала. Продолжительность бактериемии составила 3 недели: выделение *Serratia proteamaculans* из крови происходило трехкратно. Повышенный уровень СРБ в крови отмечался в течение 30 дней. Сниженные показатели гемоглобина и эритроцитов отмечались в течение 8 недель. Лечение анемии осуществлялось введением эритроцитарной массы и эритропоэтина.

В связи с улучшением состояния ребенок для дальнейшего лечения из ОРН был переведен в отделение грудного возраста.

Обсуждение

ГФС — тяжелое жизнеугрожающее состояние, летальность при котором может достигать 95% [8], хотя описаны случаи спонтанной регрессии заболевания [12]. Манифестация ГФС в неонатальном периоде регистрируется достаточно редко [13, 14]. При этом клинические и лабораторные проявления синдрома у детей этой возрастной группы во многом схожи с таковыми при сепсисе [5, 11] и некоторых внутриутробных инфекциях, к примеру при врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Механизмы развития ГФС и сепсиса во многом схожи и ассоциированы с массивной активацией фагоцитов и последующим развитием

Таблица 3

Результаты анализа крови ребенка на иммунный статус

Показатели	Норма (дети до 1 года)*		Данные пациента	
	абс. число, $\times10^9$/л	%	абс. число, $\times10^9$/л	%
Лейкоциты	6,4—11,0		9,8	
Нейтрофилы	1,9—6,1	18—46	4,3	44
Лимфоциты	2,9—9,4	22—69	3,7	38
Т-лимфоциты (CD3+)	1,9—3,6	58—67	2,9	79
CD3+/CD4+лимфоциты	1,5—2,8	38—50	1,9	52
CD3+/CD8+лимфоциты	0,8—1,2	18—25	0,9	26
Тх/Тс		1,5—2,9	2	
NK-клетки (CD16+/56+)	0,3—0,7	8—17	0,59	16
CD3+HLA-DR+	0,03—3,4	1—38	0,18	5
В-лимфоциты (CD19+)	0,5—1,5	19—31	0,14	4

* Справочник по иммунотерапии. Ред. Симбирцев А.С., 2002.

гиперцитокинемии, причем при сепсис-индуцированном ГФС, помимо синтеза ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, в ответ на антигенную стимуляцию мы регистрируем рост в крови цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами, таких как интерферон-γ и интерлейкин-18, являющихся, в свою очередь, мощными активаторами макрофагов [15]. Важным патофизиологическим компонентом ГФС является уже упомянутое нарушение функции цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток, обеспечивающих элиминацию из организма инфицированных и поврежденных клеток [16]. При первичном ГФС в основе повреждения функции ЦТЛ и NK-клеток лежит генетически обусловленный дефект образования перфорина и гранзимов, обеспечивающих осмотический лизис клеточной мембраны клеток-мишеней [4]. Одновременное снижение активности процессов апоптоза лимфоцитов и макрофагов сопровождается инфильтрацией этими клетками различных органов, в том числе печени, селезенки и костного мозга [4, 5]. При вторичном (не связанном с генетическим дефектом) ГФС полный механизм нарушения функции ЦТЛ и NK-клеток неизвестен. В отличие от ГФС, для сепсиса характерно усиление апоптотических процессов с «опустошением» селезенки и других лимфоидных органов CD4+ и CD8+ лимфоцитами, наблюдающееся у умерших пациентов [17, 18, 19]. В приведенном нами клиническом случае ГФС развился у ребенка месячного возраста на фоне госпитального сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*. У ребенка было выявлено 5 основных признаков, характерных для ГФС: лихорадка, гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения, гипертриглицеридемия и гиперферритинемия. Гепатоспленомегалия, тромбоцитопения и желтуха, как известно, часто выявляются и при врожденной ЦМВИ. Проведенное у ребенка исследование крови на маркеры активной ЦМВИ не выявило ни ДНК вируса, ни IgM-антител, что позволило ее исключить. Продолжительность лихорадки у ребенка составила 7 дней, тромбоцитопении, гиперферритинемии и гипертриглицеридемии — 28 дней. При этом нормализация показателей ферритина, триглицеридов и тромбоцитов совпала с купированием бактериемии и высоких значений СРБ крови. Одновременно снизился уровень билирубина в 5 раз, уменьшилась выраженность гепатолиенального синдрома. Длительные изменения отмечались со стороны гемоглобина и эритроцитов, сниженные показатели которых отмечались в течение 8 недель. Следует отметить, что положительная динамика ГФС произошла только в результате проведения комплекса мероприятий, направленных на терапию сепсиса — антибактериальной терапии имипенемом в сочетании с ципрофлоксацином, внутривенного введения IgM-обогащенного иммуноглобулина, инфузионной терапии и респираторной поддержки (ИВЛ). Показательно, что глюкокортикостероиды и цитостатики (этопозид, циклоспорин А), рекомендуемые для лечения в основном первичного ГФС[6] в нашем случае не использовались.

Заключение

Представленное нами наблюдение — вторичный сепсис-индуцированный ГФС, что само по себе — достаточно редкое явление у детей периода новорожденности. Мы еще раз убедились, что клинико-лабораторные проявления ГФС и сепсиса во многом сходны, а потому развитие у нашего пациента цитопении, гепатоспленомегалии, желтухи, коагулопатии стало основанием для обследования на ГФС. По-видимому, истинная распространенность этого синдрома при сепсисе существенно выше, чем принято об этом думать. В этом плане интересно исследование Schaer D.J. и коллег, в котором авторы показали, что костный мозг и печень умерших от сепсиса пациентов были инфильтрированы CD163-макрофагами, положительными на гемоксигеназу-1 и ферритин [20], что, по сути дела, есть не что иное, как патологический гемофагоцитоз. Какая-то доля (и видимо, немалая) летальных исходов септических процессов связана с молниеносно протекающим (но не диагностированным) ГФС, формирующим хорошо известную в подобных ситуациях полиорганную недостаточность. В то же время классический бактериальный процесс всегда оставляет надежду на возможность положительного терапевтического воздействия. Ведь и в нашем случае эффект был получен только корректным (!) использованием антибиотиков (без применения глюкокортикоидов и цитостатиков).

Литература

1. Shah, B.A. Neonatal sepsis: an old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // Virulence. — 2014. —Vol. 5, N1. — P. 170-178.

2. Cuenca, A.G. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection / A.G. Cuenca, J.L. Wynn, L.L. Moldawer // Am J Perinatol. — 2013. — Vol.30, N2. — P. 105-112.

3. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // The New England journal of medicine. — 2003. — Vol.348, N2. — P. 138-150.

4. Rosado, F.G.N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An update on diagnosis and pathogenesis / F.G.N. Rosado, A.S. Kim // Am J ClinPathol. — 2013. — Vol.139. — P. 713-727.

5. Castillo, L. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation / L. Castillo, J. Carcillo // Pediatr Crit Care Med. — 2009. — Vol.10, N.3. — P. 387-392.

6. Henter, J.I.: HLH2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, A. Horne, M. Arico, et al // Pediatr Blood Cancer. — 2007. — Vol.48, N2. — P.124 —131.

7. Esteban Y.M. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / Y.M. Esteban, J.L.O. de Jong, M.S. Tesher // Pediatric Annals. — 2017. — Vol.46, N.8. — P. 309-313.

8. Henter J.I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society / J.I. Henter, G. Elinder, A. Ost // Semin Oncol. — 1991. — Vol.18, N.1. — P. 29-33.

9. Suzuki N. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan / N. Suzuki, A. Morimoto, S. Ohga, et al. // J Pediatr. — 2009. — Vol.155, N.2. — P. 235-238.

10. Freeman H.R. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis / H.R. Freeman, A.V. Ramanan // Arch Dis Child. — 2011. — Vol.96, N.7. — P. 688-693.

11. Machowicz R. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis / R. Machowicz, G. Janka, W. Wiktor-Jedrzejczak //Critical Reviews in Oncology/Hematology. —2017. — Vol.114. — P. 1—12.

12. Larroche C. Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome associated with acute parvovirus B19 infection and concomitant Epstein-Barr virus reactivation in an otherwise healthy adult / C. Larroche, C. Scieux, P. Honderlick, et al.// Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. —2002. — Vol.21, N.10. — P. 739-742.

13. Arico M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society / M. Arico, G. Janka, A. Fischer, et al. // Leukemia. — 1996. — Vol.10, N2. — P.197-203.

14. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis / G.E. Janka // Eur J Pediatr. — 1983. — Vol.140, N.3. — P.221-230

15. Larroche C. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS) / C. Larroche, L. Mouthon // Autoimmun Rev. — 2004. — Vol.3, N.2. — P. 69-75.

16. Voskoboinik I. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis / I. Voskoboinik, M.J. Smyth, J.A. Trapani // Nat Rev Immunol Cell Biol. — 2006. — Vol.6, N.12. — P. 940-952

17. Felmet K.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure / K.A. Felmet, M.W. Hall, R.S. Clark, et al.. // J Immunol. — 2005. — Vol.174, N.6. — P. 3765—3772.

18. Hotchkiss R.S. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R.S. Hotchkiss, P.E. Swanson, B.D. Freeman, et al. // Crit Care Med. — 1999. —Vol.27, N.7. — P.1230—1251.

19. Toti P. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis / P. Toti, C. De Felice, R. Occhini, et al. //Am J ClinPathol. — 2004. — Vol.122, N.5. — P. 765—771.

20. Schaer D.J. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartement of hemeoxygenase expression in sepsis / D.J. Schaer, C.A. Schaer, G. Schoedon, et al. // Eur J Hematol. — 2006. — Vol.77, N.5. — P. 432-36.

Авторский коллектив:

Хаертынов Халит Саубанович — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(843)555-04-95, +7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Любин Сергей Анатольевич — заведующий отделением реанимации новорожденных Городской детской больницы №1; тел.: 8(843)562-24-33, +7-903-341-87-20, e-mail: lubins65@mail.ru

Хаертынова Асия Халитовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-909-308-12-51, e-mail: Asiyakhaertynova@gmail.com

DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-104-112

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНЫХ ДИАРЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)?

М.К. Бехтерева[1,2], Ю.В. Лобзин[1], М.Я. Иоффе[1,2], И.В. Раздьяконова [1], И.В. Лазарева [1], К.Д. Ермоленко [1]

[1]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Is there a problem of etiotropic therapy of invasive diarrhea (clinical case)?

M.K. Bekhtereva[1,2], Yu.V. Lobzin[1], M.Ya. Ioffe[1,2], I.V. Razdyakonova[1], I.V. Lazareva[1], K.D. Ermolenko[1]
[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg pediatric medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфекционные диареи являются актуальной проблемой детского возраста. Несмотря на преобладание в структуре острых кишечных инфекций у детей вирусных гастроэнтеритов, дизентерия сохраняет свою актуальность вследствие развития тяжелых форм болезни и серьезных осложнений. Выбор антимикробных препаратов для этиотропной терапии бактериальных диарей в детском возрасте с учетом действующих международных и российских рекомендаций является сложным и неоднозначным. Эффективность многих современных антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения шигеллеза и других инфекционных диарей, снижается из-за высокой распространенности полирезистентных штаммов.

Известно, что до настоящего времени при инфекционных диареях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3—4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном бактериовыделении возбудителей ОКИ, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия. Несмотря на наличие современных диагностических тест-систем, антибиотикоасоциированные диареи часто поздно диагностируются, что приводит к развитию тяжелых форм болезни или осложнений. Отрицательный тест на токсины C. difficile не позволяет полностью исключить антибиотикоассоциированный характер диареи. В качестве примера в статье приведен клинический случай дизентерии Флекснера у ребенка, вызванный штаммом со множественной антибиотикорезистентностью и приведший к развитию антибиотикоассоциированного колита и динамической кишечной непроходимости. Следовательно, при выборе антимикробного средства для лечения кишечной инфекции необходимо учитывать региональные особенности циркулирующих штаммов возбудителя.

Ключевые слова*: острые кишечные инфекции, дизентерия, антиботикоассоциированные диареи, дети, лечение.*

Abstract

Infectious diarrheas are a current problem of children's age. Despite prevalence in structure of acute intestinal infections at children of a viral gastroenteritis dysentery keeps the relevance owing to development of severe forms of a disease and serious complications. The choice of drug for etiotropic treatment of bacterial diarrheas at children's age taking into account the existing international and Russian recommendations is difficult and ambiguous. The efficiency of many modern antibacterial drugs which are traditionally used for treatment of a shigellosis and others infectious diarrheas decreases because of high prevalence of polyresistant strains.

It is known that so far, at infectious diarrheas unreasonably long antibacterial therapy with change of 3—4 medicines is carried out, repeated courses of germicides at a reconvalescents bacterioexcretion of activators of infectious diarrheas are widely appointed, unfairly short antimicrobial therapy takes place less often. Despite existence modern diagnostic the test of systems antibiotic-associated diarrheas are often late diagnosed that lead to development of severe forms of a disease or complications. The negative C. difficile toxins test does not allow to exclude the antibiotic-associated nature of diarrhea completely. The clinical case of dysentery of Fleksneri at the child caused by a strain with a multiple antimicrobial resistance and which led to development of antibiotic-associated colitis and dynamic intestinal impassability is given as an example in article. Therefore, when choosing antimicrobial drug means for treatment of infectious diarrheas it is necessary to consider regional features of the circulating activator strains.

Key words*: acute intestinal infections, dysentery, antibiotic-associated diarrheas, children, treatment.*

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой здравоохранения. Уровень заболеваемости ОКИ у детей в 2,5—3 раза выше, чем у взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2008), ежегодно в мире регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [1—3].

В 2017 г. по сравнению с 2016 г. отмечено снижение заболеваемости по 29 формам инфекционных и 11 формам паразитарных болезней (в 2016 г. — снижение по 38 и 11 соответственно). Наиболее существенное снижение отмечено по следующим инфекционным нозологиям: бактериальная дизентерия — на 31,2%, ОКИ, вызванные *Yersinia enterocolitica* — на 31,3%; сальмонеллезы — на 15,4%; псевдотуберкулез — на 19,1%. Наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости норовирусной инфекцией — на 36,6%, энтеровирусной инфекцией — в 1,7 раза [4]. Сохраняется тенденция к снижению заболеваемости бактериальной дизентерией, в 2017 г. показатель составил 4,54 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем значении за 10 лет — 11,59. В предыдущие годы в этиологической структуре заболеваемости сохранялся равный вклад *S. sonnei* и *S. flexneri*, в 2017 г. преобладали случаи, вызванные *S. flexneri,* — более 70%. Доля случаев бактериологически подтвержденной дизентерии в целом по стране составила в 2016 г. 91% [4, 5].

Известно, что у детей 70% кишечных инфекций вызывается диареегенными вирусами (ротавирусами серогруппы А, норовирусами II и I генотипов, аденовирусами серогруппы F, астровирусами) [1, 3]. Однако бактериальные кишечные инфекции, в том числе шигеллез, не теряют своей актуальности. На фоне тенденции к снижению заболеваемости в мире ежегодно регистрируется от 100 до 200 миллионов случаев шигеллеза, более миллиона заболевших умирает [6]. При этом истинное число случаев дизентерии почти в 10 раз превышает регистрируемую заболеваемость даже в экономически развитых странах [7].

В РФ тревожной тенденцией последних лет являются многочисленные случаи выявления отдельных клональных типов *S. sonnei*, изолируемых от пострадавших в очагах групповой заболеваемости с доказанным превалированием водного фактора передачи патогенов. Эти наблюдения позволяют более широко оценивать эпидемический потенциал данного патогена [5].

Изменение свойств шигелл отражается не только на течении эпидемического процесса, но и на клинических проявлениях инфекции. Современной особенностью течения шигеллеза является значительная частота атипичных вариантов, трудных в диагностике, склонных к затяжному течению [8, 9]. Наблюдаемый патоморфоз шигеллезов связан с рядом факторов, к которым относятся изменение ферментативных свойств, а также чувствительности возбудителей к широко применяемым этиотропным средствам [10].

Бактериальная дизентерия относится к тем нозологическим формам ОКИ, при которых назначение антимикробных средств является обязательным [1, 3].

Самым серьезным недостатком широкого использования антибактериальных препаратов при лечении инфекционных диарей является быстрое развитие представителями семейства *Enterobacteriaceae* резистентности к антимикробным препаратам [11]. Так, отечественными авторами зафиксирован неуклонный рост числа штаммов *Salmonella enteritidis,* устойчивых к большинству стартовых антимикробных препаратов. Например, к налидиксовой кислоте в настоящее время резистентно до 60% циркулирующих штаммов сальмонелл [12]. Все чаще выявляются штаммы кампилобактерий, обладающие широкой антибиотикорезистентностью, в том числе к макролидам и фторхинолонам [12, 16]. Параллельно с ростом антибиотикорезистентности отмечено снижение клинической эффективности стартовой антибактериальной терапии при назначении налидиксовой кислоты, она уменьшилась к 2009 г. по сравнению с 2000—2005 гг. с 61% до 48,3%, а при использовании амикацина — с 53,9% до 31,7% [12, 13].

Кроме того, применение противомикробных препаратов нередко обусловливает развитие аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, а также назначение антибиотиков может привести к развитию не только идиопатической антибиотикоассоциированой диареи, но и тяжелых антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных токсинообразующими штаммами *Clostridium difficile* [17].

Проведенные в России немногочисленные фармакоэпидемиологические исследования показали, что у детей, переносящих ОКИ, в большинстве случаев в стационаре используется антибактериальная терапия (72—100% госпитализированных), причем минимум у трети больных отсутствуют какие-либо показания к ее назначению, при этом во многих стационарах используются малоэффективные или токсичные препараты (фуразолидон, хлорамфеникол, естественные пенициллины, рифампицин) [19, 20].

В практическом здравоохранении отмечаются не только ошибки в выборе антимикробного препарата для лечения инфекционных диарей, но

и как недостаточные, так и избыточные дозы назначаемых препаратов, неадекватный способ введения, неправильный выбор интервалов между введениями, необоснованное сочетание двух и более антибактериальных средств [10]. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, то это не только становится одной из причин неэффективности лечения, но и создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов. В современной ситуации при наличии высокоэффективных антимикробных препаратов широкого спектра действия для лечения ОКИ показания к комбинированной антибактериальной терапии практически отсутствуют, и приоритет в лечении остается за монотерапией [16, 17, 21].

Кроме того, до настоящего времени при инфекционных диареях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3—4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном бактериовыделении возбудителей ОКИ, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия [22].

Антибиотикорезистентность имеет большое клиническое, эпидемиологическое и экологическое значение. Экономическая значимость данной проблемы усугубляется стоимостью дополнительных дней госпитализации и дополнительных исследований [23]. Эффективность многих, даже самых современных антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения шигеллеза и других ОКИ, снижается из-за высокой распространенности полирезистентных штаммов [24].

Согласно данным исследования, проведенного в Иране, наиболее высокий уровень резистентности шигелл Флекснера наблюдается для ампициллина и триметоприм-сульфометатоксозола (92,9%), затем следует тетрациклин (78,6%) и цефотаксим (58,9%), однако констатируется высокая чувствительность к ципрофлоксацину. Следовательно, наличие высокой устойчивости шигелл к цефалоспоринам третьего поколения ставит под сомнение целесообразность их применения в данном регионе [25].

Используемые в терапии шигеллёзов антибиотики цефалоспоринового ряда способны вызвать осложнения и аллергические реакции, при этом к ряду ранее эффективных препаратов развивается резистентность возбудителя [26].

Chung The H. et al. (2016) проанализировали происхождение 60 устойчивых к ципрофлоксацину изолятов *S. sonnei*, полученных в четырех азиатских странах, а также в Австралии и Ирландии. Было установлено, что данный феномен связан с мутациями gyrA-S83L, parC-S80I и gyrA-D87G, выявлено общее место происхождения этих штаммов — Южная Азия, откуда данные штаммы мигрировали по всему миру [27].

Принципы рациональной антибактериальной терапии ОКИ у детей включают: своевременное назначение препарата (период разгара болезни); разделение используемых антимикробных препаратов на *стартовые* и препараты *резерва;* учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов; использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии, а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т.д.) [19, 23, 28].

Большинство зарубежных источников препаратами выбора для терапии инфекционных диарей у детей, протекающих с клиникой гемоколита, считают цефтриаксон и азитромицин, а у взрослых пациентов — фторхинолоны и азитромицин [1, 19, 28]. Длительность назначения антимикробных препаратов не превышает 5 суток, а во многих случаях ограничивается 24—48 ч. Для терапии шигеллезов сохраняют актуальность ампициллин, налидиксовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол [19, 23, 28] (табл.). Следует отметить, что в гадлайне ВОЗ широко рекомендуется ципрофлоксацин в детском возрасте, а в европейском консенсусе оговаривается, что назначение этой группы препаратов не рекомендовано у детей до 17 лет, при этом широко рекомендуются цефалоспорины III поколения, в том числе имеющие формы для перорального приема (табл.).

Следует отметить, что инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, представляют большую проблему педиатрии [29, 30]. Нозокомиальными инфекционные диареи считают в случае их развития через 48 ч и позже после госпитализации, в случае отсутствия других причин, приводящих к диарее. Антибиотикоассоциированными диареями (ААД) принято считать диареи, которые характеризуются тремя и более эпизодами неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных препаратов, и в течение 8 недель после их отмены, если не была установлена другая причина диареи (ВОЗ, 2004). ААД составляют 20—45% всех нозокомиальных диарей [30, 31]. До настоящего времени сохраняются сложности диагностики и дифференциальной диагностики антибиотикоассоциированных диарей.

Приводим собственное наблюдение дифференциальной диагностики и лечения инфекционной диареи у ребенка М., 3 года.

Жалобы при поступлении 03.08.2018: повышение температуры до 39,2°С, головные боли, боли в животе, слабость, отказ от еды, рвота.

Таблица

Показания к антимикробной терапии и препараты в соответствии с Европейским консенсусом по лечению острых гастроэнтеритов у детей (2014) [28]

Возбудители	Показания к антимикробной терапии	Стартовый антимикробный препарат	Альтернативный антимикробный препарат
Shigella spp.	Показана при любых формах шигеллезов	Азитромицин перорально (12 мг/кг в сутки в 1-й день; затем 6 мг/кг во 2–4-й дни); парентерально цефтриаксон (50 мг/кг 2–5 дней)	Цефиксим (8 мг/кг в сутки); ципрофлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму) или ампициллин (100 мг/кг в сутки) или налидиксовая кислота (55 мг/кг в сутки)
Salmonella spp.	Показана только пациентам групп высоко риска по развитию бактериемии и септикопиемии	Парентерально цефтриаксон (50 мг/кг 2–5 дней)	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки). Ципрофлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму)
Campylobacter spp.	Показана только при инвазивных формах кампилобактериоза и эффективна только при начале в первые 3 дня болезни	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня, в суммарной дозе 30 мг/кг	Доксициклин (у лиц старше 8 лет) или ципрофлоксацин (у лиц старше 18 лет) при наличии чувствительности
Энтерогеморрагические *E. coli*	Не рекомендована	–	–
Энтеротоксигенные *E. coli*	Рекомендована только в случае диарей путешественников	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня	Цефиксим (8 мг/кг в сутки); Ципрофлоксацин перорально (20–30 мг/кг в сутки). У чувствительных штаммов: триметоприм / сульфометаксозол (TMP/SMX) (8 мг/кг в сутки по триметоприму); рифаксимин (у лиц старше 12 лет, 600 мг/сутки 3 дня)
Vibrio cholerae	Рекомендована в случае диарей путешественников	Азитромицин перорально (10 мг/кг в сутки) 3 дня	Доксициклин (у лиц старше 8 лет); ципрофлоксацин (у лиц старше 18 лет) или у чувствительных штаммов триметоприм/ сульфометаксозол (TMP/SMX)
Токсигенные *Clostridium difficile*	Рекомендована в средне-тяжелых и тяжелых случаях	Метронидазол (30 мг/кг в сутки 10 дней)	Ванкомицин перорально (40 мг/кг в сутки)

Анамнез заболевания: больна с ночи 02.08.2018, заболевание началось с повышения температуры до 38–39°С, болей в животе, головных болей.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, угроза прерывания беременности в 11–12 недель, в 17 недель. Роды в срок путем планового кесарева сечения (тазовое предлежание), масса тела при рождении 3110 г, длина 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Мать получала после родов антимикробную терапию. Девочка наблюдалась до 1 года у невролога и педиатра с диагнозами: синдром перинатального поражения ЦНС и атопический дерматит. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция (ОРИ), острый гастроэнтерит – 06.2015 (стационарное лечение), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) без уточнения клинический формы в 10.2015 (стационарное лечение, ПЦР кровь на ЦМВ 2000 коп), ветряная оспа – 10.2015, ОРИ – 07.2016, «герпетическая» ангина – 03.2017 (стационарное лечение, ПЦР кровь на герпетические инфекции – отрицательно), ОРИ – 05.2017, ОРИ – 09.2017, ОРИ – 04.2018. Обследована на герпесвирусные инфекции 03.10.17. ПЦР (кровь) – ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV 6) – меньше 5, ДНК вируса Эпштейна-Барр ((EBV) и цитомегаловируса (CMV) – отрицательно, мазок из зева – ДНК CMV – 400 копий. Получала иммуномодулирующую терапию, поливитамины с микроэлементами курсами.

Из анамнеза: с 08.07.18 по 13.07.18 находилась в инфекционном отделении городской больницы с диагнозом: функциональное расстройство ЖКТ, герпангина. Поступила с жалобами на повышение температуры до 39,2°С, боли в животе, слабость, отказ от еды, рвоту, головную боль, насморк. С поступления исключалась ОКИ, клинических данных за ее течение не получено. В клиническом анализе крови – лейкопения до 5×10^9, относительный лимфоцитоз до 66%, СОЭ 5 мм/ч. Общий анализ мочи, копрограмма – без патологии, кал ОКИ скрин (шигеллы/энтероинвазивные эшери-

хии, сальмонеллы, кампилобактеры, рота-, норо-, адено-, астровирусы) (ПЦР) — отрицательно. Получала терапию: ацикловир, виферон, симптоматические средства. Выписана с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Повторная госпитализация с 18.07.18 по 20.07.18 в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на головные боли, однократную рвоту, боли в животе. В клиническом анализе крови — лейкоциты $6{,}1\times10^9$, атипичные мононуклеары — 2%, СОЭ 2 мм/ч. Биохимическое исследование крови, клинический анализ мочи, копрограмма — без патологии, кал ОКИ скрин (ПЦР) — отрицательно. Осмотрена неврологом — диагноз: цефалгии, консультация окулиста — патологии не выявлено, осмотр оториноларинголога — диагноз: ОРИ. Ультразвуковое исследование органов (УЗИ) органов брюшной полости — без патологии, умеренно выражен метеоризм. Проведенное лечение: ферменты, пробиотики, спазмолитики. Выписана по требованию в удовлетворительном состоянии с диагнозом: ОРИ.

С 21.07 по 30.07 вновь находилась в том же инфекционном отделении с диагнозом: Ротавирусный гастроэнтерит, средней степени тяжести, мезаденит. Жалобы при поступлении: боли в животе, рвота, с 23.07 повышение температуры до 38°С, жидкий стул до 3 раз. В клиническом анализе крови — лейкопения до $4{,}9\times10^9$, формула лейкоцитарная без особенностей, СОЭ 5 мм/ч, в общем анализе мочи кетонурия до 15,6 ммоль/л, в динамике снижение до 1,5 ммоль/л, в биохимии крови — гипогликемия 3,2 ммоль/л, умеренная гиперферментемия — АЛТ — 75—35 е/л, СРБ — 0, копрограма — без патологии, кал на ОКИ скрин (ПЦР) — обнаружена РНК ротавирусов серогруппы А, кал (ИФА) на антиген лямблий — отрицательно. РНГА с псевдотуберкулезным, иерсиниозным, шигелезным, сальмонеллезным антигенами — отрицательно. Проведенное лечение: инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), амикацин 7,5 мг/кг в два введения 7 дней, ферменты, пробиотики, спазмолитики. С 27.07 состояние стабилизировалось — стойкая нормализация температуры, купирование болей в животе, нормализация аппетита и стула. 30.07 выписана с клиническим выздоровлением.

Объективно при поступлении в городскую больницу 02.08.2018: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура 38°С. Кожные покровы розовые. Слизистые чистые. Язык суховатый, обложен налетом. Слизистая ротоглотки розовая, небные миндалины чистые. Носовое дыхание свободное, периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 100 уд./мин. АД 90/60 мм рт. ст. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 26 в мин. Живот мягкий, симметричный, болезненный слегка в эпигастрии, мезогастрии. Печень и селезенка не увеличены. Стула не было. Диурез сохранен. Аппетит отсутствует, рвота 1 раз с примесью желчи. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики нет. С 03.08 появился водянистый стул до 6 раз в сутки, без патологических примесей, сохраняется лихорадка до 38,8°С. Рвота на повторялась, боли в животе менее интенсивные. Был диагностирован острый гастроэнтерит неустановленной этиологии средней степени тяжести. Диагноз: Иерсиниозная инфекция? Хроническая персистирующая ЦМВИ с поражением ЖКТ? Сопутствующий диагноз: Хронический компенсированный тонзиллит. Начата этиопатогенетическая терапия: цефтриаксон, оральная регидратация и инфузионная терапия. Анализы кала в работе. Для дальнейшего лечения ребенок переводится в клинику кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

Объективно при поступлении в клинику ДНКЦИБ 03.08.2018: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура 38,8°С. Кожные покровы розовые. Слизистые чистые. Язык суховатый, обложен налетом. Слизистая ротоглотки розовая, небные миндалины чистые. Носовое дыхание свободное, периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 108 уд./мин. АД 95/55 мм рт. ст. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 26 в мин. Живот мягкий, симметричный, болезненный по ходу кишечника, печень до 1 см из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул при осмотре 2 раза водянистый, обильный. Диурез снижен. Аппетит отсутствует. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой симптоматики нет. Начатая антимикробная терапия продолжена (цефтриаксон).

04.08.2018 г. в отделении кишечных инфекций на фоне проводимой этиотропной (цефтриаксон) и патогенетической терапии (диетотерапия, оральная регидратация и инфузионная терапия, диосмектит, сахаромицеты буларди) девочка лихорадит на фебрильных цифрах, вялая, от еды отказывается, стул за 16 ч более 15 раз водянистый большими порциями, диурез умеренно снижен, выраженный болевой абдоминальный синдром (кричит от болей в животе). Все вышеперечисленное потребовало неоднократного осмотра хирурга для исключения хирургической патологии на фоне ОКИ и перевода в отделении реанимации и терапии для интенсивной терапии и динамического наблюдения. В клиническом анализе крови с поступления лейкоциты $12{,}9\times10^9$, относительный нейтрофилез, ускоренная СОЭ до 20 мм/ч. В биохимии крови гипонатриемия до 129 ммоль/л, креатинин, мочевина в пределах нормы, СРБ — 15.

05.08.2018 г. у ребенка в динамике нарастает интоксикационный синдром, сохраняется фебрильная лихорадка, болевой абдоминальный синдром выражен, стул с утра необильный водой два раза, появляется выраженное вздутие живота и с 15 ч присоединяются тенезмы, императивные позывы, стул в виде ректальных плевков до 4 раз за сутки с примесью крови и большим количеством слизи.

Высказано предположение, что у ребенка с отягощенным преморбидным фоном, с повторными госпитализациями в ближайшие сроки, перенесшего нозокомиальный ротавирусный гастроэнтерит, имеет место картина антибиотикоассоциированной диареи, вероятнее всего, вызванной токсигенными *Clostridium difficile.* Назначено исследование кала на токсины *Clostridium difficile,* в терапию добавлен метронидазол перорально из расчета 30 мг/кг в сутки, терапия цефтриаксоном продолжена до получения результатов этиологического исследования фекалий.

06.08.2018 г. состояние ребенка ближе к тяжелому, высоко лихорадит, выражена интоксикация (вялость, адинамия, отказ от еды), сильные боли в животе, картина динамической кишечной непроходимости, стул получен дважды при помощи газоотводной трубки практически без каловых масс, слизь с примесью крови. В клиническом анализе крови нарастает уровень лейкоцитов и появляется абсолютный нейтрофилез, СРБ — 40. После 16 ч 06.08.2018 г. получен ответ, что в ПЦР кала обнаружены нуклеиновые кислоты шигелл/энтероинвазивных эшерихий. Ребенку продолжена инфузионная терапия, уменьшен объем энтерального кормления, а затем вообще отменено энтеральное питание, начато частичное парентеральное питание.

07.08.2018 г. состояние прежнее, лихорадит, рецидивирует динамическая кишечная непроходимость, стул после стимуляции до 6 раз, слизь и прожилки крови, появляется примесь гноя. Получены результаты кала на токсины *Clostridium difficile* — результат сомнительный и высев от 03.08.2018 из кала нетипируемой *S. flexneri*, антибиотикочувствительность выделенного штамма в работе. Отсутствие эффекта от проводимой этиотропной терапии, рецидивирующая динамическая кишечная непроходимость, слабоположительный результат кала на токсины *Clostridium difficile* позволяли думать, что токсигенные клостридии принимают участие в патогенезе заболевания; метронидазол был заменен на пероральный ванкомицин. Таким образом, складывалось впечатление, что ребенок переносит шигеллез Флекснера тяжелой степени тяжести на фоне антиботикоассоциированного колита и заболевание осложнилось динамической кишечной непроходимостью. При этом на фоне лечения нарастала параклиническая активность — рост СРБ до 150, лейкоцитоз до 20×10^9, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 90% (на 5-й день терапии цефтриаксоном). В копрограмме резко выраженный колитный синдром — лейкоциты сплошь, эритроциты в большом количестве. Данный факт, а также начало болезни после неоднократных госпитализаций и антимикробной терапии, старт клинической картины с водянистой диареи позволяли склоняться к ведущей роли токсигенных клостридий, а не шигелл в патологическом процессе. С учетом фебрильной лихорадки и выраженного системного воспалительного ответа и выраженной клинической картины инвазивной диареи обсуждался вопрос смены антимикробной терапии.

В то же время оставался неясным вопрос о возможном месте заражения ребенка шигеллезом, так как после выписки из стационара и до развития заболевания прошло двое суток и в семье все были здоровы, что в дальнейшем было подтверждено и при лабораторном обследовании. Но и в инфекционном отделении городского стационара случаев шигеллеза не регистрировалось на протяжении 1 месяца, а результат исследований фекалий ОКИ скрин, собранный 02.08.2018 г. показал положительный результат обнаружения нуклеиновых кислот шигелл/энтероинвазивных эшерихий (ответ передан в ДНКЦИБ 07.08.2018). Из дополнительной беседы с родителями было установлено, что 31.07.2018 после выписки из инфекционного отделения городского стационара ребенку «с рук» была приобретена свежая черника, которую девочка ела немытой.

Однако 08.08.2018 г. была получена антибиотикочувствительность выделенной *S. flexneri* (от 03.08.2018 г.), которая оказалась резистентной к цефотаксиму, цефтриаксону, амикацину, азитромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте триметоприм/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте, чувствительность была выявлена только к меропенему, хлорамфениколу. Следовательно, у ребенка имел место шигеллез, вызванный полирезистентным штаммом, а антибиотикоассоциированный колит являлся осложнением основного заболевания. При дальнейшем обследовании кал на токсин *C. difficile* слабоположительный. В этот же день была произведена смена антимикробной терапии на меропенем в возрастной дозе. Через 36 ч достигнута нормализация температуры тела, через 72 ч в стуле исчезли примеси крови и уменьшилось количество слизи, а еще через 48 ч стул стал кашицеобразным 2—4 раза в день на фоне постепенного расширения энтерального питания. Эффективность антимикробной терапии была подтверждена лабораторно: снижение уровня СРБ до нормы и нормализация количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Длительность терапии меропененом составила 7 суток. Ванкомицин перорально ребенок получил 14 дней. Девочка выписана с полной нормализацией анализов крови и кала, к моменту выписки начала прибавлять в массе тела. Диагноз был сформулирован следующим образом:

Основной диагноз: Шигеллез Флекснера гастроэнтероколитический вариант тяжелой степени тяжести (высев *S. Flexneri* от 03.08.2018 — ответ 07.08.2018; РНК шигелл /EIEC положительно в кале от 04.08.2018 — ответ 05.08.2018). Осложнения: Динамическая кишечная непроходимость. Кардиомиопатия инфекционного генеза НК 0 ст. Антибиотикоассоциированный колит (кал на токсины *C. Difficile* слабоположительный).

Сопутствующий диагноз: Белково-энергетическая недостаточность 1—2 ст.

Таким образом, рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инвазивных диарей требует строгих подходов к назначению антимикробных препаратов при ОКИ у детей, целесообразно использовать пероральные антимикробные препараты и режим ступенчатой терапии, что определяется высокой клинической эффективностью и уменьшением психотравмирующего влияния на маленького пациента. Дифференциальная диагностика инвазивных ОКИ и антибиотикоассоциированных диарей представляет сложности, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном и повторными госпитализациями. При выборе антимикробного средства для лечения ОКИ необходимо учитывать не только рекомендации Европейского консенсуса по лечению острых гастроэнтеритов у детей (2014), но и региональные особенности циркулирующих штаммов, а также возможность завоза в регион штаммов шигелл, обладающих полирезистентностью, что требует назначения препаратов резерва.

Литература

1. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J Pediat. Gastroenterol. Nutr. — Vol. 46. — Suppl. 2. — May — 2008 — p.81-122.

2. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhoea // Gut. — 2004 — February; 53(2): p. -296—305.

3. Hatchette T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // CMAJ — 2011;183: — p. 339-344.

4. 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.

5. 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. — 268 с.

6. Troeger Christopher, Blacker Brigette F, Khalil Ibrahim A, Rao Puja C, Cao Shujin, Zimsen Stephanie R M, Albertson Sam Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 — Vol 18 — November — p. 1211-1228.

7. Nygren, B. L. Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998—2008 / B.L. Nygren, et al. // Epidemiol. Infect. — 2013 Feb. — N 141 (2). — P. 233—241.

8. Хунафина, Д. Х. Острые кишечные инфекции / Д.Х. Хунафина, А. М. Шамсиева, А. Н. Бурганова [и др.] // Успехи современного естествознания. — 2010. — № 9. — С. 35—36.

9. Григорович, М.С. Клиническая и лабораторная характеристика шигеллезной инфекции у детей / М. С. Григорович, Е. Ю. Вычугжанина // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — № 2. — С. 71—73.

10. Малов, В. А. Шигеллезы (дизентерия) / В. А. Малов, Н. А. Горобченко // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 10—15.

11. Милютина, Л.Н. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллезов у детей / Л.Н. Милютина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — №1 — 2011. — С. 43—48.

12. Плоскирева, А.А. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / А.А. Плоскирева [и др.] // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 79—83.

13. Тихомирова, О.В. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе / О.В. Тихомирова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 6. — С. 46—52.

14. Избранные вопросы терапии инфекционных больных / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — 987 с.

15. Тазалова, Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности / Е.В. Тазалова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С. 120—123

16. Геппе, Н.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей / Н.А. Геппе, А.В. Горелов, И.А. Дронов // Медицинский совет. — 2011. — № 5. — С. 22—26.

17. Лобзин, Ю.В. Этиотропная терапия кишечных инфекций / Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, №3. — С. 62—67.

18. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children // The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006; 10 (3): 217-227.

19. Горбачева, Е.В. Фармакоэпидемиологический анализ использования антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях в Дальневосточном регионе / Е.В. Горбачева // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — Выпуск 3 (39). — С. 109—112.

20. Острые кишечные инфекции у детей : учебно-методическое пособие / под ред. В.Ф. Учайкина. — М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2005. — 116 с.

21. Грекова, А.И. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования) / А.И. Грекова, Л.П. Жаркова // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 16—19.

22. Белоусов, Ю.Б. Антибактериальная химиотерапия / Ю.Б. Белоусов, С.М. Шатунов. — М.: Ремедиум, 2001. — 473 с.

23. Dutta, S. Newly emerged multiple-antibiotic-resistant Shigella dysenteriae type 1 strains in and around Kolkata, India, are clonal / S. Dutta, A. Ghosh, K. Ghosh, et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — N 41. — P. 5833—5834.

24. Lin, L. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens / L. Lin, P. Nonejuie, J. Munguia, et al. // E. Bio. Medicine. — 2015. — N 2. — P. 690—698.

25. Hosseini Nave, H. Molecular diagnosis and anti-microbial resistance patterns among Shigella spp. isolated from patients with diarrhea / H. Hosseini Nave, S. Mansouri, A. Sadeghi, et al. // Gastroenterology and Hepatology From bed to Bench. — 01 Jan 2016. — N 9 (3). — P. 205—210.

26. Ющук, Н.Д. Острые кишечные инфекции : учебное пособие / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 397 с.

27. Chung The, H. South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant Shigella sonnei: a Cross-Sectional Study / H. Chung The, M. A. Rabaa, D. Pham Thanh, et al. / PLoS Medicine. — 02 Aug 2016. — N 13 (8). — e1002055.

28. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // JPGN — Volume 59, Number 1, July 2014 — P. 132-152.

29. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций / под рук. акад. РАМН В.И. Покровского // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 5. — С. 4—9.

30. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of multidrugresistant organisms in Healthcare setting. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Diseases Control and Prevention, USA. 2006. 74 p.

31. Плоскирева, А.А. Возможен ли колит при ротавирусной инфекции? / А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016.— № 2.— С. 30—34.

32. Clostridium difficile-ассоциированная диарея // Федеральные клинические рекомендации — 2017 — 41 с.

References

1. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J Pediat. Gastroenterol. Nutr. - Vol. 46. - Suppl. 2. — May - 2008 — p.81-122.

2. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhoea // Gut. - 2004 - February; 53(2): p. -296—305.

3. Hatchette T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // CMAJ - 2011;183: - p. 339-344.

4. About a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population in the Russian Federation in 2017: State report. — M.: Federal`naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity` prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — 268 s. (in Russian).

5. About a condition of sanitary and epidemiologic wellbeing of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — M.: Federal`naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity` prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2017. — 268 s. (in Russian).

6. Troeger Christopher, Blacker Brigette F, Khalil Ibrahim A, Rao Puja C, Cao Shujin, Zimsen Stephanie R M, Albertson Sam Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 - Vol 18 - November — p. 1211-1228.

7. Nygren, B. L. Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998—2008 / B.L. Nygren, et al. // Epidemiol. Infect. — 2013 Feb. — N 141 (2). — P. 233—241.

8. Xunafina D.X., Shamsieva A.M., Burganova A. N. Uspexi sovremennogo estestvoznaniya. — 2010. — № 9. — S. 35—36 (in Russian).

9. Grigorovich M.S.,. Vy`chugzhanina E.Yu Voprosy` prakticheskoj pediatrii. — 2011. — № 2. — S. 71—73 (in Russian).

10. Malov V.A., Gorobchenko N.A. Lechashhij vrach. — 2003. — № 5. — S. 10—15 (in Russian).

11. Milyutina L.N., Gur`eva O.V., Golubev A.O., Rozhnova S.Sh., Uluxanova L.U. E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. - №1 — 2011. - s. 43-48 (in Russian).

12. Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Usenko D.V., Bondareva A.V., Txakushinova N.X., Uluxanova L.U. Infekcionny`e bolezni. - 2011. - T. 9. - № 4. - S. 79-83 (in Russian).

13. Tixomirova O.V., Bextereva M.K., Dzh. Xusejn, Kvetnaya A.S. Ros. vestnik perinatologii i pediatrii. — 2002. - № 6. — s. 46-52 (in Russian).

14. The chosen questions of therapy of infectious patients // Pod redakciej Lobzina Yu.V. - SPb. — «Foliant». — 2005. — 987 p. (in Russian).

15. Tazalova E.V. Dal`nevostochny`j medicinskij zhurnal. - 2012. - N 3. - s. 120-123 (in Russian).

16. Geppe N.A., Gorelov A.V., Dronov I.A. Medicinskij sovet. 2011. — №5. — S. 22-26. (in Russian).

17. Lobzin Yu.V., Zaxarenko S.M. Infekcionny`e bolezni. - 2009. - T. 7. - №3. - S. 62-67. (in Russian).

18. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children // The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006; 10 (3): 217-227.

19. Gorbacheva E. V. Vestnik VolgGMU. — vy`pusk 3 (39) — 2011. — s. 109-112. (in Russian).

20. Acute intestinal infections at children. An educational and methodical grant / Under Uchaykin V.F. edition. — Moscow. — Public Educational Institution of Higher Professional Training RGMU. — 2005. — 116 p. (in Russian).

21. Grekova A.I., Zharkova L.P. Pediatricheskaya farmakologiya. - 2007. - T. 4, № 3. - S. 16—19. (in Russian).

22. Belousov Yu.B., Shatunov S.M. Antibacterial chemotherapy / Belousov Yu.B., Shatunov S.M.//M.: Remedy allowance, 2001. - 473 p. (in Russian).

23. Dutta, S. Newly emerged multiple-antibiotic-resistant Shigella dysenteriae type 1 strains in and around Kolkata, India, are clonal / S. Dutta, A. Ghosh, K. Ghosh, et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — N 41. — P. 5833—5834.

24. Lin, L. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens / L. Lin, P. Nonejuie, J. Munguia, et al. // E. Bio. Medicine. — 2015. — N 2. — P. 690—698.

25. Hosseini Nave, H. Molecular diagnosis and anti-microbial resistance patterns among Shigella spp. isolated from patients with diarrhea / H. Hosseini Nave, S. Mansouri, A. Sadeghi, et al. // Gastroenterology and Hepatology From bed to Bench. — 01 Jan 2016. — N 9 (3). — P. 205—210.

26. Yushchuk, N. D. Acute intestinal infections: manual / N.D. Yushchuk, Yu.V. Martynov, M.G. Kulagin [etc.]. — M.: GEOTAR-media, 2012. — 397 p. (in Russian).

27. Chung The, H. South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant Shigella sonnei: a Cross-Sectional Study / H. Chung The, M. A. Rabaa, D. Pham

Thanh, et al. / PLoS Medicine. — 02 Aug 2016. — N 13 (8). — e1002055.

28. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // JPGN - Volume 59, Number 1, July 2014 - P. 132-152.

29. Pokrovskii V.I.. E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. 2000. № 5. S. 4-9. (in Russian).

30. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of multidrugresistant organisms in Healthcare setting. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Diseases Control and Prevention, USA. 2006. 74 p.

31. Ploskireva A.A., Gorelov A.V. E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual`ny`e voprosy`. — 2016.— № 2.— S. 30-34. (in Russian).

32. Clostridium difficile-associirovannaya diareya // Federal`ny`e klinicheskie rekomendacii — 2017 — 41 s. (in Russian).

Авторский коллектив:

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.: 8(812) 234-18-62, e-mail: mkbechtereva@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Иоффе Михаил Яковлевич — врач отделения реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: ioffany@gmail.com

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Лазарева Ирина Владимировна — научный сотрудник отдела микроэкологии человека Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

С 28 февраля по 1 марта 2019 г. в Санкт-Петербурге в конгресс-центре гостиницы «Санкт-Петербург» (Пироговская набережная, д. 5/2) состоялась Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика».

Конференция состоялась впервые и привлекла большое количество участников. В конференции приняли участие 770 делегатов различных специальностей из 87 городов России, 56 областей и республик РФ, 6 стран дальнего и ближнего зарубежья. Аудиторию составили главные врачи, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений; профессорско-преподавательский состав, учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями, сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Целью проведения конференции стал обмен опытом между российскими и зарубежными специалистами в области диагностики, лечения и профилактики управляемых и других социально значимых инфекций.

Конференция проводилась при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (письмо Минздрава России 15-1/И/2-236 от 17.01.2019 г.).

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное медико-биологическое агентство;
- Северо-Западное отделение медицинских наук;
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга;
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней;
- Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов;
- Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням;
- Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис».

Научная программа конференции была рассчитана на два дня и включала в себя 1 пленарное заседание, 18 симпозиумов, а также заседание Президиума МОО ЕАОИБ. В рамках научной программы были прочитаны 81 доклад и 5 специальных лекций.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Омска, Иркутска, Архангельска, Челябинска, Новосибирска, Симферополя, Красноярска, Читы, Краснодара, Самары, Махачкалы, Волгограда. Свои сообщения также представили ученые из Великобритании, Нидерландов, Белоруссии, Казахстана.

Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» была аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 11 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие конференции состоялось 28 февраля 2019 г. в Киноконцертном зале гостиницы «Санкт-Петербург».

С приветственной речью к участникам обратился Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по инфекционным болезням у детей, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович.

Научная программа первого дня конференции включала в себя пленарное заседание, 9 симпозиумов и 4 специальные лекции.

В рамках планерного заседания прозвучали следующие доклады:

- Управляемые и социально значимые инфекции: проблемы и их решение — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович;
- Вакцинация взрослых: все ли проблемы решены? — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Брико Николай Иванович;
- Перспективы противовирусной терапии гепатитов B и D — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Жданов Константин Валерьевич.

По завершении пленарного заседания научная программа конференции продолжилась в формате секционных заседаний — симпозиумов и специальных лекций.

В рамках симпозиумов были рассмотрены следующие вопросы:

- Актуальные отечественные вакцины нового поколения для профилактики гриппа;
- Грипп и острые респираторные инфекции;
- Вирусные инфекции;
- Вирусный гепатит B;
- Вирусный гепатит C;
- Менингококковая инфекция;
- Клещевые инфекции;
- Вакцинопрофилактика.

В рамках второго дня конференции состоялось 9 симпозиумов, 1 специальная лекция, заседание Президиума МОО ЕАОИБ.

Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конференции стали:

- Грипп и острые респираторные инфекции;
- Вакцинопрофилактика;
- Бактериальные инфекции;
- Острые кишечные инфекции;
- Туберкулез;
- Новые технологии.

Весь период подготовки конференции работал сайт congress-ph.ru, на котором своевременно размещались материалы конференции. Информационную поддержку конференции оказали 75 изданий и информационных ресурсов, а также 63 группы в социальных сетях.

В работе Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» приняли участие 770 делегатов из всех федеральных округов РФ и 5 стран дальнего и ближнего зарубежья.

Большую часть аудитории конференции составили специалисты по направлениям «Инфекционные болезни» (47%), «Эпидемиология» (18%) и «Педиатрия» — 10%), однако междисциплинарный подход к формированию научной программы конференции позволил также привлечь специалистов смежных специальностей (25%):

На протяжении двух дней работа конференции сопровождалась выставкой российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для диагностики, лечения и профилактики управляемых и других социально значимых инфекций. Участие в конференции приняли 20 компаний. По завершении конференции участники выставки были награждены памятными дипломами.

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. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagin A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c 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; c2005. 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: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА,1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-татов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c 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 A61H23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: http://bama.ua.edu/~jhooper/.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandeberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html

20. **Второй список литературы (References)** полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskiy monitoring vozbuditeley ostrykh kishechnykh 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).