

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, № 2, 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 Клишко 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)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Поршаков А.М., Кононова Ю.В., Лонг Т.М.
Филовирусы Юго-восточной Азии, Китая и Европы
(обзор литературы)5
- Ходжибеков Р.Р., Хохлова О.Н., Рейзис А.Р.,
Кожевникова Г.М.
Плазмацитоидные дендритные клетки и их роль
в иммунопатогенезе вирусных инфекций на примере
гепатита В.....14
- Ахмедова М.Д., Анваров Ж.А., Сувонкулов У.Т.,
Мирзанонова Д.Б., Осипова С.О.
Кожный лейшманиоз и сопутствующие тканевые
гельминтозы (обзор)20
- Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Климко Н.Н.
Тромбоциты при инвазивном аспергиллезе: роль
в патогенезе и иммунной защите.....26

Оригинальное исследование

- Любушкина А.В., Попова Л.Л., Негутов Г.В.,
Константинов Д.Ю., Стулова М.В.
Прогнозирование тяжести геморрагической
лихорадки с почечным синдромом35
- Ульянова Я.С., Гашикова Н.М., Ивлев В.В.,
Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Тотменин А.В.,
Мельникова О.В., Воротова М.В., Глушко И.Р.,
Ульянов В.В.
Клинико-лабораторная характеристика острой
ВИЧ-инфекции у взрослых
в Новосибирской области.....40
- Гагуа Н.Т., Борисова А.Б., Пименова А.С.,
Борисова О.Ю., Петрова М.С., Шамшева О.В.,
Афанасьев С.С., Кафарская Л.И., Власов Е.В.,
Афанасьев М.С., Алешкин А.В., Бунин С.В.,
Алешкин В.А.
Выявление *Bordetella holmesii* среди больных,
госпитализированных в стационар с подозрением
на коклюш или коклюшеподобные заболевания.....45
- Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И., Шеянов С.Д.,
Левашова А.Б., Лиознов Д.А.
Диагностические и прогностические лабораторные
критерии развития сепсиса при гнойно-
воспалительных заболеваниях мягких тканей53
- Жданов К.В., Семенов А.В., Карякин С.С., Козлов К.В.,
Сукачев В.С., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э.,
Зуева Е.Б., Сидоров Р.С., Саулевич А.В., Буланьков Ю.И.,
Ляшенко Ю.И., Иванов К.С.
S MadCAM-1 как иммунологический маркер в системе
«кишечник — печень» у пациентов с хроническим
гепатитом С и избыточной массой тела.....63

CONTENTS

Review

- Porshakov A.M., Kononova Yu.V., Luong T.M.
Filiviruses of southeast Asia, China and Europe (review) ...5
- Khodzhibekov R.R., Khokhlova O.N., Reizis A.R.,
Kozhevnikova G.M.
Plasmacytoid dendritic cells and their role in the
immunopathogenesis of viral infections for example
hepatitis B 14
- Akhmedova M.D., Anvarov J.A., Suvonkulov U.T.,
Mirzajonova D.B., Osipova S.O.
Cutaneous leishmaniasis and related tissue helminthiasis
(review)20
- Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N.
Platelets in invasive aspergillosis: role in pathogenesis
and immune defense26

Original Research

- Lyubushkina A.V., Popova L.L., Nedugov G.V.,
Konstantinov D.Yu., Stulova M.V.
Prediction of severity of hemorrhagic fever with renal
syndrome.....35
- Ulyanova Ya.S., Gashnikova N.M., Ivlev V.V., Krasnova E.I.,
Khokhlova N.I., Totmenin A.V., Melnikova O.V.,
Vorotova M.V., Glushko I.R., Ulyanov V.V.
Clinical and laboratory characteristic of acute
HIV-infection in adult residents of Novosibirsk region.....40
- Gadua N.T., Borisova A.B., Pimenova A.S., Borisova O.Yu.,
Petrova M.S., Shamsheva O.V., Afanas'ev S.S.,
Kafarskaya L.I., Vlasov E.V., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V.,
Bunin S.V., Aleshkin V.A.
Identification of *Bordetella holmesii* among the patients
hospitalized with suspicion of pertussis
and pertussis-like illnesses45
- Golobokov G.S., Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Shejanov S.D.,
Levashova A.B., Lioznov D.A.
Diagnostic and prognostic laboratory criteria for the
development of sepsis in purulent-inflammatory diseases
of soft tissues.....53
- Zhdanov K.V., Semenov A.V., Karyakin S.S., Kozlov K.V.,
Sukachev V.S., Ostankova Yu.V., Valutite D.EH.,
Zueva E.B., Sidorov R.S., Saulevich A.V., Bulan'kov Yu.I.,
Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S.
S MadCAM-1 as an immunological marker in the «gut liver
axis» at patients with chronic hepatitis C and excess
body weight63

<i>Кашуба Э.А., Чехова Ю.С., Горбатилов К.В., Дроздова Т.Г., Тоголин И.С., Антонова М.В., Савинова Е.Ю.</i>	
Цитомегаловирусная инфекция и врожденная патология сердца у детей	71
<i>Перетолчина Н.П., Джигоев Ю.П., Борисенко А.Ю., Степаненко Л.А., Воскресенская Е.А., Климов В.Т., Рева О.Н., Злобин В.И.</i>	
In silico сравнительный анализ crispr-систем штаммов <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , вызывающих различные клинические проявления псевдотуберкулеза	80
<i>Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л.</i>	
Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики ..	88
<i>Дворак С.И., Гусев Д.А., Суборова Т.Н., Захарова Н.Г., Сизова Н.В., Буланьков Ю.И.</i>	
Оптимизация стартовой эмпирической антибактериальной терапии у больных ВИЧ-инфекцией — пациентов специализированного стационара.....	97
<i>Курмуков И.А., Пронина А.М., Кашия Ш.Р., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В.</i>	
Клиническое течение и исходы бактериемии <i>Burkholderia cenocepacia</i> в специализированной онкологической клинике	107

Эпидемиология

<i>Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М., Жоголев К.Д., Кузин А.А., Рубова С.Р., Горенчук А.Н., Михеева Е.А.</i>	
Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужаших по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин	116
<i>Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., Волкова Н.А., Антонова В.И., Брико Н.И.</i>	
Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы..	124

Клинический случай

<i>Свистунова Н.В., Баранова И.П., Зыкова О.А., Курмаева Д.Ю.</i>	
Клинический случай сочетанной инфекционной патологии (ветряной оспы и геморрагической лихорадки с почечным синдромом) у пациента с распространенным псориазом	133

Хроника	138
----------------------	------------

Правила для авторов	140
----------------------------------	------------

<i>Kashuba E.A., Chehova Yu.S., Gorbatilov K.V., Drozdov T.G., Totolin I.S., Antonova M.V., Savinova E.Yu.</i>	
Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children	71

<i>Peretolchina N.P., Dzhigoev Yu.P., Borisenko A.Yu., Stepanenko L.A., Voskresenskaya E.A., Klimov V.T., Reva O.N., Zlobin V.I.</i>	
In silico comparative analysis of crisper-cas system structures of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> causing different clinical manifestations of pseudotuberculosis.....	80
<i>Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyaeva L.M., Kalisnikova E.L.</i>	
Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics	88
<i>Dvorak S.I., Gusev D.A., Suborova T.N., Zakharova N.G., Sizova N.V., Bulan'kov Yu.I.</i>	
Optimization of starting empirical antibacterial therapy in patients with HIV infection — specialized hospital patients.....	97

<i>Kurmukov I.A., Pronina A.M., Kashiya Sh.R., Bagirova N.S., Dmitrieva N.V., Grigor'yevskaya Z.V., Petuhova I.N., Tereshchenko I.V.</i>	
<i>Burkholderia cenocepacia</i> bacteremia in the oncology clinic: clinical features and outcomes	107

Epidemiology

<i>Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Zhogolev K.D., Kuzin A.A., Rubova S.R., Gorenchuk A.N., Mikheeva E.A.</i>	
Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines.....	116
<i>Saltykova T.S., Zhigarlovsky B.A., Ivanenko A.V., Volkova N.A., Antonova V.I., Briko N.I.</i>	
Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow	124

Clinical case

<i>Svistunova N.V., Baranova I.P., Zyкова O.A., Kurmaeva D.U.</i>	
Clinical case of combined infectious pathology (Varicella-Zoster and hantaan hemorrhagic fever) in patient with disseminated psoriasis.....	133

Chronicle.....	138
-----------------------	------------

Instruction to autor	140
-----------------------------------	------------

ФИЛОВИРУСЫ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ АЗИИ, КИТАЯ И ЕВРОПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Поршаков¹, Ю.В. Кононова², Т.М. Лыонг³

¹Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Новосибирская область, Россия

³Российско-Вьетнамский тропический центр (Южное отделение), Хошимин, Вьетнам

Filoviruses of southeast Asia, China and Europe (review)

A.M. Porshakov¹, Yu.V. Kononova², T.M. Luong³

¹Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia

²State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Kol'tsovo, Novosibirsk region, Russia

³Russian-Vietnam Tropical Center (Southern Branch), Ho Chi Minh City, Vietnam

Резюме

Филовирусы известны как возбудители тяжелых геморрагических лихорадок с высоким уровнем смертности у людей. Наиболее известные из них — эболавирус Заир и Марбургвирус — связаны с возникновением спорадических случаев и вспышек геморрагических лихорадок в отдельных районах Африки. Выделение эболавируса Рестон в 1989 г. в США из образцов внутренних органов погибших яванских макаков, импортированных из Филиппин, стало первым доказательством существования филовирусов за пределами Африканского континента. В начале XXI в. с развитием новых методов диагностики эболавирус Рестон или его маркеры (РНК, антитела) были обнаружены у разных животных на Филиппинах, в Китае и других странах Юго-Восточной Азии, что существенно изменило представление о географии филовирусов. С использованием молекулярно-генетических методов были идентифицированы новые филовирусы у рукокрылых в Китае. Обнаружение генетического материала нового филовируса — Лловиу вируса — в образцах внутренних органов погибших обыкновенных летучих мышей в 2002 г. в Испании и в 2016 г. в Венгрии свидетельствует о возможности циркуляции филовирусов с неизвестным потенциалом патогенности для людей и животных среди рукокрылых умеренных широт. Настоящий обзор посвящен анализу данных о находках маркеров филовирусов у животных в Юго-Восточной Азии, Китае и Европе.

Ключевые слова: филовирусы, эболавирусы, рукокрылые, Юго-Восточная Азия, Китай, Европа.

Введение

Филовирусы (порядок Mononegavirales, семейство Filoviridae) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов с характерной морфологией вирусных частиц (filo: от лат. filum — нить, англ. filamentous — нитевидный). В настоящее время семейство включает три рода — Эболавирусы (*Ebola-*

Abstract

Filoviruses are known as causative agents of severe haemorrhagic fevers with a high mortality rate in humans. Zaire ebolavirus and Marburgvirus, the most known of them, are associated with the occurrence of sporadic cases and outbreaks of hemorrhagic fevers in some parts of Africa. Isolation of Reston ebolavirus in 1989 in the United States from samples of dead cynomolgus monkeys imported from the Philippines was the first evidence on the existence of filoviruses outside the Africa. Due to the development of new diagnostic methods, Reston ebolavirus or its markers (RNA, antibodies) were found in different animals in the Philippines, China and some other countries of Southeast Asia. These events significantly changed the concept of the geography of filoviruses at present time. Novel filoviruses have been identified in bats in China using of molecular genetic methods. Detection of filovirus RNA (the Llovium virus) in samples from dead common bent-winged bats in Spain (2002) and in Hungary (2016) indicates the possibility of circulation of filoviruses with unknown pathogenicity potential for humans and animals among bats of temperate latitudes. This review summarizes data on findings of filovirus markers in animals in Southeast Asia, China and Europe.

Key words: filoviruses, ebolaviruses, bats, Southeast Asia, China, Europe.

virus, виды — Заир эболавирус, Судан эболавирус, Тай Форест эболавирус, Бундибугио эболавирус, Рестон эболавирус), Марбургвирус (*Marburgvirus*, Марбург марбургвирус) и Куэвавирус (*Cuevavirus*, Лловиу куэвавирус) [1]. Недавно появилось сообщение о выявлении предположительно нового вида эболавируса Бомбали (*Bombali virus*, BOMV),

РНК которого была обнаружена у насекомых — карликового складчатогуба *Chaerophon pumilus* и ангольского складчатогуба *Mops condylurus* в Сьерра-Леоне [2]. С тяжелыми заболеваниями человека, сопровождающимися высоким (до 90%) уровнем смертности, связаны Марбургвирус и эболавирусы Заир, Судан, Тай Форест, Бундибуго [3]. Патогенные для человека филовirusы могут вызывать как единичные спорадические случаи заболевания людей, так и крупные вспышки с сотнями и тысячами заболевших, что было характерно для вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола в 2013–2016 гг. в Западной Африке [4]. Все известные виды филовirusов являются зоонозными патогенами со своим природным резервуаром (в ряде случаев неустановленным), кругом восприимчивых хозяев и природными очагами, причины активизации которых на сегодняшний день мало изучены. Патогенные для человека филовirusы способны длительно персистировать в организме переболевших людей и выделяться с биологическими жидкостями и секретами, что может приводить к новым случаям заражения и возникновению локальных вспышек [5, 6]. В связи с невозможностью прогнозировать и контролировать активизацию природных очагов филовirusов, недостаточным пониманием механизмов сохранения этих вирусов в организме восприимчивых хозяев, а также отсутствием официально признанных средств лечения и профилактики вызываемых ими заболеваний у людей, обнаружение новых филовirusов за пределами Африканского континента вызывает закономерную настороженность среди ученых и представителей органов здравоохранения и требует проведения детального анализа на предмет возможной патогенности для человека.

Филовirusы – структура генома, эволюция, гипотезы о происхождении

Геном филовirusов представлен одноцепочечной, (-)смысловой РНК размером ~19 тыс нуклеотидов. Геном кодирует 7 белков — нуклеопротеин NP, вирусные белки (viral proteins) VP35, VP40, гликопротеин GP, VP30, VP24 и РНК-зависимую РНК-полимеразу L (последовательность генов 3'- NP-VP35- VP40- GP- VP30- VP24- L-5'). Нуклеопротеин NP является основным компонентом рибонуклеопротеинового комплекса. Белок VP35 является кофактором РНК-зависимой РНК-полимеразы и компонентом рибонуклеопротеинового комплекса, в инфицированных клетках выступает в качестве антагониста интерферона, и эта функция характерна для VP35 всех филовirusов. Белок VP40 является матриксным белком, ассоциирован с внутренней поверхностью вирусной оболочки; принимает участие в сборке и почковании вирионов,

у Марбургвируса проявляет функции антагониста интерферона. Трансмембранный гликопротеин GP отвечает за связывание с клеточными рецепторами, проникновение вируса в клетку и слияние мембран. VP30 является минорным компонентом рибонуклеопротеинового комплекса, участвует в инициации транскрипции. Белок VP24 принимает участие в сборке нуклеокапсида, регулировании транскрипции и трансляции, у эболавирусов этот белок является антагонистом интерферона. РНК-зависимая РНК-полимераза L входит в состав рибонуклеопротеинового комплекса, участвует в транскрипции и репликации вирусного генома, а также в редактировании мРНК [3, 7].

Все филовirusы имеют схожую структуру генома, однако существуют некоторые межвидовые и внутривидовые отличия. Так, для генома Марбургвируса показано одно перекрытие между генами VP30 и VP24, эболавирусы Заир, Судан, Тай Форест и Бундибуго имеют три перекрытия VP35/VP40, GP/VP30, VP30/VP24, эболавирус Рестон — те же, за исключением GP/VP30, в геноме Лловиувirusа были выявлены 4 перекрытия между генами NP/VP35, VP35/VP40, VP40/GP и GP/VP30 [3]. Геном всех филовirusов имеет 7 открытых рамок считывания, однако у Лловиувirusа предполагается 6 транскриптов мРНК, один из которых является бицистронным с одной рамкой считывания для генов VP24 и L [8]. У всех эболавирусов ген GP кодирует неструктурный белок — растворимый (soluble) гликопротеин sGP, а полноразмерный структурный гликопротеин GP и малый растворимый (small soluble) ssGP являются продуктами трансляции мРНК, появляющихся после редактирования транскрипта гена GP [9]. Открытые рамки считывания фланкированы нетранслируемыми участками, размер которых варьирует от 57 до 684 нуклеотидов, что является уникальной особенностью филовirusов [3].

Вопрос о происхождении филовirusов является предметом дискуссии. Проведенный Carroll et al. анализ скорости молекулярной эволюции (число нуклеотидных замен на сайт в год) на примере 97 полногеномных последовательностей известных филовirusов, представленных в базе GenBank, показал, что появление недавнего общего предшественника семейства Filoviridae произошло примерно 10 400 лет назад, что соответствует окончанию последнего ледникового периода [10]. Высокая скорость молекулярной эволюции характерна для эболавирусов Заир ($7,06 \cdot 10^{-4}$ замен на сайт в год) и Рестон ($8,21 \cdot 10^{-4}$), и, согласно проведенным расчетам, они являются самыми «молодыми» среди филовirusов — время появления последнего общего предшественника оценивается 1960 и 1979 гг. соответственно. Эболавирус Судан является самым древним среди эболавирусов (вре-

мя появления последнего общего предшественника ~1173 г.) и характеризуется самой низкой ($0,46 \cdot 10^{-4}$) среди филовирусов скоростью молекулярной эволюции. Несколько моложе него Марбургвирус, общий предшественник которого появился примерно в 1302 г. [10]. Что касается эболавируса, ставшего причиной вспышки болезни Эбола в Западной Африке в 2013–2016 гг., филогенетическое сравнение последовательностей вирусного генома изолятов из Сьерра-Леоне и Гвинеи 2014 г. с 20 более ранними последовательностями эболавируса Заир позволяет предполагать, что появление его предшественника произошло примерно в 2004 г. в районе Центральной Африки [11].

С развитием технологий секвенирования в геномах многих видов позвоночных и беспозвоночных животных были обнаружены эндогенные вирусные элементы различных РНК-содержащих вирусов, в том числе и филовирусов [12]. NP-, VP35- и L-филовирус-подобные эндогенные элементы были обнаружены в геномах насекомых: рукокрылых Евразии и Северной Америки, грызунов семейства хомяковых (Cricetidae) Евразии и Северной Америки, египетского тушканчика (Северо-Восточная Африка, Ближний Восток), обыкновенной бурозубки (Евразия), кенгуру Евгении (Австралия), домового опоссума (Южная Америка), слепыша *Spalax galili* (Ближний Восток), кенгурового прыгуна Орда (Северная Америка), голого землекопа (Восточная Африка), морской свинки (Южная Америка), лисьего кузу (Австралия), малого ежового тенрека (Мадагаскар), а также в геномах домовый мыши и серой крысы [13, 14]. Taylor et al. было показано, что NP- и L-филовирус-подобные последовательности из генома южноамериканского домового опоссума *Monodelphis domestica* имеют высокий уровень гомологии с фрагментами генов NP и L Марбургвируса в сравнении с аналогичными филовирус-подобными последовательностями из геномов других млекопитающих. Эти данные позволяют предполагать, что последними по времени в интеграцию филовирусов были вовлечены южноамериканские сумчатые [13]. Анализ библиотек кДНК из разных органов австралийского сумчатого лисьего кузу *Trichosurus vulpecula* показал наличие копий NP-филовирус-подобных последовательностей в тканях, играющих важную роль в репликации филовирусов и патогенезе вызываемой ими болезни — в печени, селезенке, лимфатической системе и гонадах [13]. На основании данных размещения в геномах грызунов семейства хомяковых (Cricetidae) NP- и VP35-эболавирус-подобных элементов Taylor et al. предполагают, что интегра-

ция этих палеовирусных элементов в геном грызунов произошла после расхождения Эболавирусов и Куэзавирусов от Марбургвирусов в раннем Миоцене (~23–5 млн лет назад), что может свидетельствовать о древнем происхождении филовирусов [14]. В целом, вопросы эволюции и происхождения филовирусов остаются на сегодняшний день малоизученными.

Филовирусы Юго-Восточной Азии и Китая

В 1989 г. в США (г. Рестон, штат Вирджиния) из образцов внутренних органов импортированных с Филиппин яванских макаков (*Macaca fascicularis*), погибших во время вспышки геморрагической лихорадки, был изолирован эболаподобный вирус (эболавирус Рестон, согласно современной номенклатуре Международного комитета по таксономии вирусов), ставший первым филовирусом неафриканского происхождения [15]. В 1992 г. на Филиппинах в одном из центров по разведению приматов произошла вспышка среди яванских макаков с гибелью 82% заболевших, причиной которой был признан эболавирус Рестон, что стало первым доказательством его циркуляции на Филиппинах [16]. В 2007–2008 гг. эболавирус Рестон был изолирован из образцов внутренних органов домашних свиней, погибших во время вспышки заболевания, вызванного вирусом репродуктивно-респираторного синдрома (PPC) [17]. Проведенное позже обследование разных видов рукокрылых на Филиппинах выявило наличие антител, специфичных к эболавирусу Рестон, у представителей 3 видов крыланов — цепкохвостой летучей собаки (*Rousettus amplexicaudatus*), гривастого ацеродона (*Acerodon jubatus*) и гигантской летучей лисицы (*Pteropus vampyrus*), вирусной РНК — у восточного длиннокрыла (*Miniopterus schreibersii*, насекомоядные)¹ [18, 19]. Специфичные антитела к этому вирусу при отсутствии клинических проявлений обнаруживались в разные годы у людей — работников центров по разведению приматов, где имели место вспышки вызванного им заболевания, а также у работников свиноферм и скотоферм, контактировавших с больными животными или их органами и тканями [17]. Последняя вспышка заболевания, вызванного эболавирусом Рестон у яванских макаков, была зарегистрирована на Филиппинах в карантинном центре для приматов в провинции Южный Лузон в августе 2015 г. [20]. Изоляция вируса от обезьян и домашних свиней, обнаружение вирусной РНК и антител к нему у рукокрылых свидетельствуют о наличии на территории Филиппин природных очагов эболавируса Рестон.

¹ С 2008 г. вид *M. schreibersii* Oriental-Australasian «schreibersii» complex выделен в *M. fuliginosus*. Источник: www.iucnredlist.org

Обследование потенциальных носителей и восприимчивых к эболавирусу Рестон животных проводилось в других странах Юго-Восточной Азии (ЮВА) и в Китае (рис. 1). Серологическое обследование калимантанских орангутанов (*Pongo pygmaeus*, семейство гоминиды, Hominidae) в 2005–2006 гг. показало наличие антител, специфичных к гликопротеину эболавируса Рестон у клинически здоровых приматов, при этом в большей части сывороток серопозитивных животных были обнаружены специфичные антитела к гликопротеинам всех известных эболавирусов (включая эболавирус Заир) и Марбургвируса [21]. В отличие от африканских видов гоминид — западной гори́ллы (*Gorilla gorilla*) и обыкновенного шимпанзе (*Pan troglodytes*), высокочувствительных к африканским эболавирусам [22], среди обследованных калимантанских орангутанов 18% животных имели антитела ко всем известным эболавирусам без проявлений эпизоотического процесса.

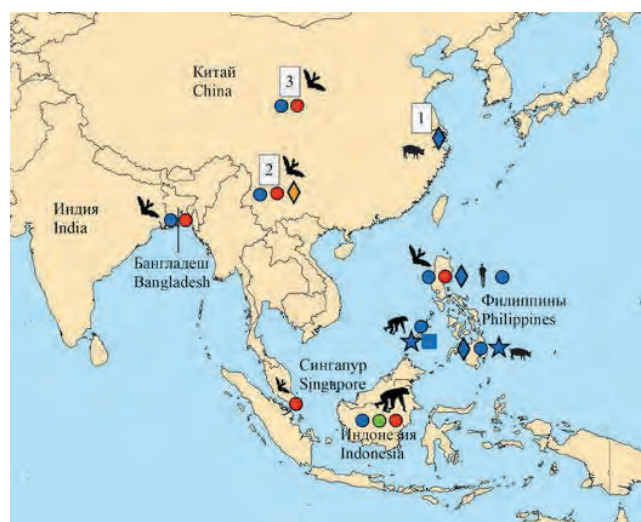


Рис. 1. Распространение филовирuсов в Юго-Восточной Азии и Китае:

☆ изоляция вируса
 ○ антитела
 △ антиген
 ◇ РНК

Вирuсы:
 ■ — эболавирус Рестон ■ — африканские эболавирусы
 ■ — Марбургвирус ■ — неклассифицированные филовирuсы

Места сбора материала (КНР):

1 — г. Шанхай; 2 — провинция Юньнань; 3 — провинции материковой части Китая

Выбранный Nidom et al. для исследования вид приматов относится к эндемикам о. Калимантан (Индонезия), что исключает возможность интродукции неэндемичных филовирuсов, связанной с завозом животных из других регионов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии на о. Калимантан природных очагов циркуляции разных филовирuсов с неизвестным природным резервуаром. Обследование сывороток крови нескольких видов рукокрылых в Бангладеш в 2010–2011 гг. методами иммуноферментного анализа (ИФА) и

Вестерн блота выявило наличие антител к эболавирусам Заир и Рестон у летучих собак Лешенолта (*Rousettus leschenaultii*), отловленных в оба сезона. У некоторых серопозитивных животных преобладали антитела, реагирующие с антигеном эболавируса Заир при анализе двумя методами; РНК эболавирусов при этом обнаружена не была [23]. В 2011 г. в Китае РНК эболавируса Рестон была обнаружена в образцах внутренних органов домашних свиней, погибших во время вспышки РРС на нескольких фермах в окрестностях г. Шанхай [24], что является в настоящее время самой северной точкой (31° с.ш.), где была отмечена циркуляция этого эболавируса. Обследование разных видов рукокрылых в Китае (провинция Юньнань) в период 2009–2015 гг. выявило наличие специфичных антител к эболавирусу Рестон у представителей пещерного крылана (*Eonycteris spelaea*), ночницы Риккетта (*Myotis ricketti*) и рукокрылых рода *Rousettus*. Кроме того, в сыворотках от этих серопозитивных животных были обнаружены антитела, реагирующие также с антигеном эболавируса Заир в ИФА и Вестерн блоте [25]. Серологическое обследование представителей 3 видов крыланов (пещерного крылана, малайского короткомордого крылана *Cynopterus brachyotis*, короткомордого крылана Лукаса *Penthetor lucasi*), проведенное в период 2011–2016 гг. в Сингапуре, показало наличие у некоторых животных антител, специфичных к эболавирусам Заир, Судан, Бундибутио и Тай Форест и отсутствие специфичных антител к эболавирусу Рестон [26].

Молекулярно-генетический анализ образцов внутренних органов рукокрылых из разных провинций материкового Китая позволил идентифицировать РНК филовирuсов, не относящихся ни к одному из известных в настоящее время родов семейства Filoviridae. В 2013 г. в образцах легких от клинически здоровых летучих собак Лешенолта были выявлены фрагменты генов VP35 и L филовируса, формирующего отдельную ветвь на филогенетическом дереве [27]. Yang et al. обнаружили РНК филовирuсов в образцах внутренних органов пещерных крыланов и рукокрылых рода *Rousettus*, отловленных в 2009 г. и 2015 г. По результатам филогенетического анализа фрагментов гена L изоляты филовирuсов от рукокрылых кластеризовались на три группы, две из которых формировали отдельную ветвь от изолятов Марбургвируса, выделенных от людей и рукокрылых [25]. РНК неклассифицированных филовирuсов была обнаружена в образцах от животных, отловленных в разные годы (2009, 2013 и 2015 гг.) и в разных провинциях, что свидетельствует о постоянной циркуляции филовирuсов в популяциях рукокрылых в Китае (см. рис. 1). При этом находки РНК филовирuсов были характерны только для видов, использующих в качестве дневных убежищ пещеры.

В целом, на основании данных, представленных в научной литературе, можно констатировать наличие природного очага эболавируса Рестон на территории Филиппин, циркуляцию этого вируса в некоторых странах ЮВА и в Китае среди диких (рукокрылые, приматы) и домашних (свиньи) животных. Единственным восприимчивым к этому вирусу видом животных являются яванские макаки. Этот вид обезьян широко распространен в странах ЮВА, наряду с другими приматами семейства мартишковых (*Cercopithecidae*), но на Филиппинах он является единственным представителем этого семейства [28]. Вспышки заболевания, вызванные эболавирусом Рестон, были зарегистрированы только среди животных, находящихся в центрах по разведению приматов или карантина, случаев заболевания обезьян в дикой природе, в том числе среди локальных островных популяций, отмечено не было. Домашние свиньи являются, по-видимому, случайными хозяевами эболавируса Рестон — экспериментальное инфицирование им свиней вызывает развитие бессимптомной инфекции с последующей сероконверсией [29]. Также во время вспышек РРС на Филиппинах и в Китае было отмечено, что эболавирус Рестон обнаруживался в органах больных свиней, инфицированных вирусом РРС, и не был обнаружен в органах здоровых животных [17, 24]. Наличие маркеров эболавируса Рестон у разных видов рукокрылых как на Филиппинах (антитела, РНК), так и в других странах ЮВА и Китае (антитела) позволяет рассматривать их в качестве потенциального природного резервуара этого вируса, по аналогии с африканскими рукокрылыми, считающимися потенциальным природным резервуаром эболавируса Заир.

Как было сказано ранее, появление предшественника эболавируса Рестон относится примерно к 1979 г. [10], при этом Carroll et al. обращают особое внимание на существовавшую в то время усиленную антропогенную нагрузку на экосистемы Филиппин, выраженную в резком росте населения и массовой вырубке лесов. Для этой страны также характерны высокая степень фрагментации территории (свыше 7100 островов Филиппинского архипелага) и наличие более 20 тыс. видов-эндемиков среди флоры и фауны [30]. Следствием этого является наличие большого числа локальных популяций наземных животных (в том числе восприимчивых к вирусу яванских макаков), отделенных друг от друга естественным физическим барьером (проливы между островами Филиппинского архипелага). Фауна рукокрылых Филиппин насчитывает 79 видов, из которых 40 видов используют пещеры в качестве дневных убежищ [31]. Длительная антропогенная нагрузка в сочетании с уникальными географическими, фаунистическими

и экологическими особенностями могли способствовать образованию устойчивых природных очагов эболавируса Рестон именно на территории Филиппин.

Остается открытым вопрос о возможном участии людей в циркуляции азиатских филовирсов. Несмотря на находки филовирсной РНК и антител к различным эболавирусам у рукокрылых в Китае и некоторых странах ЮВА, серологическое обследование людей было ограничено только работниками центров по разведению приматов, свиноферм и скотобоен на Филиппинах, где был обнаружен эболавирус Рестон. При этом Openshaw et al. на примере сельских районов Бангладеш были описаны различные формы взаимодействия людей с рукокрылыми, включая охоту и употребление в пищу мяса крыланов в половине обследованных деревень [32], что позволяет предполагать наличие специфических антител к филовирсам у лиц, активно контактирующих с рукокрылыми.

Филовirusы в Европе

В 2002 г. в пещерах Франции, Испании и Португалии была отмечена массовая гибель колоний обыкновенного длиннокрыла *Miniopterus schreibersii*. Во время эпизоотии из пещеры Лловиу (провинция Астуриас, Испания) было взято 20 тушек погибших животных для проведения патолого-анатомических, микробиологических и токсикологических исследований (рис. 2).

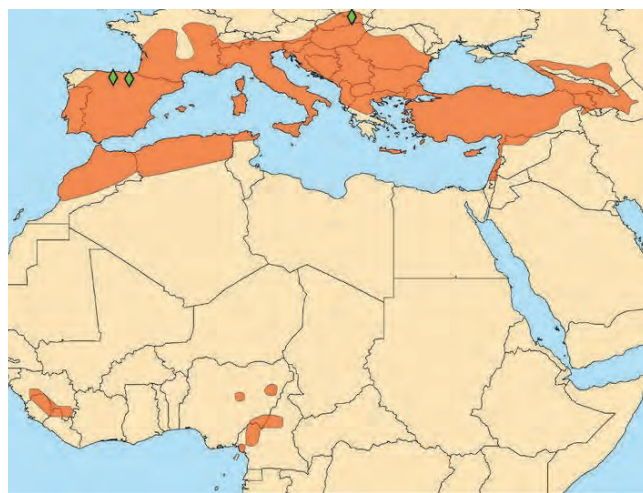


Рис. 2. Места гибели обыкновенных длиннокрылов *M. schreibersii*, вызванной Лловиу вирусом:

— ареал *M. schreibersii* — места обнаружения РНК Лловиу вируса

Гистологические исследования образцов легких погибших обыкновенных длиннокрылов показали наличие признаков вирусной пневмонии. Был проведен анализ образцов легких и селезенок погибших длиннокрылов методом ПЦР на наличие генетического материала лисса-, коро-

на-, парамиксо-, хенипа-, герпес- и филовирuсов. В легких, печени, селезенках и ректальных мазках 5 животных были идентифицированы нуклеотидные последовательности, относящиеся к геному филовирuсов; методом РеалТайм-ПЦР было установлено наличие генетического материала филовирuсов в образцах от 15 погибших животных. Гибель обыкновенных длиннокрылов была отмечена в нескольких пещерах провинции Кантабрия (Испания), где были собраны образцы головного мозга, легких, печени, ректальных и глоточных мазков от 14 погибших животных (5 обыкновенных длиннокрылов и 9 больших ночниц *Myotis myotis*). Анализ образцов методом РеалТайм-ПЦР показал наличие генетического материала филовирuсов у всех погибших длиннокрылов, но ни у одной из погибших больших ночниц. Определение нуклеотидной последовательности вирусного генома проводилось с помощью разных методов секвенирования из образцов печени с максимальной вирусной нагрузкой по данным РеалТайм-ПЦР. Идентифицированный филовирус получил название Лловиу вирус (*Lloviu virus*) [8]. В 2013 г., согласно решению Международного комитета по таксономии виpусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), он был признан единственным представителем вида *Lloviu cuevavirus* рода *Cuevavirus* семейства *Filoviridae* [1].

В период 2004–2008 гг. РеалТайм-ПЦР анализ ректальных и глоточных мазков и образцов фекалий от 1295 здоровых рукокрылых из разных районов Испании, относящихся к 29 видам (в том числе от 45 здоровых обыкновенных длиннокрылов из пещеры Лловиу), показал отсутствие генетического материала Лловиу виpуса.

В 2013 г. в Венгрии в одной из пещер горного массива Бюкк была отмечена массовая гибель (порядка 500 особей) колонии обыкновенного длиннокрыла. При внешнем осмотре погибших животных вокруг носовых ходов были обнаружены сгустки крови, что указывало на возможные респираторные геморрагии. В связи с состоянием тушек погибших длиннокрылов проведение вирусологического исследования было исключено. Обследование других известных колоний обыкновенного длиннокрыла в этом районе не выявило случаев массовой гибели животных. В 2016 г. примерно в 50 км на северо-восток от места массовой гибели длиннокрыла в 2013 г., у входа в пещеру с колонией этого вида были обнаружены 5 особей с признаками респираторного кровотечения. 7 клинически здоровых животных находились в глубине пещеры в состоянии гибернации (спячки) отдельно от больных. В декабре 2017 г. была отмечена гибель 25 обыкновенных длиннокрылов, находящихся в отдельной зимовочной колонии. Учитывая состояние части тушек погибших жи-

вотных, гибель могла произойти в период с июля по декабрь. Тушки животных, погибших относительно недавно («fresh carcasses»), были направлены для исследований. В образцах легкого и селезенки одного из 5 взятых для анализа животных была обнаружена РНК филовирuсов. Филогенетический анализ, проведенный по фрагментам генов L и NP, показал принадлежность филовирuса, обнаруженного в Венгрии, к виду *Lloviu cuevavirus*, ранее идентифицированному в Испании. Попытки изоляции виpуса на культуре клеток из образцов внутренних органов (головной мозг, легкие, печень, почки и селезенка) животного, позитивного на наличие филовирuсной РНК, оказались безуспешными [33].

Обыкновенный длиннокрыл (*M. schreibersii* (Kuhl, 1817), Chiroptera: Miniopteridae) — мигрирующий, широко распространенный вид на юго-западе Европы, в Турции, на Ближнем Востоке и Кавказе; встречается в Северной и Западной Африке [34]. Рукокрылые этого вида образуют колонии от сотен и тысяч животных (выводковые колонии в период размножения) до нескольких (не более 30) особей (зимовочные колонии, особенно на северной границе ареала); колонии имеют свою социальную структуру. В качестве дневных убежищ предпочитают карстовые полости (пещеры, гроты, галереи), реже заброшенные туннели и штольни, очень восприимчивы к антропогенному воздействию [28]. В Российской Федерации обыкновенный длиннокрыл встречается на юге Краснодарского края, занесен в Красную книгу России [35, 36]. Этот вид встречается также в Республике Абхазия, при этом, согласно многолетним наблюдениям, в разные годы отмечались значительные колебания численности обыкновенного длиннокрыла в пещере Уаз-Абаа, одном из важнейших убежищ для рукокрылых Абхазии [37]. Данные по динамике численности этого вида на юге России в доступной научной литературе (в том числе ретроспективные) отсутствуют. Значительное снижение численности обыкновенных длиннокрылов в разных частях ареала этого вида в Европе было одним из показателей эпизоотического процесса, вызванного циркуляцией среди них Лловиу виpуса [24]. В связи с этим для изучения возможной циркуляции этого филовирuса среди обыкновенного длиннокрыла в пределах ареала на юге РФ и сопредельных территорий (Республика Абхазия) особую актуальность приобретает мониторинг численности этих рукокрылых в местах убежищ.

Заключение

На основании анализа доступной научной литературы, в настоящее время доказана циркуляция филовирuсов в некоторых странах Юго-Восточной Азии, в Китае и Европе. Северная граница цирку-

ляции филовирюсов в Азии соответствует 31° с.ш. (эболавирус Рестон, Китай), в Европе — 48° с.ш. (Лловиу вирус, Венгрия). Носителями или восприимчивыми животными преимущественно являются виды рукокрылых, использующих в качестве убежищ пещеры. Согласно результатам филогенетического анализа филовирюсов, обнаруженных у рукокрылых в Китае, видовое разнообразие вирусов семейства Filoviridae может быть значительно шире в сравнении с официально признанными видами. Выявление у рукокрылых и обезьян в отдельных странах ЮВА и Китае антител, специфичных к антигенам африканских филовирюсов, свидетельствует о циркуляции на этих территориях вирусов, антигенно близких с филовирюсами, циркулирующими в Африке. Для эболавируса Рестон показано отсутствие патогенности для человека, в отношении других филовирюсов ЮВА, Китая и Европы патогенность для человека и животных остается в настоящее время неизвестной. Сочетание демографических, фаунистических и экологических факторов может способствовать формированию очагов циркуляции филовирюсов в разных странах ЮВА, в том числе активно посещаемых с туристическими целями. Обитание на части территории РФ и в сопредельных государствах восприимчивого к Лловиу вирусу обыкновенного длиннокрыла создает условия для возможной циркуляции филовирюсов на территории России.

Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ГЗ-23/16.

Литература

1. Virus Taxonomy: 2017 Release. EC 49, Singapore, July 2017. [Cited 22.08.2018] Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
2. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol.* 2018 Aug. doi: 10.1038/s41564-018-0227-2.
3. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution. *Adv Virus Res.* 2018; 100:189-221. doi: 10.1016/bs.aivir.2017.12.002.
4. Vine V, Scott DP, Feldmann H. Ebolaviruses. *Methods and Protocols.* Methods Mol. Biol. Springer Science + Business Media LLC. c2017. Ebolavirus: An Overview of Molecular and Clinical Pathogenesis. p. 39-50. doi: 10.1007/978-1-4939-7116-9_3.
5. Brainard J, Pond K, Hooper L, et al. Presence and Persistence of Ebola or Marburg Virus in Patients and Survivors: A Rapid Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Feb; 10(2):e0004475. doi: 10.1371/journal.pntd.0004475.
6. Subissi L, Keita M, Mesfin S, et al. Ebola Virus Transmission Caused by Persistently Infected Survivors of the 2014-2016 Outbreak in West Africa. *J Infect Dis.* 2018 Jun; doi: 10.1093/infdis/jiy280.
7. Cantoni D, Rossman JS. Ebolaviruses: New roles for old proteins. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 May; 12(5):e0006349. doi: 10.1371/journal.pntd.0006349.
8. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011 Oct; 7(10):e1002304. doi: 10.1371/journal.ppat.1002304.
9. Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, et al. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol.* 2011 Jun; 85(11):5406-14. doi: 10.1128/JVI.02190-10.
10. Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol.* 2013 Mar; 87(5):2608-16. doi: 10.1128/JVI.03118-12.
11. Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science.* 2014 Sep; 345(6202):1369-72. doi: 10.1126/science.1259657.
12. Patel MR, Emerman M, Malik HS. Paleovirology — ghosts and gifts of viruses past. *Curr Opin Virol.* 2011 Oct; 1(4):304-9. doi: 10.1016/j.coviro.2011.06.007.
13. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol.* 2010 Sep; 10:193. doi: 10.1186/1471-2148-10-193.
14. Taylor DJ, Ballinger MJ, Zhan JJ, et al. Evidence that ebolaviruses and cuevaviruses have been diverging from marburgviruses since the Miocene. *PeerJ.* 2014 Jun; 2:e556. doi: 10.7717/peerj.556.
15. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet.* 1990 Mar; 335(8688):502-5.
16. Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *Am J Trop Med Hyg.* 1992 Jun; 46(6):664-71.
17. Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis.* 2011 Nov; 204(Suppl 3):S757-760. doi: 10.1093/infdis/jir296.
18. Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, et al. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct; 17(8):1559-60. doi: 10.3201/eid1708.101693.
19. Jayme SI, Field HE, de Jong C, et al. Molecular evidence of Ebola Reston virus infection in Philippine bats. *Virol J.* 2015 Jul; 12:107. doi: 10.1186/s12985-015-0331-3.
20. Demetria C, Smith I, Tan T, et al. Reemergence of Reston ebolavirus in Cynomolgus Monkeys, the Philippines, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jul; 24(7):1285-91. doi: 10.3201/eid2407.171234.
21. Nidom CA, Nakayama E, Nidom RV, et al. Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One.* 2012 Jul; 7(7):e40740. doi: 10.1371/journal.pone.0040740.
22. Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, et al. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science.* 2004 Jan; 303(5656):387-90.
23. Olival KJ, Islam A, Yu M, et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2013 Feb; 19(2):270-73. doi: 10.3201/eid1902.120524.
24. Pan Y, Zhang W, Cui L, et al. Reston virus in domestic pigs in China. *Arch Virol.* 2014 May; 159(5):1129-32. doi: 10.1007/s00705-012-1477-6.
25. Yang XL, Zhang YZ, Jiang RD, et al. Genetically Diverse Filoviruses in Rousettus and Eonycteris spp. Bats, China, 2009 and 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017 Mar; 23(3):482-86. doi: 10.3201/eid2303.161119.
26. Laing ED, Mendenhall IH, Linster M, et al. Serologic Evidence of Fruit Bat Exposure to Filoviruses, Singapore, 2011-2016. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jan; 24(1):114-17. doi: 10.3201/eid2401.170401.
27. He B, Feng Y, Zhang H, et al. Filovirus RNA in Fruit Bats, China. // *Emerg Infect Dis.* 2015 Sep; 21(9):1675-1677. doi: 10.3201/eid2109.150260.

28. The IUCN Red List of Threatened Species [Cited 02.08.2018] <http://www.iucnredlist.org>

29. Marsh GA, Haining J, Robinson R, et al. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis.* 2011 Nov; 204(Suppl 3):S804-9. doi: 10.1093/infdis/jir300.

30. Monteclaro RAO, Nu eza OM. Species diversity of fruit bats in Bega Watershed, Prosperidad, Agusan del sur, Philippines. *J Bio Env Sci.* 2015 Apr; 6(4):124-37.

31. Alviola PA, Macasaet JPA, Afuang LE, et al. Cave-dwelling bats of Marinduque Island, Philippines. 2015; *Mus Pub Nat His.* 4:1-17.

32. Openshaw JJ, Hegde S, Sazzad HMS, et al. Bat Hunting and Bat-Human Interactions in Bangladeshi Villages: Implications for Zoonotic Disease Transmission and Bat Conservation. *Transbound Emerg Dis.* 2017 Aug; 64(4):1287-93. doi: 10.1111/tbed.12505.

33. Kemenesi G, Kurucz K, Dallos B, et al. Re-emergence of Lloviu virus in *Miniopterus schreibersii* bats, Hungary, 2016. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Apr; 7(1):66. doi: 10.1038/s41426-018-0067-4.

34. Система отряда рукокрылых Chiroptera [Cited 02.08.2018] Available from: <http://zmmu.msu.ru/bats/science/system/system.html>

35. Romashin AV. Bats of the Sochi National Park and their protection. *Central European Journal of Zoology.* 2015; 1(1):4-23. DOI: 10.13187/cejz.2015.1.4

36. Красная книга России [Cited 02.08.2018] Available from: <http://redbookrf.ru/obyknovennyy-dlinnokryl-miniopterus-schreibersi>

37. Иваницкий, А.Н. Пещера Уаз-Абаа — важнейшее убежище рукокрылых (Chiroptera) Абхазии. // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. — 2016. — Т. 21, №2. — С. 615-618. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-615-618

References

1. Virus Taxonomy: 2017 Release. EC 49, Singapore, July 2017. [Cited 22.08.2018] Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

2. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol.* 2018 Aug. doi: 10.1038/s41564-018-0227-2.

3. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution. *Adv Virus Res.* 2018; 100:189-221. doi: 10.1016/bs.aivir.2017.12.002.

4. Vine V, Scott DP, Feldmann H. Ebolaviruses. *Methods and Protocols. Methods Mol. Biol. Springer Science + Business Media LLC.* c2017. Ebolavirus: An Overview of Molecular and Clinical Pathogenesis. p. 39-50. doi: 10.1007/978-1-4939-7116-9_3.

5. Brainard J, Pond K, Hooper L, et al. Presence and Persistence of Ebola or Marburg Virus in Patients and Survivors: A Rapid Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Feb; 10(2):e0004475. doi: 10.1371/journal.pntd.0004475.

6. Subissi L, Keita M, Mesfin S, et al. Ebola Virus Transmission Caused by Persistently Infected Survivors of the 2014-2016 Outbreak in West Africa. *J Infect Dis.* 2018 Jun; doi: 10.1093/infdis/jiy280.

7. Cantoni D, Rossman JS. Ebolaviruses: New roles for old proteins. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 May; 12(5):e0006349. doi: 10.1371/journal.pntd.0006349.

8. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011 Oct; 7(10):e1002304. doi: 10.1371/journal.ppat.1002304.

9. Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, et al. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol.* 2011 Jun; 85(11):5406-14. doi: 10.1128/JVI.02190-10.

10. Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol.* 2013 Mar; 87(5):2608-16. doi: 10.1128/JVI.03118-12.

11. Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science.* 2014 Sep; 345(6202):1369-72. doi: 10.1126/science.1259657.

12. Patel MR, Emerman M, Malik HS. Paleovirology — ghosts and gifts of viruses past. *Curr Opin Virol.* 2011 Oct; 1(4):304-9. doi: 10.1016/j.coviro.2011.06.007.

13. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol.* 2010 Sep; 10:193. doi: 10.1186/1471-2148-10-193.

14. Taylor DJ, Ballinger MJ, Zhan JJ, et al. Evidence that ebolaviruses and cuevaviruses have been diverging from marburgviruses since the Miocene. *PeerJ.* 2014 Jun; 2:e556. doi: 10.7717/peerj.556.

15. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet.* 1990 Mar; 335(8688):502-5.

16. Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *Am J Trop Med Hyg.* 1992 Jun; 46(6):664-71.

17. Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis.* 2011 Nov; 204(Suppl 3):S757-760. doi: 10.1093/infdis/jir296.

18. Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, et al. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct; 17(8):1559-60. doi: 10.3201/eid1708.101693.

19. Jayme SI, Field HE, de Jong C, et al. Molecular evidence of Ebola Reston virus infection in Philippine bats. *Virol J.* 2015 Jul; 12:107. doi: 10.1186/s12985-015-0331-3.

20. Demetria C, Smith I, Tan T, et al. Reemergence of Reston ebolavirus in *Cynomolgus* Monkeys, the Philippines, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jul; 24(7):1285-91. doi: 10.3201/eid2407.171234.

21. Nidom CA, Nakayama E, Nidom RV, et al. Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One.* 2012 Jul; 7(7):e40740. doi: 10.1371/journal.pone.0040740.

22. Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, et al. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science.* 2004 Jan; 303(5656):387-90.

23. Olival KJ, Islam A, Yu M, et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2013 Feb; 19(2):270-73. doi: 10.3201/eid1902.120524.

24. Pan Y, Zhang W, Cui L, et al. Reston virus in domestic pigs in China. *Arch Virol.* 2014 May; 159(5):1129-32. doi: 10.1007/s00705-012-1477-6.

25. Yang XL, Zhang YZ, Jiang RD, et al. Genetically Diverse Filoviruses in *Rousettus* and *Eonycteris* spp. Bats, China, 2009 and 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017 Mar; 23(3):482-86. doi: 10.3201/eid2303.161119.

26. Laing ED, Mendenhall IH, Linster M, et al. Serologic Evidence of Fruit Bat Exposure to Filoviruses, Singapore, 2011-2016. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jan; 24(1):114-17. doi: 10.3201/eid2401.170401.

27. He B, Feng Y, Zhang H, Xu L, et al. Filovirus RNA in Fruit Bats, China. // *Emerg Infect Dis.* 2015 Sep; 21(9):1675-1677. doi: 10.3201/eid2109.150260.

28. The IUCN Red List of Threatened Species [Cited 02.08.2018] <http://www.iucnredlist.org>
29. Marsh GA, Haining J, Robinson R, et al. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis.* 2011 Nov; 204(Suppl 3):S804-9. doi: 10.1093/infdis/jir300.
30. Monteclaro RAO., Nuñez OM. Species diversity of fruit bats in Bega Watershed, Prosperidad, Agusan del sur, Philippines. *J Bio Env Sci.* 2015 Apr; 6(4):124-37.
31. Alviola PA, Macasaet JPA, Afuang LE, et al. Cave-dwelling bats of Marinduque Island, Philippines. 2015; *Mus Pub Nat His.* 4:1-17.
32. Openshaw JJ, Hegde S, Sazzad HMS, et al. Bat Hunting and Bat-Human Interactions in Bangladeshi Villages: Implications for Zoonotic Disease Transmission and Bat Conservation. *Transbound Emerg Dis.* 2017 Aug; 64(4):1287-93. doi: 10.1111/tbed.12505.
33. Kemenesi G, Kurucz K, Dallos B, et al. Re-emergence of Lloviu virus in *Miniopterus schreibersii* bats, Hungary, 2016. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Apr; 7(1):66. doi: 10.1038/s41426-018-0067-4.
34. System of Order Chiroptera [Cited 02.08.2018] Available from: <http://zmmu.msu.ru/bats/science/system/system.html>
35. Romashin AV. Bats of the Sochi National Park and their protection. *Central European Journal of Zoology.* 2015; 1(1):4-23. DOI: 10.13187/cejz.2015.1.4
36. Red Book of Russia [Cited 02.08.2018] Available from: <http://redbookrf.ru/obyknovennyy-dlinnokryl-miniopterus-schreibersi>
37. Ivanitskiy AN. The Waz-Abaa cave — an important shelter for bats (Chiroptera) of Abkhazia. *Vestnik Tambovskogo Universiteta. Seria: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki.* 2016; 21(2): 615-18. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-615-618 (in Russian)

Авторский коллектив:

Поршаков Александр Михайлович — старший научный сотрудник лаборатории эпизоотологии отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», к.б.н.; тел.: 8(8452) 26-21-31, e-mail: rusrapi@microbe.ru

Кононова Юлия Владимировна — старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-60; e-mail: kononova@vector.nsc.ru, yuliakononova07@yandex.ru

Льонг Тхи Мо — научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований Российско-Вьетнамского тропического центра (Южное отделение), к.х.н.; тел.: +84-983-067-001, e-mail: luongmo@mail.ru

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ГЕПАТИТА В

Р.Р. Ходжибеков¹, О.Н. Хохлова², А.Р. Рейзис², Г.М. Кожевникова¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Plasmacytoid dendritic cells and their role in the immunopathogenesis of viral infections for example hepatitis B

R.R. Khodzhibekov¹, O.N. Khokhlova², A.R. Reizis², G.M. Kozhevnikova¹

¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Новым направлением в понимании механизмов иммунного ответа при вирусных гепатитах является открытие уникального типа иммунных клеток — плазмоцитоподобных дендритных клеток (pDCs). Плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs) — клетки лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. Функционально являются профессиональными ИФН- α -продуцирующими клетками, которые играют важную роль в противовирусном иммунном ответе. Данные о механизмах участия pDCs при инфекции вирусом гепатита В немногочисленны и противоречивы. При хронической инфекции ВГВ роль pDCs остается загадочной и плохо изученной с противоречивыми результатами pDCs циркулирующей крови, которые по-разному показывают, что они не затронуты или уменьшены. Тем не менее, отмечались функциональные нарушения pDCs у пациентов с хронической инфекцией ВГВ.

Установление этих механизмов, а также поиск причины ускользания вируса гепатита В от иммунной системы и формирования хронической инфекции остаётся на сегодняшний день одним из важных и перспективных направлений научной деятельности.

Ключевые слова: плазмоцитоподобные дендритные клетки, вирусный гепатит В, интерферон α , противовирусный ответ, иммунная система.

Abstract

A new approach in understanding the mechanisms of immune response in viral hepatitis is the discovery of a unique type of immune cells — plasmacytoid dendritic cells (pDCs). Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are cells of lymphoid origin and morphologically resemble plasma cells. Functionally, they are professional IFN- α -producing cells that play an important role in antiviral immune response. Data on the mechanisms of pDCs participation in hepatitis B virus infection are few and contradictory. In chronic HBV infection, the role of pDCs remains mysterious and poorly understood with conflicting circulating blood pDCs results that show differently that they are not affected or reduced. However, functional disorders of pDCs were observed in patients with chronic HBV infection.

The establishment of these mechanisms, as well as the search for the cause of hepatitis B virus latency and the formation of chronic infection remains one of the important and promising areas of scientific activities today.

Key words: plasmacytoid dendritic cells, viral hepatitis B, interferon α , antiviral response, immune system.

Введение

Плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs) — это уникальная популяция иммунных клеток крови, которая специализируется на продукции интерферона (ИФН) I типа и способна осуществлять презентацию антигена (АГ) Т-лимфоцитам. Молниеносная и массивная выработка ИФН I типа в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот в pDCs приводит к запуску каскада последовательных реакций, направленных на активацию врождённого иммунного ответа, а способ-

ность к презентации Т-лимфоцитам АГ позволяет pDCs оказывать влияние на формирование приобретённого иммунного ответа.

pDCs являются активными участниками и играют важную роль во взаимодействии врождённого и приобретённого иммунных ответов, однако нарушение их дифференцировки и функционирования могут повлечь за собой формирование иммунологического дисбаланса и, как следствие, приводить к различным патологическим состояниям.

Изначально pDCs были описаны в человеческих лимфатических узлах как «плазмоцитоподобные моноциты». Впоследствии выяснилось, что эти клетки способны секретировать большие количества ИФН I типа в ответ на вирусное воздействие, и только в 1999 г. мощные интерферонпродуцирующие «плазмоцитоподобные моноциты» были выделены в отдельную клеточную популяцию и названы плазмоцитоподобными дендритными клетками.

С тех пор наши знания о биологии и функционировании pDCs, их взаимодействии с отдельными звеньями иммунной системы, влиянии на формирование тех или иных патологических состояний значительно расширились. Роль pDCs в противовирусном ответе не вызывает сомнений, однако многие вопросы иммунопатогенеза таких значимых инфекций, как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, остаются недостаточно изученными.

В 1958 г. Lennert K. & Remmele W. [1] в своём исследовании впервые сообщили о типе клеток, которые располагались в Т-клеточных зонах человеческих лимфатических узлов и были похожи на плазматические клетки, при этом у них отсутствовали маркёры В-клеток и плазматических клеток, однако экспрессировались некоторые Т-ассоциированные клеточные антигены. На тот момент они получили название Т-ассоциированных (зависимых) плазматических клеток.

В октябре 1988 г. выходит работа [2], в которой представлена гистологическая картина плазмоцитоподобных Т-клеток — они средней величины, с овальными, бледными ядрами и умеренной цитоплазмой. Авторы описали эти клетки как плазмоцитоподобные моноциты из-за их схожести с моноцитом и плазматической клеткой.

В 1997 г. G. Grouard et al. [3] выделили из человеческих миндалин клетки, которые описали как второй тип дендритных клеток. Такое определение было связано с тем, что при клеточной стимуляции с ИЛ-3 (фактор роста и дифференцировки наиболее ранних предшественников кроветворных клеток) и CD40L (суперсемейство фактора некроза опухоли) выделенная клеточная популяция дифференцировалась в зрелые дендритные клетки. Также эти клетки были способны переключать пути дифференцировки Т-лимфоцитов из Th0 (наивные Т-хелперы) в Th2 (Т-хелперы 2 типа). На основании полученных данных авторы сделали вывод: «Данный тип клеток — это второй тип дендритных клеток, определяемый в периферической крови».

В 1999 г. две группы учёных определили эти клетки, дав им первичное название — «натуральные» продуценты ИФН. По мнению Siegal F.P. et al. [4], эти клетки экспрессировали рецептор CD4 и главный комплекс гистосовместимости 2 типа

(МНС II класса). В работе было описано их малое количество в периферической крови, возможность вырабатывать большие количества ИФН, а также подверженность апоптозу и отсутствие на клеточной поверхности линейных маркёров.

В свою очередь, вторая группа учёных под руководством Cella M. et al. [5] назвали эти клетки плазмоцитоподобными моноцитами и предположили, что они могут защищать другие клетки от вирусных инфекций и способствовать выживанию Т-лимфоцитов, активированных антигенами. Как было сказано выше, лишь в 1999 г. эти особые продуценты ИФН получили своё нынешнее название.

pDCs являются самостоятельной клеточной популяцией, однако их развитие начинается с плюрипотентной стволовой клетки, в связи с чем они тесно связаны с классическими дендритными клетками (ДК). Это родство отчасти определяет двойственность их природы и ставит их на первое место как основных участников взаимодействия между врождённым и приобретённым иммунными ответами. Дефект этого звена иммунитета может формировать неадекватные иммунологические изменения и приводить к разнообразным патологическим состояниям.

Этапы дифференцировки и функционирования pDCs

Как было сказано выше, pDCs берут свое начало в костном мозге и, наряду с классическими дендритными клетками, развиваются из плюрипотентной стволовой клетки через ряд предшественников.

Говоря об основных этапах дифференцировки pDCs, необходимо отметить предшественников зрелой pDCs. Так, из общего миелоидного предшественника формируются миелоидные предшественники дендритных клеток (MDP). MDP дают начало моноцитарному ростку, из которого развиваются макрофаги и тканевые ДК. По той же линии (из MDP) идёт формирование общего предшественника ДК (CDP, pro-DC). Общий предшественник ДК характеризуется отсутствием маркёров происхождения (LIN[−]), наличием экспрессии FLT3, M-CSFR (рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов) и рецептора к тирозинкиназе (KIT) [6,7,8]. Из CDP по двум путям дифференцировки формируются pre-pDC и/или предварительная ДК (pre-DC).

Важным этапом в формировании учения и современных представлений о pDCs как отдельном самостоятельном звене иммунитета явилось открытие в 2008 г. B. Reizis с сотрудниками гена E2-2 — фактора транскрипции и регуляции формирования этих клеток [9]. В том числе было установлено, что pre-pDC сильно отличаются от pre-DC и фенотипически представлены как LIN-KITmid /

lowFLT3 + IL-7Rα —, не несут на своей поверхности M-CSFR, однако экспрессируют высокие уровни фактора транскрипции и регуляции E2-2, а отсутствие последнего ведёт к образованию обычных ДК. Из pre-DC дифференцируется непосредственный предшественник ДК, дающий начало CD8⁺ и CD8⁺ клеткам, а из pre-pDC только при активном участии фактора транскрипции E2-2 происходит формирование зрелой pDC [9].

В зрелом состоянии pDCs определяются в периферической крови (0,2–0,5%), в селезёнке, лимфоидных органах, но наибольший пул pDCs представлен в печени.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки человека не несут на своей поверхности таких клеточных маркеров, как: CD3, CD19, CD14, CD16, CD83, CD11b и CD11c, однако избирательно экспрессируют следующие поверхностные молекулы: С-тип лектина BDCA2, рецептор семейства иммуноглобулинов — иммуноглобулиноподобный транскрипт 7 [10], CD4, CD68, CD123 (α-субъединица рецептора IL-3). IL-3 необходим для опосредованного выживания человеческих pDCs *in vitro*. На pDCs также экспрессируется молекула клеточной адгезии — CD2, определение высоких уровней которой позволяет говорить о продукции лизоцима этими клетками, однако способны ли pDCs лизировать бактерии — неизвестно.

Важно отметить, что pDCs несут на своей поверхности молекулы II класса гистосовместимости (MHC-II) и ко-стимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86, необходимые для представления антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам. Однако антигенпрезентирующая функция pDCs не так эффективна, как у классических ДК (cDCs) [8].

Плазмоцитоподобные дендритные клетки — один из основных источников немедленного производства интерферона I типа (α, β) в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот. Они обладают уникальной способностью распознавать вирусные нуклеиновые кислоты, одноцепочечную РНК и неметилированные ДНК-последовательности через Toll-подобные рецепторы (TLR) 7 и 9 [12].

Особого внимания заслуживает процесс функционирования pDCs, в результате которого эти иммунциты приобретают способность вырабатывать в 100–1000 раз больше интерферона I типа (ИФН), чем обычные клетки организма.

Распознавание вирусов и нуклеиновых кислот в pDCs происходит в ответ на активацию Toll like receptors 7 и 9 (TLR7 и TLR9) [13–15], расположенных в определённых участках клеточных эндосом. Так, TLR7 распознаёт вирусную и эндогенную РНК, синтетический олигорибонуклеотид, тогда как TLR9 идентифицирует вирусную ДНК, содержащую неметилированные CpG-богатые последовательности, эндогенную ДНК и синтетические CpG- олигодезоксирибонуклеотиды [16, 17].

Продукция ИФН I типа и провоспалительных цитокинов, опосредованная рецепторами TLR7 и TLR9, зависит от типа взаимодействия этих рецепторов с лигандами [18,19]. Так, мультимерный CpG-А олигонуклеотид, находящийся в ранней эндосоме, активирует MYD88-IRF путь, что приводит к выработке ИФН I типа. Особую роль в активации этого пути также играют: IκB киназа-α (IKKα), остеопонтин и mTOR, тогда как IRF5 является участником пути MYD88-NF-κB, который приводит к экспрессии ко-стимуляторных молекул, секреции провоспалительных цитокинов и активируется при переносе мономерного CpG-B олигонуклеотида к эндосомальному участку и его взаимодействии с соответствующим рецептором [20–23].

pDCs являются активными участниками приобретённого иммунного ответа. Так, активация pDCs и их эффекторных функций, такие как секреция ИФН, могут приводить к лизису клеток-мишеней. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса (MHC I; MHC II) вместе с ко-стимулирующими молекулами (CD80, CD86 и CD40) позволяют pDCs осуществлять переключение CD8⁺ Т-лимфоцитов и представлять антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам. Продукция ИФН I типа и IL-12 в pDCs поддерживает накопление и эффекторные функции CD8⁺ Т-клеток, а также дифференцировку CD4⁺ Т клеток из T help 0 (Th0) в T help 1 (Th1).

В зависимости от экспрессии специфических молекул и цитокинов pDCs способны обеспечивать дифференцировку лимфоцитов в Treg или Th17 лимфоциты. Перекрестное взаимодействие между pDCs и NKT клетками снижает противовирусный приобретённый иммунный ответ. Продукция ИФН, ИЛ-6, В-клеточного активационного фактора (BAFF) в pDCs оказывает влияние на активацию В клеток, производство плазматических клеток и секрецию антител.

TNF-связанный апоптоз индуцирующий лиганд (TRAIL) и гранзим В служат иммунорегуляторными факторами, которые наделяют pDCs способностью убивать опухолевые клетки, индуцировать апоптоз инфицированных CD4⁺ Т-клеток и подавлять пролиферацию Т-клеток. Наконец, pDCs выделяют хемокины, такие как CXCL8-хемокиновый лиганд 8 (CXCL8), CXCL10, CCL3-хемокиновый лиганд 3 (CCL3) и CCL4, которые привлекают иммунные клетки в очаг инфекции или воспаления. Также выработка больших количеств ИФН I типа, ИЛ-12 и ИЛ-18 приводит к увеличению популяции естественных киллеров (NK-клеток).

Таким образом, сложный процесс регуляции этих рецепторов влияет на количество вырабатываемого ИФН в pDCs в ответ на воздействие вирусов и нуклеиновых кислот. Синтез ИФН стимули-

рует запуск каскада последовательных реакций, приводящих к производству провоспалительных цитокинов, которые могут ингибировать вирусную инфекцию и модулировать врожденный и приобретённый противовирусные иммунные ответы [24].

Плазмоцитоидные дендритные клетки и вирусный гепатит В

Роль pDCs в иммунопатогенезе ГВ остаётся малоизученной и обсуждаемой. Большинство исследователей склоняются к тому, что вирус ГВ не оказывает прямого влияния на pDCs, однако отмечено нарушение их функционирования у пациентов с хронической инфекцией.

Показано, что вирус ГВ способен активно изменять функцию pDCs при стимуляции TLR9-лигандом, влияя на их способность повышать регуляцию экспрессии ко-стимулирующих молекул и продукцию цитокинов. Эти эффекты могут быть вызваны поверхностным антигеном (HBsAg) гепатита В, который связывается с рецептором BDCA2, расположенным на pDCs [25, 26]. В работе Sun et al. говорится о том, что HBsAg способен отменять фосфорилирование IRF7, индуцированное TLR9 лигандом, что может приводить к снижению выработки ИФН- α и ухудшению экспрессии костимулирующих молекул [27]. Определённую роль в этом процессе может играть воздействие HBe антигена [28] или нарушение экспрессии TLR9 [29]. Было показано, что высокие уровни HBeAg могут побудить дендритные клетки дифференцироваться в регуляторные дендритные клетки (DCregs). В свою очередь, DCregs могут дифференцировать наивные Т-клетки в Т-регуляторные клетки (T-reg.), которые способны ингибировать вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоцитарные реакции [30].

По мнению исследователей, pDCs могут принимать участие в прогрессировании заболевания во время хронической инфекции, при этом степень воспаления в печёночной ткани обратно пропорциональна количественным показателям pDCs в периферической крови [30, 31]. Количественные изменения пула pDCs в периферической крови могут быть непосредственно связаны с их миграцией в печень, что приводит к накоплению pDCs в очагах воспаления во время хронической инфекции [30, 32, 34, 35].

Так, в исследовании Van der Molen R.G., Sprengers D., Binda R.S. et al. показано, что количественные показатели pDCs у больных ХГВ не отличались от показателей у здоровых, тогда как функциональные показатели (выработка ИФН) в pDCs снижались при сохранении нормальной секреции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 и IL-12) [31]. В исследовании Duan X.Z., Wang M., Li

H.W. et al. продемонстрировано, что количественные показатели и выработка ИФН pDCs снижены у больных, страдающих ХГВ с циррозом печени (ЦП), также отмечено снижение циркулирующих NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). При этом исследователи говорят о том, что терапия ламивудином приводила к нормализации количественных показателей pDCs [33].

Xu Y., Hu Y., Shi B. et al. авторы сообщают, что HBsAg способен ингибировать TLR9-опосредованную активацию и продукцию IFN- α в pDCs. Авторы выдвинули предположение, что HBsAg, циркулирующий в больших количествах во время HBV-инфекции, может взаимодействовать с pDCs и способствовать нарушению их функционирования через HBsAg-опосредованную регуляцию экспрессии SOCS-1 и блокирование BDCA-2 [39]. Это исследование подтверждает данные предыдущих работ, в которых говорится, что функции pDCs, в том числе реакция на стимуляцию лигандом TLR9 и TLR7, выработка интерферона- α и естественная киллерная активация нарушены у пациентов с хронической HBV-инфекцией [39, 40, 41, 42].

Однако некоторые исследования показали, что функция pDCs у пациентов с хронической инфекцией HBV сходна с функцией pDCs у здоровых [41, 43].

Крайне мало работ, изучавших взаимодействие терапии, применяемой для лечения ХГВ и изменения пула и функционального состояния pDCs.

Wei-Hua Cao et al. [44] показали очень интересную взаимосвязь между изменением пула и функциональных характеристик pDCs на фоне терапии ХГВ. Авторы сообщают, что в группе пациентов, получавших терапию PEG-IFN- α -2a и ответивших на неё, достоверно увеличивалось количество функциональных молекул на pDCs (CD86 + pDCs) и маркёр средней интенсивности флуоресценции для функциональных молекул CD86 (CD86MFI) как на 12-й, так и на 24-й нед. терапии по сравнению с исходными показателями. В группе, получавшей энтекавир (ETV), отмечено увеличение только лишь относительных количественных показателей pDCs, тогда как показатели CD86 + pDCs не изменялись.

Особый интерес представляют данные, касающиеся изменения уровня HBsAg. Увеличение показателей CD86 + pDCs на фоне применения PEG-IFN- α -2a коррелировало со снижением HBsAg, начиная с 12-й нед. и далее. В группе ответивших снижением HBsAg такие показатели, как CD86 + pDC% и CD86MFI ($P < 0,001$), заметно увеличились на фоне терапии PEG-IFN- α -2a, тогда как в группе неответчиков по HBsAg только лишь показатель CD86MFI, определяемый после терапии, оказался статистически значим по сравнению с исходными данными.

Также в работе показано, что пациенты, ответившие на терапию PEG-IFN- α -2a, имели достоверно значимое увеличение функциональных молекул на pDCs (CD86+ pDCs), в отличие от неответчиков. Что интересно, данные, полученные на фоне терапии (12 и 24 нед.), достоверно отличались от исходных показателей, определяемых до терапии.

Заключение

Таким образом, способность продуцировать огромное количество ИФН I типа, различные цитокины и хемокины позволяет характеризовать pDCs как основное связующее звено между врожденным и приобретённым иммунными ответами. Данные о механизмах участия pDCs при ГВ-инфекции либо отсутствуют, либо отрывочны и противоречивы.

Установление этих механизмов, а также поиск причины ускользания вируса ГВ от иммунной системы и формирования хронической инфекции остаётся на сегодняшний день одним из важных и перспективных направлений научной деятельности. Более глубокое изучение роли pDCs в иммунопатогенезе гепатита В может пролить свет на актуальные вопросы формирования иммунного ответа организма на внедрение вируса и хронизацию данного заболевания, его исходов и возможностей терапии.

Литература

- Lennert, K. & Remmele, W. [Karyometric research on lymph node cells in man. I. Germinalblasts, lymphoblasts & lymphocytes.]. *Acta Haematol.* 1958; 19, 99 – 113.
- Fabio Facchetti et al. Plasmacytoid T Cells. Immunohistochemical Evidence for Their Monocyte/Macrophage Origin. *The American journal of pathology.* (1988-11-16); 133, 15-21.
- Grouard, G. et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells. *J. Exp. Med.* 1997; 185 (6) , 1101-1111.
- Siegal F.P., Liu Y.I. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science.* 1999; 284 (5421), 1835-1837.
- Cella M. , Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. . *Nat Med.* 1999; 5, 919-923.
- Naik, S. H. Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo. *Nat. Immunol.* 2007; 8(11), 1217-1226.
- Onai, N. e. Identification of clonogenic common Flt3+ MCSFR+ plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat. Immunol.* 2007; 8(11), 1207-1216.
- Reizis, B. Regulation of plasmacytoid dendritic cell development. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22(2), 206-2011.
- Boris Reizis et al. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development. *Cell.* 2008; 135(1), 37-48.
- Facchetti, F. V. The plasmacytoid monocyte/interferon producing cells. *Virchows Arch.* 2003; 443, 703-717.
- Reizis, B. B. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29, 163-183.
- Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors. *Science* 2001; 291: 1544-1547.
- Gilliet, M., Cao, W. & Liu, Y. J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8, 594 – 606.
- Blasius, A. L. & Beutler, B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32, 305 – 315.
- Kawai, T. & Akira, S. Toll-like receptors and their cross-talk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011; 34, 637 – 650.
- Kim, S. et al. Self-priming determines high type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44, 807 – 818.
- Kumagai, Y. et al. Cutting edge: TLR-dependent viral recognition along with type I IFN positive feedback signaling masks the requirement of viral replication for IFN- α production in plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.* 2009; 182, 3960 – 3964.
- Honda, K. et al. Spatiotemporal regulation of MyD88 – IRF7 signalling for robust type I interferon induction. *Nature* 2005; 434, 1035 – 1040.
- Guiducci, C. et al. Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation. *J. Exp. Med.* 2006; 203, 1999 – 2008.
- Shinohara, M. L. et al. Osteopontin expression is essential for interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Immunol.* 2006; 7, 498 – 506.
- Cao, W. et al. Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K – mTOR – p70S6K pathway. *Nat. Immunol.* 2008; 9, 1157 – 1164.
- Takaoka, A. et al. Integral role of IRF5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature* 2005; 434, 243 – 249.
- Purtha, W. E., Swiecki, M., Colonna, M., Diamond, M. S. & Bhattacharya, D. Spontaneous mutation of the *Dock2* gene in *Irfs* – / – mice complicates interpretation of type I interferon production and antibody responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109, E898 – E904.
- Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* 2004; 5: 1219-1226.
- Op den Brouw ML, Binda RS, van Roosmalen MH, et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology* 2009; 126: 280-289.
- Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN- α production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646.
- Sun HH, Zhou DF, Zhou JY. 2016. The role of DCs in the immunopathogenesis of chronic HBV infection and the methods of inducing DCs maturation. *J Med Virol* 88(1):13 – 20.
- Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195.
- Guidotti LG, Borrow P, Hobbs MV, et al. Viral cross talk: intracellular inactivation of the hepatitis B virus during an unrelated viral infection of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4589-4594.
- Wang L, Wang K, Zou Z-Q. 2015. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 7(30):2980.
- van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 738-746.

32. Wang K, Fan X, Fan Y, Wang B, Han L, Hou Y. Study on the function of circulating plasmacytoid dendritic cells in the immunoactive phase of patients with chronic genotype B and C HBV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 276-282.
33. Duan XZ, Wang M, Li HW, Zhuang H, Xu D, Wang FS. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol* 2004; 24: 637-646.
34. Duan XZ, Zhuang H, Wang M, Li HW, Liu JC, Wang FS. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2). *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 234-242.
35. Sukriti S, Pati NT, Bose S, Hissar SS, Sarin SK. Impaired antigen processing and presentation machinery is associated with immunotolerant state in chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Immunol* 2010; 30: 419-425.
36. Tavakoli S, Schwerin W, Rohwer A, et al. Phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in chronic hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2004; 85: 2829-2836.
37. van der Molen RG, Sprengers D, Biesta PJ, Kusters JG, Janssen HL. Favorable effect of adefovir on the number and functionality of myeloid dendritic cells of patients with chronic HBV. *Hepatology* 2006; 44: 907-914.
38. Xie Q, Shen HC, Jia NN, et al. Patients with chronic hepatitis B infection display deficiency of plasmacytoid dendritic cells with reduced expression of TLR9. *Microbes Infect* 2009; 11: 515-523.
39. Xu Y, Hu Y, Shi B, et al. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646.
40. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 Suppl 5: S156-S165.
41. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
42. Bertolotti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449.
43. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124.
44. Wei-Hua Cao, Ming-Hui Li, Calvin Q. Pan et al. Quantitation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Chronic Hepatitis B Patients with HBeAg Positivity During PEG-IFN and Entecavir Therapy. *J. OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH* 2018. V.38, N. 5, P. 197-205

Авторский коллектив:

Ходжибеков Расим Ринатович — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; тел.: 8(495)365-25-33; + 7-985-420-47-41, e-mail: rasim.khodzhibekov@yandex.ru

Хохлова Ольга Николаевна — младший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: x.olia79@mail.ru

Рейзис Ара Романовна — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)788-00-01, e-mail bobandara@mail.ru.

Кожевникова Галина Михайловна — заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-25-33, e-mail: gmk-10@mail.ru

КОЖНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ТКАНЕВЫЕ ГЕЛЬМИНТОЗЫ (ОБЗОР)

М.Д. Ахмедова¹, Ж.А. Анваров¹, У.Т. Сувонкулов², Д.Б. Мирзажонова³ С.О. Осипова³

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, Самарканд, Узбекистан

³Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Cutaneous leishmaniasis and related tissue helminthiasis (review)

M.D. Akhmedova¹, J.A. Anvarov¹, U.T. Suvonkulov², D.B. Mirzajonova³, S.O. Osipova³

¹Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

²Science Research Institute of Medical Parasitology named after L.M. Isaev, Samarkand, Uzbekistan

³Research Institute of epidemiology, microbiology and infectious diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Рассматриваются вопросы эпидемиологии кожного лейшманиоза (КЛ), заболеваемость КЛ остаётся высокой, в Узбекистане отмечается ее рост. Применяемые в лечении лейшманиоза препараты пентавалентной сурьмы токсичны, к ним быстро растет резистентность. Амфотерицин В также токсичен и имеет множество противопоказаний и побочных эффектов. Предполагается, что позитивное влияние могут оказать препараты не только с лейшманицидным действием, но и с репаративными и антиоксидантными свойствами. Анализируется протективный иммунитет при КЛ, опосредованный Th1-ответом. Обсуждается целесообразность обследования больных КЛ на гельминтозы, индуцирующие оппозитный Th2-ответ, и работы по изучению влияния сопутствующих гельминтозов на течение КЛ.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, лейшмания, иммунный ответ, цитокины, тканевые гельминтозы.

Abstract

Epidemiology of cutaneous leishmaniasis is considered, CL morbidity remains rather high and it is increasing in Uzbekistan. The main medicines in leishmaniasis treatment are pentavalent antimonials which are characterized by toxicity and resistance development, and amphotericin B. Amphotericin B is toxic too and has a lot of contraindications and side effects. Medicines with reparative and antioxidant properties are assumed to positively influence the CL course, not only leishmanicidal preparations. Protective immunity in CL mediated by Th1 response is analyzed. Expediency of examination of patients with CL for helminthiasis inducing opposite Th2-response as well as studies of concomitant helminthiasis influence on the CL course are discussed.

Key words: cutaneous leishmaniasis, leishmania, immune response, cytokines, parasitosis

Лейшманиозы представляют собой группу заболеваний, вызываемых различными видами лейшманий — от висцерального, заканчивающегося при отсутствии лечения летальным исходом (*Leishmania donovani*), до кожного, спонтанно излечивающегося (*L. major*) [1]. Ежегодно в мире регистрируется от 0,7 миллиона до 1,3 миллиона новых случаев кожного лейшманиоза (КЛ) [2].

Узбекистан издавна является эндемичной территорией по кожному лейшманиозу. У населения ряда регионов выявляются случаи заболевания как антропонозным, так и зоонозным кожным лейшманиозом, вызываемые *Leishmania tropica* и *Leishmania major* соответственно.

Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Сурхандарьинской, Бухарской областях, Республике Каракалпакстан. В последние

годы имеет место тенденция роста заболеваемости и в других регионах республики — Навоийской, Джизакской и других областях.

Инкубационный период антропонозного КЛ колеблется от 2–4 мес. до 1–2 лет, изредка до 4–5 лет, патологический процесс от момента появления бугорка продолжается в среднем 1 год. Инкубационный период зоонозного КЛ продолжается от 1 до 4–6 мес. Весь процесс от момента появления папулы или бугорка до полного рубцевания продолжается от 2 до 5–6 мес. И антропонозный, и зоонозный КЛ могут осложняться наложением вторичной флоры, усиливающим болезненность, воспаление и затрудняющим процесс эпителизации лейшманиом и в итоге удлиняющим продолжительность заболевания. Обычно если заболевание не доставляет бытовых неудобств больному,

этиотропную терапию КЛ не проводят. При локализации лейшманиозом в области суставов, лица и в других случаях применяют парентеральное введение лекарственных средств, используемых для лечения висцерального лейшманиоза (препараты 5-валентной сурьмы, амфотерицин В) [3].

Препараты пятивалентной сурьмы применяются в лечении лейшманиоза более 60 лет, но, тем не менее, остаются лекарственными средствами первой линии, хотя они токсичны, т.к. при лечении пятивалентная сурьма частично трансформируется в трехвалентную, обладающую большей токсичностью, вызывающей анорексию, тошноту, рвоту, головную боль, полиневриты, реакции гиперчувствительности: артралгии, миалгии, сыпь и др., панкреатит, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции почек, аритмию. Резистентность к ним быстро растет, в том числе у *L. major* и *L. tropica*, а эффективность невысока [4–6]. Амфотерицин В, эффективность которого выше, обладает нефро- и гепатотоксичными свойствами, имеет ряд противопоказаний и побочных эффектов [7]. Кроме того, эти препараты дороги [6, 8], их эффективность при КЛ Старого Света ограничена [9]. В Перу при лечении язвенного КЛ стибоглоуконатом натрия (в/м или в/в введение в течение 20 дней) отсутствие эффекта наблюдали у 21% больных. Из исследования были исключены больные с вовлечением в патологический процесс слизистых с диссеминированными или диффузными поражениями. К факторам риска неэффективности лечения препаратами пятивалентной сурьмы относят отстоящие друг от друга на значительном расстоянии лейшманиомы, что может быть связано или с дефектами иммунного статуса, или с множественными укусами инфицированных москитов [10]. Имеются указания на лейшманицидную активность у антибиотика клафорана [11].

Из-за отсутствия новых лейшманицидных препаратов разрабатываются различные комбинации пятивалентной сурьмы с другими лекарственными средствами: аллопуринолом, паромомицином [37]. Перспективным является создание местно применяемых лекарственных средств для лечения КЛ, что в значительной степени позволит избежать побочных эффектов препаратов. Предполагается, что позитивное влияние могут оказать не только препараты с лейшманицидным действием, но и с репаративными свойствами [13]. Апробируются препараты, лишенные антипаразитарной активности, но обладающие ранозаживляющими и антиоксидантными свойствами, в том числе и с использованием наночастиц [14]. Обсуждаются перспективы использования криотерапии, термотерапии и фотодинамической терапии для лечения КЛ [6]. Специальную проблему представляет лечение КЛ у ВИЧ-инфицированных [15], особенно если

учесть, что *Leishmania* способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции [16].

Следует указать, что в целом отмечается недостаточность доказательной базы при клинических испытаниях лечения КЛ различными препаратами [17].

Несмотря на многочисленные попытки и различные подходы к созданию протективного иммунитета, эффективная вакцина против КЛ еще не создана, хотя апробированы разные способы выделения и обработки антигенов, целевое воздействие на дендритные клетки и др. [18, 19].

Длительность патологического процесса, отсутствие вакцин и изложенные выше особенности этиотропной терапии ставят вопрос о своевременной диагностике и эффективном лечении фоновых и сопутствующих заболеваний, которые могут негативно повлиять на течение КЛ. В этом случае можно добиться уменьшения продолжительности патологического процесса и снизить риск развития осложнений. Здесь на первый план выходят гельминтозы, тем более что в регионах, эндемичных по КЛ, они регистрируются часто, в том числе и тканевые.

Иммунная система человека обуславливает защиту от микропаразитов (вирусы, бактерии) и макропаразитов (одноклеточные Protozoa и многоклеточные Metazoa). У людей приобретенная резистентность к *L. major* формируется за счет реализации Th1-иммунного ответа [20]. То же самое наблюдается на экспериментальной модели КЛ. При заражении мышей *L. major* было установлено, что резистентность/восприимчивость к инфекции обусловлена Th1- и Th2-ответом соответственно. Ответ резистентной к *L. major* линии мышей, C57BL/6, характеризуется образованием ИФН- γ в высоких концентрациях, который является Th1-цитокином, контролирующим инфекцию, приводя к гибели лейшманий путем активации макрофагов [21–23]. У мышей BALB/c, восприимчивых к *L. major*, развивается Th2-ответ с активным продуцированием ИЛ-4, что сопровождается прогрессированием инфекции [24]. Роль ИЛ-4 как фактора, способствующего сохранению лейшманий, подтверждается экспериментально: введение моноклональных АТ к ИЛ-4 мышам BALB/c, зараженным *L. brasiliensis*, приводило к уменьшению объема лейшманиозных поражений и паразитарной нагрузки [25]. Это согласуется с данными [26] о способности ИЛ-4 уменьшать приток лимфоцитов в воспаленную/инфицированную кожу зараженных *L. major* мышей и способствовать сохранению паразитов.

В последние годы на экспериментальной модели мышей показана роль ИЛ-10 в контроле над *L. major*: ИЛ-10 оказывает противовоспалительный эффект, угнетая фагоцитоз, экспрессию главного

комплекса гистосовместимости (МНС — аббр. от англ. Main Hystocompatibility Complex) II класса и секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-10 облегчает распространение лейшманий в коже и играет важную роль в прогрессировании лейшманиоза, особенно на ранних стадиях инфекции. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 является надежным прогностическим признаком эффективности вакцинных препаратов [27].

Роль многофункционального провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в формировании иммунитета к КЛ оказалась неоднозначной. Повышенная восприимчивость к *L. major* отмечалась у лиц, получающих ингибиторы ФНО- α [28]. В то же время использование пентоксифиллина (ингибитор ФНО- α) в эндемичном по лейшманиозу районе Бразилии приводило к более быстрому заживлению лейшманиом [29].

Местное использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (полипептидный цитокин) в комбинации с парентеральным препаратом сурьмы позволяло получить положительный эффект у пациентов, которые ранее неоднократно безуспешно лечились препаратами сурьмы в виде монотерапии [30], а его использование в сочетании с местным применением низких доз препаратов сурьмы позволило добиться 100% заживления язв в течение 60 дней, тогда как в контрольной группе (только местное использование препаратов сурьмы) излеченных оказалось 50% [31].

Известно, что ИЛ-4 (Th2-цитокин) угнетает пролиферацию Th1-лимфоцитов и продукцию ИФН- γ , способствуя уклонению паразитов от протективных иммунных реакций и хронизации заболевания [21, 32–34]. Значение ИФН- γ в формировании протективного иммунитета при КЛ было показано в работе G. Harms et al. [35], которые представили данные о более быстром заживлении лейшманиом при внутрикожном введении рекомбинантного ИФН- γ больным бразильским кожно-слизистым лейшманиозом. Аналогичный эффект терапии ИФН- γ наблюдали при хроническом КЛ, вызванном *Leishmania donovani* [36]. S. Ajdary et al., инкубируя лейкоциты периферической крови больных зоонозным КЛ с антигенами *L. major*, установили более высокую секрецию ИФН- γ у пациентов с активным КЛ и заживающими лейшманиомами по сравнению с больными хроническим КЛ с незаживающими лейшманиомами [37].

Известно, что отличительной чертой тканевых гельминтозов является выраженный Th2-ответ [38–40]. Оппозитный характер протективного иммунного ответа при лейшманиозе и гельминтозах предполагает негативное влияние паразитов на

течение лейшманиоза. Экспериментальный лейшманиоз, вызванный *L. major*, и *L. mexicana*, у мышей, предварительно зараженных цестодой *Taenia crassiceps*, характеризовался высоким уровнем паразитемии и большим размером лейшманиом. Существенных изменений в продукции лимфоцитами ИФН- γ в ответ на стимуляцию антигенами лейшманий не наблюдали, но отмечался достоверно более высокий синтез ИЛ-4. У животных с коинфекцией был повышен уровень IgG и общего сывороточного IgE. Присутствие цестод заметно снижало лейшманицидную активность макрофагов [41]. Аналогичные результаты были получены при заражении мышей *Schistosoma mansoni*. Гельминтоз замедлял заживление язв, вызванных *L. major*, снижая уровень индуцированного лейшманиями ИФН- γ , ФНО- α и оксида азота при высокой продукции ИЛ-4 [42]. У стимулированных ИФН- γ макрофагов, выделенных от зараженных *S. mansoni* мышей, была снижена лейшманицидная активность. Сопутствующие гельминтозы (*S. mansoni*, *A. lumbricoides*, *T. trichuris*) удлинляли течение КЛ, вызываемого *L. brasiliensis*, у людей в эндемичном по кожно-слизистому лейшманиозу районе, снижали эффективность пятиявалентной сурьмы, стимулировали Th2-ответ и повышали уровень общего сывороточного IgE [43]. Антигены *S. mansoni* изменяли *in vitro* цитокиновый ответ лимфоцитов больных КЛ на антигены *L. major*: у 37–50% больных снижался синтез ИФН- γ и ФНО- α , уровень ИЛ-10 и ИЛ-5 существенно не менялся. У больных КЛ, у которых антигены *S. mansoni* не снижали продукцию ИФН- γ , размеры лейшманиом были меньше. Различия в синтезе ФНО- α не отражались на клинической манифестации КЛ [44].

Вместе с тем, паразитирование *Strongyloides* существенно не влияло на течение КЛ, вызванного *L. major*, несмотря на определяемую умеренную супрессию Th1-ответа, вызванную нематодами [45, 46]. У больных бразильским КЛ элиминация кишечных гельминтов никак не влияла на течение КЛ [47].

Таким образом, количество работ по влиянию гельминтозов на течение КЛ с изучением цитокинового профиля пациентов не многочисленно, а полученные результаты в определенной степени противоречивы. Достоверная информация о влиянии сопутствующих гельминтозов и характера их лечения на течение КЛ может привести к сокращению длительности течения КЛ, снижению интенсивности его манифестации и уменьшению количества случаев осложнений бактериальной этиологии благодаря своевременной диагностике и адекватной терапии гельминтозов.

Литература

1. Kaye P., Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. 9: 604–615.

2. Лейшманиоз. — Публикация ВОЗ. — № 375. — 2014.
3. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни человека / В.П. Сергиев, Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2011. — 608 с.
4. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:684-703.
5. Chakravarty J., Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010; 2(2):167-176.
6. Kunzler B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of non-antimony treatment in the austere environment. Using cryotherapy, thermotherapy and photodynamic therapy as an alternative method of treatment. *J. Spec. Oper. Med.* 2013; 13(4):40-45.
7. Страчунский, А.С. Практическое руководство по антиинфекционной терапии / А.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. — НИИХ СГМА, 2007. — 420 с.
8. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jul 4;9(6):588-96.
9. Taheri A.R., Govonlo V.M., Nahidi Y. et al. Plasma levels of interleukin-4 and interferon- γ in patients with chronic or healed cutaneous leishmaniasis. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; Mar; 17 (3):216-219.
10. Valencia C., Arévalo J., Dujardin J.C. et al. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1656. doi: 10.1371/journal.pntd.0001656. Epub 2012.
11. Шуйкина, Э.Е. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах / Э.Е. Шуйкина [и др]. // Мед. паразитол. — 2009. — № 3. — С. 45 — 47.
12. Rezaei Riabi T., Sharifi I., Miramin Mohammadi A., Khamesipour A. et al. Evaluation of a Possible Synergistic Effect of Meglumine Antimoniate with Paromomycin, Miltefosine or Allopurinol on in Vitro Susceptibility of *Leishmania tropica* Resistant Isolate. *Iran J Parasitol.* 2013 Jul;8(3):396-401.
13. Barbosa J.F., de Figueiredo S.M., Monteiro F., et al. New Approaches on Leishmaniasis Treatment and Prevention: A Review on Recent Patents. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2015 Sep 21.
14. Moreno E., Schwartz J., Fernandez C. et al. Nanoparticles as multifunctional devices for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2014. — Vol.11, N 4. — 579-597.
15. Croft S.L., Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy — challenges and opportunities. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17 (10): 1478-1483.
16. Mock D.J., Hollenbaugh J.A., Daddacha W. et al. Leishmania induces survival, proliferation and elevated cellular dNTP levels in human monocytes promoting acceleration of HIV-co-infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4):e1002635
17. Olliaro P., Vaillant M., Arana B. et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2130. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130. Epub 2013 Mar 21.
18. Arimand R., Fard S., Saberi S., et al. Antigenic profile of heat-killed versus thimerosal-treated *Leishmania major* using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 128.
19. Matos I., Mizenina O., Lubkin A. et al. Targeting *Leishmania major* antigens to dendritic cells in vivo induces protective immunity. *PLoS one*, 2013; 8(6): e67453.
20. Tripathi P., Singh V., Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 229 — 242.
21. Reiner S.L., Locksley R.M. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Ann Rev Immunol.* 1995; 13:151-177.
22. Sacks D., Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 845 — 858.
23. Scott P., Artis D., Uzonon J., Zaph C. The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development// *Immunol Rev.* 2004; 201: 318 — 338.
24. Launois P., Louis J.A., Milon G. The fate and persistence of *Leishmania major* in mice of different genetic backgrounds: an example of exploitation of the immune system by intracellular parasites. *Parasitology.* 1997; 115 Suppl: S25 — S32
25. Costa D.L., Carregaro V., Lima-Júnior D.S., et al. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 1;5(3):e965.
26. Lazarski Ch.A., Ford J., Katzman Sh.D. et al., IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71949.
27. Schwarz T., Remet K., Nahrendorf W. et al. T-cell derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell based vaccine. *PLOS Pathog.* 2013; 9(56): e1003-476.2013).
28. Neumayr A.L., Morizot G., Visser L.G. et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with INF- α antagonists. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(6):412-420.
29. Lessa H.A., Machado P., Lima F. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug; 65(2):87-89.
30. Almeida R.P., Brito J., Machado P.R. et al. Successful treatment of refractory cutaneous leishmaniasis with GM-CSF and antimonials. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(1): 79081.
31. Santos J.B., de Jesus A.R., Machado P.R. et al. Antimony plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied topically in low doses enhances healing of cutaneous Leishmaniasis ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2004 Nov 15;190(10):1793-6. Epub 2004 Oct 18.
32. Alexander J, Bryson K. T helper (h) 1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. *Immunol. Lett.* 2005 Jun 15; 99(1):17-23.
33. Castellano L.R., Filho D.C., Argiro L., Dessein H., Prato A., Dessein A., et al. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous Leishmaniasis and clinical cure is associated with strong interferon — gamma production. *Hum immunol.* 2009; 99:17-23.
34. Choi B.S., Kropf P. Evaluation of T cell responses in healing and nonhealing Leishmaniasis reveals difference in T helper cell polarization ex vivo and vitro. *Parasite Immunol.* 2009; 31:199-209.
35. Harms G., Zwinngenberger K., Chahade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1989; 1(8650): 1287-1292.
36. Haas N., Hauptmann S., Paralikoudi D. et al. Interferon-gamma treatment induces granulomatous tissue reactions in a case of localized cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Dermatopathol.* 2002, Aug; 24 (4):319-323.
37. Ajdary S., Riazi — Rad F., Alihomomadian M.H. et al. Immune response to *Leishmania* antigen in anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 1999; 21: 423-431.
38. Anthony R.M., Rutitzky L.K.I., Urban J.F. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7: 975-987.
39. Maizels R., Hewitson J.P., Smith K. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Current Opinion in Immunology.* 2012; 24: 459-466.

40. McKee A.S., Pearce E.J. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol.* 2004; Jul 15;173(2):1224-31.
 41. Rodriguez-Sosa M., Rivera-Montiya I., Espinosa A. et al. Acute cysticercosis favors rapid and more severe lesions caused by *Leishmania major* and *Leishmania mexicana* infection, a role for alternative activated macrophages. *Cell. Immunol.* 2006; 242(2):61-71.
 42. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during *Leishmania major* infection by impairing parasite killing macrophages. *Parasite Immunol.* 2002; 24 (7): 339-345.
 43. O'Neill S.E., Guimaraes L.H., Machado P.R. et al. Influence of Helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania brasiliensis* cutaneous leishmaniasis. *J. Infectious Dis.* 2007. — Vol. 195, issue 1. P. 142-148.
 44. Bafica A.M., Cardoso L., Oliveira S.C. et al. *Schistosoma mansoni* antigens alter the cytokine response in-vitro during cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106 (7): 8565-863.
 45. Kolbaum J., Ritter R., Zimara N. et al. Efficient control of *Leishmania* and *Strongyloides* despite partial suppression nematode-induced Th2-response in co-infected mice. *Parasite Immunol.* 2011; 33(4):226-235.
 46. Yoshida A., Maruyama H., Yabu Y. et al. Immune response against protozoal and nematode infection in mice with underlying *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitol. Int.* 1999; 48; (1):73-79.
 47. Newlove T., Guimaraes L.H., Morgan D.J. et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with Helminths and *Leishmania brasiliensis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 84 (4):551-555.
- References**
1. Kaye P., Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. 9: 604 – 615.
 2. Leishmanioz. Publikacija VOZ №375. 2014. (in Russian).
 3. Cergiev, V.P. Parazitarnye bolezni cheloveka / Cergiev V.P., Lobzin Ju.V., Kozlov S.S. — SPb.: Foliant, 2011. — 608 s. (in Russian).
 4. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:684-703.
 5. Chakravarty J., Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010; 2(2):167-176.
 6. Kunzler B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of non-antimony treatment in the austere environment. Using cryotherapy, thermotherapy and photodynamic therapy as an alternative method of treatment. *J. Spec. Oper. Med.* 2013; 13(4):40-45.
 7. Strachunskij, L.S. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj terapii / Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N. 2007. — 420 s. (in Russian).
 8. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jul 4;9(6):588-96.
 9. Taheri A.R., Govonlo V.M., Nahidi Y. et al. Plasma levels of interleukin-4 and interferon- γ in patients with chronic or healed cutaneous leishmaniasis. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; Mar; 17 (3):216-219.
 10. Valencia C., Arévalo J., Dujardin J.C. et al. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1656. doi: 10.1371/journal.pntd.0001656. Epub 2012.
 11. Shujkina, Je.E. Vozmozhnost' antibiotikoterapii pri leishmaniozah / Shujkina Je.E., Kurdina M.I., Kurbatova I.V. i soavt. // *Med. parazitol.* — 2009. — № 3, — S. 45-47. (in Russian).
 12. Rezaei Riabi T., Sharifi I., Miramin Mohammadi A., Khamesipour A. et al. Evaluation of a Possible Synergistic Effect of Meglumine Antimoniate with Paromomycin, Miltefosine or Allopurinol on in Vitro Susceptibility of *Leishmania tropica* Resistant Isolate. *Iran J Parasitol.* 2013 Jul;8(3):396-401.
 13. Barbosa J.F., de Figueiredo S.M., Monteiro F., et al. New Approaches on Leishmaniasis Treatment and Prevention: A Review on Recent Patents. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2015 Sep 21.
 14. Moreno E., Schwartz J., Fernandez C. et al. Nanoparticles as multifunctional devices for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2014. — Vol.11, N 4. — 579-597.
 15. Croft S.L., Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy — challenges and opportunities. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17 (10): 1478-1483.
 16. Mock D.J., Hollenbaugh J.A., Daddacha W. et al. Leishmania induces survival, proliferation and elevated cellular dNTP levels in human monocytes promoting acceleration of HIV-co-infection. *PloS Pathog.* 2012; 8(4):e1002635
 17. Olliaro P., Vaillant M., Arana B. et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2130. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130. Epub 2013 Mar 21.
 18. Arimand R., Fard S., Saberi S., et al. Antigenic profile of heat-killed versus thimerosal-treated *Leishmania major* using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 128.
 19. Matos I., Mizenina O., Lubkin A. et al. Targeting *Leishmania major* antigens to dendritic cells in vivo induces protective immunity. *PLoS one*, 2013; 8(6): e67453.
 20. Tripathi P., Singh V., Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 229 – 242.
 21. Reiner S.L., Locksley R.M. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Ann Rev Immunol.* 1995; 13:151-177.
 22. Sacks D., Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 845 – 858.
 23. Scott P., Artis D., Uzonon J., Zaph C. The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development// *Immunol Rev.* 2004; 201: 318 – 338.
 24. Launois P., Louis J.A., Milon G. The fate and persistence of *Leishmania major* in mice of different genetic backgrounds: an example of exploitation of the immune system by intracellular parasites. *Parasitology.* 1997; 115 Suppl: S25 – S32
 25. Costa D.L., Carregaro V., Lima-Júnior D.S., et al. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 1;5(3):e965.
 26. Lazarski Ch.A., Ford J., Katzman Sh.D. et al., IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71949.
 27. Schwarz T., Remet K., Nahrendorf W. et al. T-cell derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell based vaccine. *PLOS Pathog.* 2013; 9(56): e1003-476.2013).
 28. Neumayr A.L., Morizot G., Visser L.G. et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with INF- α antagonists. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(6):412-420.

29. Lessa H.A., Machado P., Lima F. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug; 65(2):87-89.
30. Almeida R.P., Brito J., Machado P.R. et al. Successful treatment of refractory cutaneous leishmaniasis with GM-CSF and antimonials. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(1): 79081.
31. Santos J.B., de Jesus A.R., Machado P.R. et al. Antimony plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied topically in low doses enhances healing of cutaneous Leishmaniasis ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2004 Nov 15;190(10):1793-6. Epub 2004 Oct 18.
32. Alexander J, Bryson K. T helper (h) 1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. *Immunol. Lett.* 2005 Jun 15; 99(1):17-23.
33. Castellano L.R., Filho D.C., Argiro L., Dessein H., Prato A., Dessein A., et al. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous Leishmaniasis and clinical cure is associated with strong interferon — gamma production. *Hum immunol.* 2009; 99:17-23.
34. Choi B.S., Kropf P. Evaluation of T cell responses in healing and nonhealing Leishmaniasis reveals difference in T helper cell polarization ex vivo and vitro. *Parasite Immunol.* 2009; 31:199-209.
35. Harms G., Zwinngenberger K., Chahade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1989; 1(8650): 1287-1292.
36. Haas N., Hauptmann S., Paralikoudi D. et al. Interferon-gamma treatment induces granulomatous tissue reactions in a case of localized cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Dermatopathol.* 2002, Aug; 24 (4):319-323.
37. Ajdary S., Riazzi — Rad F., Alihomomadian M.H. et al. Immune response to Leishmania antigen in anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 1999; 21: 423-431.
38. Anthony R.M., Rutitzky LK.I., Urban J.F. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7; 975-987.
39. Maizels R., Hewitson J.P., Smith K. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Current Opinion in Immunology.* 2012; 24: 459-466.
40. McKee A.S., Pearce E.J. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol.* 2004; Jul 15;173(2):1224-31.
41. Rodriguez-Sosa M., Rivera-Montiya I., Espinosa A. et al. Acute cysticercosis favors rapid and more severe lesions caused by Leishmania major and Leishmania mexicana infection, a role for alternative activated macrophages. *Cell. Immunol.* 2006; 242(2):61-71.
42. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during Leishmania major infection by impairing parasite killing macrophages. *Parasite Immunol.* 2002; 24 (7): 339-345.
43. O'Neill S.E., Guimaraes L.H., Machado P.R. et al. Influence of Helminth infections on the clinical course of and immune response to Leishmania brasiliensis cutaneous leishmaniasis. *J. Infectious Dis.* 2007. — Vol. 195, issue 1. P. 142-148.
44. Bafica A.M., Cardoso L., Oliveira S.C. et al. Schistosoma mansoni antigens alter the cytokine response in-vitro during cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106 (7): 8565-863.
45. Kolbaum J., Ritter R., Zimara N. et al. Efficient control of Leishmania and Strongyloides despite partial suppression nematode-induced Th2-response in co-infected mice. *Parasite Immunol.* 2011; 33(4):226-235.
46. Yoshida A., Maruyama H., Yabu Y. et al. Immune response against protozoal and nematodal infection in mice with underlying Schistosoma mansoni infection. *Parasitol. Int.* 1999; 48; (1):73-79.
47. Newlove T., Guimaraes L.H., Morgan D.J. et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with Helminths and Leishmania brasiliensis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 84 (4):551-555.

Авторский коллектив:

Ахмедова Мубарахон Джалиловна — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: tmainfection@mail.ru

Анваров Жахонгир Абралович — ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; тел.: +998-94-626-90-63, e-mail: anvarov_jakhongir@mail.ru

Сувонкулов Уктам Таирович — директор Научно-исследовательского института медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, к.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: uktam_suvonkulov@mail.ru

Мирзажоннова Донохон Баходировна — научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998-90-943-06-05, e-mail: tmainfection@mail.ru

Осипова Светлана Олеговна — заведующая лаборатории «Коллекция грибов — возбудителей микозов человека» Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: svetosip7@mail.ru

ТРОМБОЦИТЫ ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЕ

Н.Б. Серебряная^{1,2,3}, П.П. Якуцени⁴, Н.Н. Климко¹

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

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Platelets in invasive aspergillosis: role in pathogenesis and immune defense

N.B. Serebryanaya^{1,2,3}, P.P. Yakutseni⁴, N.N. Klimko¹

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

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инвазивный аспергиллез — тяжелое заболевание, при котором летальность может достигать 80 %. *Aspergillus fumigatus* — самый частый возбудитель заболевания, ангиоинвазивный патоген, фрагменты гифов которого могут циркулировать в кровотоке. Тромбоциты активируются поверхностными структурами, метаболитами и растворимыми грибковыми комплексами, после чего наблюдается их агрегация к конидиям и гифам гриба. Содержащиеся в конидиях меланин и гидрофобин, а также содержащийся в гифах галактозаминогалактан и секретируемый гифами глиотоксин подавляют фагоцитирующие клетки, но активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты проявляют прямую противогрибковую активность путем высвобождения микробицидных белков и серотонина, а также формируют интерактивную сеть с клеточными компонентами иммунной системы и системой комплемента, увеличивая ответ нейтрофилов и моноцитов. В присутствии тромбоцитов существенно усиливается эффективность антимикотиков. Неблагоприятные эффекты активации тромбоцитов при инвазивном аспергиллезе связаны с развитием легочного кровотечения и инфарктов различных органов. Другой опасностью, связанной с инвазивным аспергиллезом, является развитие тромбоцитопении. Тромбоцитопения определена как независимый фактор риска летальности при инвазивном аспергиллезе у онкогематологических больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Изучение количества и функционального состояния тромбоцитов позволит создать новые методы прогнозирования и лечения инвазивного аспергиллеза.

Ключевые слова: тромбоциты, грибы, *Aspergillus fumigatus*, иммунные клетки, тромбоцитопения, тромбоз.

Abstract

Invasive aspergillosis (IA) is a serious disease, with mortality rate up to 80 %. *A. fumigatus* is an angioinvasive pathogen, fragments of its hyphae can detach and circulate in the bloodstream. Platelets are activated by surface structures, metabolites and soluble fungal complexes, resulting in adhesion to conidia and fungal hyphae. The melanin and hydrophobin contained in the conidia, as well as the galactosaminogalactan contained in the hyphae and the glyphotoxin secreted by the hyphae, suppress phagocytic cells, but activate the platelets. Activated platelets show direct antifungal activity by releasing microbicidal proteins and serotonin. In addition to direct antifungal effect, platelets form an interactive network with cellular components of the immune system and a complement system, increasing the response of neutrophils and monocytes. In the presence of platelets, the efficacy of antimycotics is greatly enhanced. The adverse effects of platelet activation in IA are associated with clinical conditions such as hemoptysis, pulmonary hemorrhage and infarctions of various organs. Another danger associated with IA is the development of thrombocytopenia. Thrombocytopenia is defined as an independent risk factor of mortality in IA in oncohematological patients after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. Numerous evidences of the important role of platelets in protection from *A. fumigatus* suggest that the study of the number and functional state of platelets will provide a new data, which will help develop new methods for prediction and treatment of IA.

Key words: platelets, *Aspergillus fumigatus*, immune cells, thrombocytopenia, thrombosis.

Введение

Инвазивные микозы — тяжелые заболевания, при которых летальность может превышать 80% [1]. Важные возбудители инвазивных микозов — грибы рода *Aspergillus*, из них наиболее распространенный — *Aspergillus fumigatus* [2]. Другие частые возбудители инвазивного аспергиллеза (ИА) — *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* и *A. terreus* [3]. В последние десятилетия частота ИА увеличилась, что связывают с развитием медицинских технологий (химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и органов) и появлением вследствие этого большого числа лиц с ослабленным иммунитетом [4]. Другими группами пациентов, у которых имеется риск развития ИА, являются пациенты с приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ) / СПИД, а также первичными иммунодефицитами, такими как синдромом гипериммуноглобулина Е и хроническая гранулематозная болезнь [5].

Aspergillus spp. — сапрофитные грибы, которые растут на разлагающейся биомассе как многоклеточные ветвящиеся гифы и размножаются бесполом путем с помощью воздушных спор-конидий. Репродуктивные споры-конидии производятся в очень больших количествах и попадают в воздух, где сохраняются до несколько часов. Средняя концентрация конидий *Aspergillus* в воздухе составляет от 0,2 до 15 конидий/м³, а в некоторых сельскохозяйственных регионах она достигает 10⁶ конидий/м³ [6]. Несмотря на постоянное воздействие конидий *Aspergillus*, у большинства людей не развивается ни каких-либо заболеваний, связанных с этими грибами, ни сенсибилизации, проявляющейся образованием антител или клеток, специфичных к этому микроорганизму [7]. У большинства здоровых лиц выведение конидий из организма осуществляется реакциями врожденного иммунитета, что является достаточным для предотвращения заболевания.

Основные факторы защиты от аспергиллеза

Включение механизмов иммунной защиты к вдыхаемым конидиям начинается уже в верхних дыхательных путях и связано с тканевыми барьерами. За счет высокой турбулентности воздушных потоков в полостях носа и разветвлениях бронхов большинство вдыхаемых частиц осаждаются и удаляются клетками ресничного эпителия с задействованием механизмов мукоцилиарного клиренса [8]. Однако небольшой размер конидий *Aspergillus* (от 2 до 5 мкм в диаметре) позволяет некоторым из них избегать этого защитного механизма и поступать в дыхательную зону легких. Здесь они удаляются резидентными фагоцитами — альвеолярными макрофагами без привлечения воспалительных клеток.

Эпителий легких содержит богатый набор растворимых патоген-распознающих рецепторов и микробицидных пептидов, вступающих во взаимодействие с улавливаемыми грибковыми частицами. Распознавание *Aspergillus* spp. достигается с помощью как растворимых молекул (пентрасина-3, белков легочного белок сурфактанта SP-A и SP-D, монозосвязывающего белка и активированных компонентов комплемента), так и связанных с клетками рецепторов. При недостаточной эффективности удаления спор механизмами мукоцилиарного клиренса включается следующий шаг в защите от *Aspergillus* spp. — поэтапная активация эффекторных механизмов врожденного иммунитета; к ним относятся противомикробные механизмы резидентных лейкоцитов легких, таких как макрофаги и дендритные клетки, а также привлечение других лейкоцитов и их активация в месте инфекции. Распознавание грибов идет через рецепторы распознавания образов, такие как Dectin-1, -2, и Toll-подобные [9].

Нарушение естественной защиты дыхательных путей может приводить к разнообразному набору заболеваний, вызываемых *Aspergillus* spp., большая часть которых начинаются в дыхательном тракте. Восприимчивость организма к инфекции определяется различными (в том числе организменными) факторами, например, степень инвазивности *Aspergillus* увеличится по мере нарастания ишемии в тканях легких [10]. Важную роль играет состояние иммунной системы организма, которое определяет появление гифов и связанных с ними антигенов, а также участки закрепления гриба в легких. Проявление активности гриба варьирует от бессимптомной колонизации дыхательных путей до формирования аспергилломы в полостях легких. При нарушениях мукозального барьера (бронхоэктазы или полости в легких, выстланные метапластическими эпителиальными клетками) конидии не удаляются и через 4–5 ч после поступления в легкие они прорастают, образуя гифы в течение 12 ч. Гифы вторгаются в легочную ткань, что инициирует сильный воспалительный ответ. У лиц с аберрантным адаптивным иммунным ответом (например, у больных астмой и муковисцидозом) могут развиваться реакции гиперчувствительности, направленные к антигенам конидий *Aspergillus*, проявляющиеся как аллергический бронхолегочный аспергиллез [9].

Врожденный иммунитет определяют как первую линию защиты, способную противостоять развитию ИА [11]. Однако, если не происходит эффективного удаления клеток гриба механизмами врожденного иммунитета (например, при количественном или качественном дефекте нейтрофилов), инициируются адаптивные иммунные реакции. При этом защитный иммунитет против

Aspergillus зависит от высокоскоординированного взаимодействия врожденных и адаптивных иммунных реакций. Антигены гриба представляются дендритными клетками, что приводит к развитию клонов *Aspergillus*-специфических Т-лимфоцитов. *Aspergillus*-специфичные Т-клетки — Th1 и Th17 — продуцируют цитокины, такие как интерферон гамма (IFN- γ) и IL-17, которые облегчают активацию макрофагов и привлечение нейтрофилов. Реакции Th2-типа, напротив, связаны с подавлением активности противогрибковых эффекторных клеток, снижением продукции IFN- γ и повышенными концентрациями IL-4 и IL-10, которые способствуют гуморальным (преимущественно IgE) ответам на *Aspergillus* [12, 13].

Как тромбоциты распознают *A. fumigatus*

A. fumigatus — ангионвазивный патоген, гифы которого могут проникать через эндотелий и оболочку кровеносных сосудов легкого; фрагменты гифов могут отделяться и циркулировать в кровотоке, приводя к дальнейшему распространению патогена [14]. Тромбоциты могут взаимодействовать с компонентами и клетками грибов на разных стадиях инфекции и в разных участках тела, но именно циркуляторное русло является основным пространством, в котором осуществляется распознавание и взаимодействие грибов и тромбоцитов. Тромбоциты активируются поверхностными структурами грибковой клетки, циркулирующими фрагментами клеточной стенки, а также метаболитами и растворимыми грибковыми комплексами [15, 16]. Тромбоциты прилипают и к конидиям, и к гифам гриба [17, 18], чему способствует опсонизация клеток гриба активированными компонентами комплемента и/или иммуноглобулинами [19].

Грибы — сложноорганизованные эукариоты, обладающие многообразными возможностями для противодействия иммунному распознаванию и удалению. Клеточная стенка конидии *A. fumigatus* содержит большие количества пигмента меланина [20], который определяет характерный цвет конидий и защищает их от ультрафиолетового облучения, окисления и высоких температур [21]. Меланин препятствует развитию иммунных реакций, ингибируя процессы окисления в фагосомах макрофагов и нейтрофилов [22, 23]. Интересно, что меланин по-разному воздействует на клетки врожденного иммунитета: он подавляет иммунную реакцию фагоцитов, но активирует тромбоциты и способствует их дегрануляции. Это различие подчеркивает уместность тромбоцитов, которые могут проявить противогрибковую реакцию в условиях, когда другие врожденные иммунные клетки подавляются.

Другой специфичный компонент конидий — гидрофобный RodA (гидрофобин), формирует поверх-

ностный слой, состоящий из цилиндрических стержней [23]. Этот слой гидрофобных стержней, в отличие от меланина, препятствует активации тромбоцитов. Гидрофобные компоненты конидий участвуют в маскировке и противодействуют иммунным реакциям, что было показано по отношению к дендритным клеткам и альвеолярным макрофагам [17].

Клеточная стенка гифов представляет собой сложную полисахаридную сеть, в которой преобладают хитин, β -глюкан и галактоманан, которые формируют твердый защитный слой грибковой клетки. Эти структуры могут распознаваться иммунными клетками [24, 25], они также являются возможными мишенями для взаимодействия с тромбоцитами. Другим полисахаридом клеточной стенки, который дополняет репертуар углеводов, является галактозаминогалактан (ГАГ), состоящий из галактозы, связанной с N-ацетилгалактозамином. ГАГ обнаружен не только в клеточной стенке *A. fumigatus*, но и в секретируемом геле, окружающем гифы [16]. ГАГ обладает иммуносупрессивными свойствами, уменьшает инфильтрацию нейтрофилов и способствует развитию и распространению грибов [26]. Таким образом, содержащиеся в конидиях меланин и гидрофобин, а также гифальный ГАГ представляют собой важные факторы патогенности, которые модулируют активность тромбоцитов [17]. Секреторные факторы гифов *A. fumigatus*, такие как сериновые протеазы и глиотоксин, также обладают иммуносупрессивной активностью [27]. Протеазы особенно интересны в этом грибковом секрете, так как тромбоциты экспрессируют активируемые протеазой рецепторы (PAR1 и 4), которые при протеолитическом расщеплении индуцируют активационный сигнальный каскад.

В легком при ИА гифы *A. fumigatus* окружены внеклеточным матриксом, который содержит меланин, гидрофобин, глюкан, галактоманан и ГАГ, которые могут вызвать активацию тромбоцита. Компоненты этого матрикса могут как стимулировать тромбоциты (например, меланин), так и маскировать поверхность конидий (как гидрофобин). В результате распознавания компонентов грибковых клеток и составов тромбоциты активируются, стимулируют противогрибковую иммунную реакцию и вовлекаются в патогенез ИА, как с благоприятными, так и с неблагоприятными последствиями. Об активации тромбоцитов можно судить по повышению ими экспрессии антигенов CD62P и CD63, маркеров активации тромбоцита, которые высвобождаются из α -гранул и δ -гранул, соответственно [18, 19].

Противогрибковая активность тромбоцитов

Прямую противогрибковую активность тромбоцитов связывают с высвобождением микро-

бицидных белков и серотонина (5-гидрокситрип-тамин; 5-НТ), которые обладают фунгистатичес-кой активностью в отношении нескольких видов *Aspergillus*, включая *A. fumigatus* [19]. Способ дей-ствия тромбоцитарных фунгицидных белков не известен, но предполагается, что он связан с на-рушением целостности клеточной стенки. Акти-вированные тромбоциты задерживают прораста-ние конидий и рост гифов, как минимум частично повреждая их клеточную стенку [27]. Тромбоциты подавляют экспрессию гена Fks *A. fumigatus*, кото-рый кодирует 1,3- β -глюкансинтазу, центральный фермент синтеза клеточной стенки [28]. Кроме того, при воздействии тромбоцитов значитель-но снижается рост гифов, о чем свидетельствует уменьшение выделения галактоманнана, который высвобождается только из растущих гифов [19].

Тромбоциты повышают эффективность противогрибковых препаратов

В присутствии тромбоцитов существенно уси-ливается эффективность противогрибковых ве-ществ. Как указано выше, тромбоциты препятству-ют прорастанию конидий и формированию гифов [19], а в сочетании с антимикотиками тромбоциты потенцируют эти эффекты по отношению к раз-личным видам *Aspergillus* (в том числе *A. terreus*, который известен как резистентный к амфотери-цину В [29]. Из антимикотиков были протестиро-ваны амфотерицин В, каспофунгин, позаконазол и вориконазол. Лучшие результаты были получены при сочетании амфотерицина В с тромбоцитами. Аналогичное усиление фунгицидной активности при добавлении тромбоцитов отмечено и для ани-дулафунгина, представителя класса эхиноканди-нов [30].

Точный механизм этого совместного действия тромбоцитов и антимикотиков неизвестен, воз-можно, что тромбоциты используют не тот меха-низм, которым действуют антимикотики. Такими механизмами могут быть упомянутые выше усиле-ние проницаемости клеточной стенки гриба, вы-свобождение компонентов гранул, обладающих антимикотической активностью. Показано, что при совместном действии тромбоцитов и анидула-фунгина (по сравнению грибами, обработанными только тромбоцитами или анидулафунгином) уси-ливается подавление экспрессии гена FKS и коди-руемого им белка 1,3- β -D-глюкансинтазы. Интере-сно, что механизм устойчивости *A. fumigatus* к эхинокандину включает изменения аминокислот в горячей точке регионов субъединиц Fks, что при-водит к снижению чувствительности фермента к этому классу антимикотиков [30].

Изменения функционального состояния клеток *A. fumigatus* при контакте с тромбоцитами

В экспериментах S. Perkhofer et al. (с использова-нием анализа микромножеств всего грибкового ге-нома) убедительно показано, что совместное куль-тивирование тромбоцитов и конидий *A. fumigatus* (при соотношении тромбоцитов к конидиям 100:1) приводит к изменению транскрипционного про-филя *A. fumigatus* [31]. Через 15 мин совместного инкубирования в клетках гриба активировались механизмы детоксикации (активация генов мице-лиальной каталазы и глутатион-S-трансферазы). Аналогичную реакцию клеток гриба наблюдали и при воздействии вориконазола и амфотерицина В [32, 33]. Воздействие тромбоцитов дополнительно привело к значительному уменьшению экспрес-сии супероксиддисмутазы (MnSOD), что указывает на то, что тромбоциты вызывают образование в грибковых клетках преимущественно перекиси водорода, а не супероксид-аниона.

Наиболее явные изменения генной экспрессии наблюдались через 30–60 мин совместной ин-кубации, они состояли в изменении 584 (!) генов *A. fumigatus*. В основном вовлекались гены, ко-торые связаны с регулированием биологических процессов окислительного фосфорилирования и дыхания (процессов создания АТФ и реактивных радикалов кислорода), стресс-ответа, обработки РНК и метаболизма нуклеотидов и аминокислот.

При воздействии тромбоцитов в течение 1 ч в клетках гриба индуцировались различные тран-скрипционные факторы и цинксодержащие белки, что характерно для ответа на стресс и адаптацию к измененным экологическим условиям [32].

Тромбоциты стимулируют противогрибковые ответы других иммунных клеток

Помимо прямого противогрибкового эффек-та, тромбоциты формируют интерактивную сеть с клеточным и растворимым компонентами им-мунной системы, модулируя их реактивность [34]. К факторам врожденного иммунитета, способ-ствующим противогрибковой активности тромбо-цитов, относят систему комплемента и фагоциты. Активированные тромбоциты приводят в дей-ствие каскад комплемента с образованием опсо-нинов (C3b), закрепляющихся на клетках гриба и облегчающих их устранение фагоцитами. Малые фрагменты активированных компонентов компле-мента — анафилотоксины (C3a, C5a), привлекают фагоциты к месту инфекции [35]. Кроме того, ак-тивированные гифами *Aspergillus* тромбоциты вы-пускают из α -гранул белок DKK-1 (регулятор Wnt-сигнального пути при воспалительных реакциях), хемокины CCL5 и RANTES, растворимую форму

CD40L — регуляторы, которые опосредуют широкий диапазон иммунных реакций, включая хемотаксис и воспаление [18, 36].

Тромбоциты привлекают фагоциты и увеличивают ответ нейтрофилов и моноцитов [34]. Кроме активации фагоцитоза, тромбоциты способствуют устранению грибковых патогенов, индуцируя дегрануляцию нейтрофилов или формирование ими сетей-ловушек (NET) [37]. Взаимодействие активированных гифами тромбоцитов с моноцитами человека увеличивает экспрессию IL-8 [38]. То есть тромбоциты играют важную роль в формировании воспалительных реакций против *A. fumigatus*, которые разворачиваются во время инвазивных стадий заболевания [27].

Неблагоприятные эффекты активации тромбоцитов при инвазивном аспергиллезе

Патогенетически важной чертой инвазивного аспергиллеза является повышенное тромбообразование, что клинически часто проявляется кровохарканьем, легочными кровотечениями и инфарктами различных органов [18]. Ангиоинвазия гифов — один из ключевых процессов при ИА [38]. Если гифы проникли в циркуляторное русло, то далее они должны выйти через стенку сосуда в ткань органов. Выход из сосудистого русла клеток патогенных микроорганизмов зависит от сочетанной активации тромбоцитов и эндотелия [14]. Показано, что прорастание гифов *A. fumigatus* в кровеносные сосуды является фактором активации и тромбоцитов, и клеток эндотелия. Гифы *A. fumigatus* стимулируют эндотелиальные клетки к экспрессии активного тканевого фактора, мембранного белка, который служит кофактором для гемокоагуляции и тромбообразования [39]. Поддерживать тромбообразование может и последующая активация комплемента клетками гриба. Показано, что фиксация активированного комплемента на тромбоцитах коррелирует с развитием артериального тромбоза при различных заболеваниях, например при системной красной волчанке [40]. В свою очередь, активированный компонент комплемента C5a также усиливает экспрессию тканевого фактора [41], поддерживая каскад гемокоагуляции. Таким образом, механизмы инициации тромбоза, связанные с активацией тромбоцитов, эндотелия и комплемента, весьма многочисленны, и вероятно, многие из них задействованы у больных ИА.

Другой опасностью, связанной с ИА, является развитие тромбоцитопении. Активация комплемента может вызвать как опсонизацию поверхности тромбоцитов, так и их лизис. Как следствие, макрофаги, экспрессирующие соответствующие рецепторы для комплемента (например, CR3), могут фагоцитировать опсонизированные тромбоциты. Зависимая от комплемента потеря активиро-

ванных тромбоцитов путем лизиса или фагоцитарного клиренса показана при таком заболевании, как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, при котором фиксация комплемента на тромбоцитах коррелирует со степенью тромбоцитопении [40].

По аналогии с поведением тромбоцитов при других инфекциях, можно предположить, что тромбоциты могут эндоцитировать споры или мелкие фрагменты гифов и переносить их по организму. Распознавание таких «инфицированных» тромбоцитов, опсонизированных антителами и/или комплементом, происходит в селезенке, где макрофаги удаляют активированные тромбоциты из циркуляции. Появление большого количества активированных тромбоцитов может привести к их элиминации и, как следствие, — к тромбоцитопении, что является также весьма нежелательным патогенетическим сценарием. Отмечено, что тромбоцитопения часто сопровождается нейтропенией, которая является характерной чертой ИА [42].

Тромбоцитопения при инвазивном аспергиллезе

Ведущая роль нейтропении при развитии ИА общеизвестна, однако значение тромбоцитопении пока исследовано только фрагментарно. Показано, что тромбоцитопения ассоциируется с высоким риском инвазивных микозов после трансплантации печени [43] и у недоношенных детей с очень низким весом при рождении (<1500 г) [44, 45].

Тромбоцитопения определена как независимый фактор риска развития ИА и летального исхода у 306 онкогематологических больных, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [46]. Предпринимались многочисленные попытки определения прогностических факторов исхода ИА (среди которых степень и длительность нейтропении, показатели активности инфекции, использование системных кортикостероидов) [47, 48]. Однако нередко ответ на терапию остается неудовлетворительным даже после восстановления нормального уровня нейтрофилов у пациентов с ИА. Кроме того, такие величины, как сывороточный индекс галактоманнана, длительность и степень нейтропении, хотя и являются независимыми факторами прогноза ИА, доступны для анализа только после развития инвазивной инфекции и не могут быть использованы в ранние сроки для выбора оптимальной терапии [49].

Определению связи тромбоцитопении с течением и исходом ИА посвящены два клинических исследования в группах больных множественной миеломой [50, 51]. Согласно исследованию Wen et al., единственным значимым прогностическим

фактором неудовлетворительного ответа на лечение ИА было низкое количество тромбоцитов до начала лечения [50]. Результаты другого исследования показали, что для прогнозирования исхода ИА и стратификации пациентов по категориям низкого, среднего и высокого риска достаточно определить результаты 2 простых и недорогих тестов, а именно количество тромбоцитов и коэффициент клиренса креатинина, характеризующего функцию почек [51]. Авторы отмечают, что влияние количества тромбоцитов на исход ИА не должно удивлять. С одной стороны, уровень тромбоцитов, как и нейтрофилов, — хороший показатель костномозгового резерва, указывающий на гематологическое восстановление после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации ГСК [52, 53]. С другой стороны, защитный эффект увеличения количества тромбоцитов может быть и следствием способности тромбоцитов противостоять инвазии *Aspergillus* [19] и действовать синергично с противогрибковыми препаратами [54].

Традиционным методом коррекции тромбоцитопении у гематологических больных являются трансфузии тромбоцитов, а их проведение обычно обосновывают высоким риском кровотечения. Однако переливание тромбоцитов может также быть актуальным с учетом той роли, которую тромбоциты выполняют в регуляции воспаления и иммунных реакций.

При моделировании у мышей «цитокинового шторма», характерного для сепсиса, Xiang et al. показали, что животные с уровнями IL-6 в плазме выше 14,0 нг/мл погибали, тогда как при концентрации IL-6 в плазме менее 14,0 нг/мл — выжили. Интересно, что у мышей, у которых путем внутривенного введения бактерий индуцировали сепсис и тромбоцитопению, уровни IL-6 в плазме повышались в 29 раз по сравнению с контрольными животными (до 176 нг/мл) [55]. Эксперименты показали, что после трансфузии тромбоцитов значительно снижалось высвобождение IL-6 моноцитарными дендритными клетками человека и макрофагами, стимулированными *A. fumigatus*. По-видимому, тромбоциты могут способствовать реакциям раннего воспалительного ответа, но препятствуют позднему воспалению, развивающемуся на такие стимулы как бактериальный липополисахарид (ЛПС) или *A. fumigatus*, при котором IL-6 достигает высоких концентраций в плазме крови [56]. В другом исследовании сообщалось о летальном кровоизлиянии в легкие при тромбоцитопении, вызванной введением высоких доз ЛПС [57]. Интересно, что геморрагический микроинфаркт легких также часто наблюдается как осложнение у больных ИА. Предполагают, что трансфузии тромбоцитов больным ИА могут предотвратить локальное кровоизлияние, инфаркт и некроз тканей [57].

Заключение

Инвазивный аспергиллез представляет собой серьезную клиническую проблему, однако возможности его прогнозирования, ранней диагностики и лечения все еще ограничены. Появившиеся в последние годы данные указывают на вовлечение тромбоцитов в организацию защиты от внедрившихся патогенов, активацию ими реакций врожденного иммунитета и разнонаправленную модуляцию воспаления, а также усиление тромбоцитами активности противогрибковых препаратов. Эти многочисленные свидетельства важной роли тромбоцитов в защите от *Aspergillus spp.* дают основание полагать, что изучение количества и функционального состояния тромбоцитов у больных с риском развития инвазивного аспергиллеза позволит создать новые методы прогнозирования течения и исхода этого заболевания. Возможно, предотвращение инвазивного аспергиллеза или его проявлений (таких как инфаркты и геморрагии) может быть предотвращено трансфузией тромбоцитов. Расширение фундаментальных и клинических исследований в этой области актуально, поскольку может привести к созданию новых эффективных лечебных технологий.

Литература

1. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005;18(1):44-69.
2. Mayr A, Lass-Flörl C. Epidemiology and antifungal resistance in invasive aspergillosis according to primary disease: review of the literature. Eur J Med Res 2011; 16:153–7.
3. Климов, Н.Н., Микозы легких / Н.Н. Климов, Н.В. Васильева // Пульмонология: национальное руководство — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 282 — 301.
4. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26: 781–803.
5. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 2009;360(18):1870-84.
6. Vandenberg MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34(3):221-7.
7. Forman SR, Fink JN, Moore VL, Wang J, Patterson R. Humoral and cellular immune responses in Aspergillus fumigatus pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 1978; 62(3):131-6.
8. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. J Clin Invest. 2002;109(5):571-7.
9. Margalit A, Kavanagh K. The innate immune response to Aspergillus fumigatus at the alveolar surface. FEMS Microbiol Rev. 2015;39(5): 670-687.
10. Hsu JL, Khan MA, Sobel RA, Jiang X, Clemons KV, Nguyen TT, Stevens DA, Martinez M, Nicolls MR. Aspergillus fumigatus invasion increases with progressive airway ischemia. PLoS One 2013;8(10):e77136.
11. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to Aspergillus species. Clin Microbiol Rev. 2009; 22(4):535-51.
12. Lass-Flörl C1, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defense in invasive aspergillosis. Mycoses. 2013;56 (4):403-13.
13. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative

skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429-38.

14. Kamai Y, Chiang LY, opes Bezerra LM, et al. Interaction of *Aspergillus fumigatus* with vascular endothelial cells. *Med Mycol*. 2006; 44 (suppl. 1): S115-117.

15. Girard V, Dieryckx C, Job C, et al. Secretomes: the fungal strike force. *Proteomics* 2013; 13:597 – 608.

16. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latgé JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of *Aspergillus fumigatus* cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275:27594 – 607.

17. Rambach G, Blum G, Latgé JP, Fontaine T, Heinekamp T, Hagleitner M, Jeckström H, Weigel G, Würtinger P, Pfaller K, Krappmann S, Löffler J, Lass-Flörl C, Speth C. Identification of *Aspergillus fumigatus* Surface Components That Mediate Interaction of Conidia and Hyphae With Human Platelets. *J Infect Dis* 2015; 212 (7):1140-1149.

18. Rodland EK, Ueland T, Pedersen TM, Halvorsen B, Muller F, Aukrust P, Frøland SS. Activation of platelets by *Aspergillus fumigatus* and potential role of platelets in the immunopathogenesis of aspergillosis. *Infect Immun* 2010;78:1269 – 75.

19. Perkhofer S, Kehrel BE, Dierich MP, Donnelly JP, Nussbaumer W, Hofmann J, Voneiff C, Lass-Flörl C. Human platelets attenuate *Aspergillus* species via granule-dependent mechanisms. *J. Infect. Dis* 2008; 198:1243 – 1246.

20. Latge JP, Mouyna I, Tekai F, Beauvais A., Debeaupuis JP, Nierman W. Specific molecular features in the organization and biosynthesis of the cell wall of *Asperg fumigatus*. *Med Mycol*; 2005; 43 (suppl 1):S15 – 22.

21. Gomez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:91 – 6.

22. Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. *Front Microbiol* 2011; 2:96.

23. Heinekamp T, Thywissen A, Macheleidt J, Keller S, Valiante V, Brakhage AA. *Aspergillus fumigatus* melanins: interference with the host endocytosis pathway and impact on virulence. *Front Microbiol* 2012; 3:440.

24. Bernard M, Latge J. *Aspergillus fumigatus* cell wall: composition and biosynthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (suppl 1):9 – 17.

25. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latge JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of *Aspergillus fumigatus* cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275(36):27594-607.

26. Latge JP. Tasting the fungal cell wall. *Cell Microbiol* 2010; 12(7):863-72.

27. Speth C, Hagleitner M, Ott HW, Wurzner R, Lass-Flörl C, Rambach G. *Aspergillus fumigatus* activates thrombocytes by secretion of soluble compounds. *J Infect Dis* 2013; 207:823 – 33.

28. Perkhofer S, Striessnig B, Sartori B, Hausott B, Ott HW, Lass-Flörl C. Interaction of platelets and anidulafungin against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 626 – 628.

29. Dannaoui E, Borel E, Persat F, Piens MA, Picot S. Amphotericin B resistance of *Aspergillus terreus* in a murine model of disseminated aspergillosis. *J Med Microbiol*. 1999; 49: 601-606.

30. Schiefermeier-Mach N, Bellmann R, Frealle E and Perkhofer S. Combined Effect of Platelets and Anidulafungin against *Aspergillus fumigatus* Infections. *J Infect Dis Ther* 2017;5- 334.

31. Perkhofer S, Zenzmaier C, Frealle E, Blatzer M, Hackl H, Sartori B, Lass-Flörl C. Differential gene expression in *Aspergillus fumigatus* induced by human platelets in vitro. *Int J Med Microbiol* 2015; 305(3): 327-38.

32. da Silva Ferreira ME, Malavazi I, Savoldi M, Brakhage AA, Goldman MH, Kim HS, Nierman WC, Goldman GH. Transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to voriconazole. *Curr Genet* 2006; 50(1): 32-44.

33. Gautam P, Shankar J, Madan T, Sirdeshmukh R, Sundaram CS, Gade WN, Basir SF, Sarma PU. Proteomic and transcriptomic analysis of *Aspergillus fumigatus* on exposure to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(12): 4220-7.

34. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004; 25(4): 89-95.

35. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, Lopez JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201: 871 – 879.

36. Elgueta R, Benson MJ, De Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Nolle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 52-72.

37. McCormick A, Heesemann L, Wagener J, Marcos V, Hartl D, Loeffler J, Heesemann J, Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect*. 2010; 12: 928 – 936.

38. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM. Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 4: 469-488.

39. Lopes Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells: internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood* 2004; 103(6):2143-9.

40. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010; 47: 2170 – 2175.

41. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 394 – 398.

42. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Restrepo A, Anaissie E. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

43. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Mletzner SM, Stout JE, Marino IR. Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation*. 2000; 69: 70-79.

44. Guida L, Kunig AM, Leef KH, McKenzie S E., Paul D. A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-1415.

45. Yang YC, Mao J. Value of platelet count in the early diagnosis of nosocomial invasive fungal infections in premature infants. *Platelets* 2017; 4:1-6.

46. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, Ibatci A, Del Bono V, Bacigalupo A, Viscoli. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6):361-70.

47. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531 – 40.

48. Reuter S, Kern W, Zenz C, Kern P. Prognostic factors for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2009;41:483 – 90.

49. Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1298 – 306.

50. Wen Y, Zhao W, Graziutti M, Ling W, Lee J, Szmania S.M, van Rhee F, Barlogie B, Anaissie E.J. Pretreatment Platelet Count Predicts the Outcome of Invasive Aspergillosis among Myeloma Patients Undergoing Myelosuppressive Chemotherapy. *Blood* 2008; 112: 4353.

51. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, et al. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.
 52. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2010; 25: 280–6.
 53. Nieboer P, de Vries EG, Vellenga E, et al. Factors influencing haematological recovery following high-dose chemotherapy and peripheral stem-cell transplantation for haematological malignancies: 1-year analysis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1199–207.
 54. Perkhofer S., Trappl K., Striessnig B., Nussbaumer W., Lass-Flörl C. Platelets enhance activity of antimycotic substances against non-Aspergillus fumigatus Aspergillus species in vitro. *Med Mycol* 2011; 49(2): 157-166.
 55. Xiang B, Zhang G, Guo L, Li X.-A, Morris AJ, Daugherty A, Whiteheart SW, Smyth SS, Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signaling pathway. *Nat. Commun* 2013; 4: 2657–2657.
 56. Czakai K, Dittrich M, Kaldorf M, Müller T, Krappmann S, Schedler A, Bonin M, Dühring S, Schuster S, Speth C, Rambach G, Einsele H, Dandekar T, Löffler J. Influence of Platelet-rich Plasma on the immune response of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages stimulated with Aspergillus fumigatus. *Int J Med Microbiol* 2017; 307 (2): 95-107.
 57. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao B.-Q, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008; 111: 4958–4964.
- References**
1. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(1):44-69.
 2. Mayr A., Lass-Flörl C. Epidemiology and antifungal resistance in invasive aspergillosis according to primary disease: review of the literature. *Eur J Med Res*, 2011, 16:153–7.
 3. Klimko NN, Vasilyeva N.V. Mycosis of Lung / Pulmonology: National Leadership – M: GEOTAR-Media, 2009. – P. 282-301.
 4. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26: 781–803.
 5. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870-84.
 6. VandenBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34(3):221-7.
 7. Forman SR, Fink JN, Moore VL, Wang J, Patterson R. Humoral and cellular immune responses in Aspergillus pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1978; 62(3):131-6.
 8. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest.* 2002;109(5):571-7.
 9. Anatte Margalit, Kevin Kavanagh. The innate immune response to Aspergillus fumigatus at the alveolar surface. *FEMS Microbiol Rev.* 2015; 39(5): 670-687.
 10. Hsu JL, Khan MA, Sobel RA, Jiang X, Clemons KV, Nguyen TT, Stevens DA, Martinez M, Nicolls MR. Aspergillus fumigatus invasion increases with progressive airway ischemia. *PLoS One* 2013;8(10):e77136.
 11. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to Aspergillus species. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(4):535-51.
 12. Lass-Flörl C1, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013; 56 (4):403-13.
 13. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1429-38.
 14. Kamai Y, Chiang LY, Lopes Bezerra LM, et al. Interaction of Aspergillus fumigatus with vascular endothelial cells. *Med Mycol.* 2006; 44 (suppl. 1): S115-117.
 15. Girard V, Dieryckx C, Job C, et al. Secretomes: the fungal strike force. *Proteomics* 2013; 13:597–608.
 16. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latgé JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of Aspergillus fumigatus cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275:27594–607.
 17. Rambach G, Blum G, Latgé JP, Fontaine T, Heinekamp T, Hagleitner M, Jeckström H, Weigel G, Würtinger P, Pfaller K, Krappmann S, Löffler J, Lass-Flörl C, Speth C. Identification of Aspergillus fumigatus Surface Components That Mediate Interaction of Conidia and Hyphae With Human Platelets. *J Infect Dis* 2015; 212 (7):1140-1149.
 18. Rodland EK, Ueland T, Pedersen TM, Halvorsen B, Muller F, Aukrust P, Frøland SS. Activation of platelets by Aspergillus fumigatus and potential role of platelets in the immunopathogenesis of aspergillosis. *Infect Immun* 2010; 78:1269–75.
 19. Perkhofer S, Kehrel BE, Dierich MP, Donnelly JP, Nussbaumer W, Hofmann J, Voneiff C, Lass-Flörl C. Human platelets attenuate Aspergillus species via granule-dependent mechanisms. *J. Infect. Dis* 2008; 198:1243–1246.
 20. Latge JP, Mouyna I, Tekai F, Beauvais A., Debeaupuis JP, Nierman W. Specific molecular features in the organization and biosynthesis of the cell wall of Aspergillus fumigatus. *Med Mycol;* 2005; 43 (suppl 1):S15–22.
 21. Gomez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:91–6.
 22. Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus Aspergillus fumigatus interferes with the host endocytosis pathway. *Front Microbiol* 2011; 2:96.
 23. Heinekamp T, Thywissen A, Macheleidt J, Keller S, Valiante V, Brakhage AA. Aspergillus fumigatus melanins: interference with the host endocytosis pathway and impact on virulence. *Front Microbiol* 2012; 3:440.
 24. Bernard M, Latge J. Aspergillus fumigatus cell wall: composition and biosynthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (suppl 1):9–17.
 25. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latge JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of Aspergillus fumigatus cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275(36):27594-607.
 26. Latge JP. Tasting the fungal cell wall. *Cell Microbiol* 2010; 12(7):863-72.
 27. Speth C, Hagleitner M, Ott HW, Wurzner R, Lass-Flörl C, Rambach G. Aspergillus fumigatus activates thrombocytes by secretion of soluble compounds. *J Infect Dis* 2013; 207:823–33.
 28. Perkhofer S, Striessnig B, Sartori B, Hausott B, Ott HW, Lass-Flörl C. Interaction of platelets and anidulafungin against Aspergillus fumigatus. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 626–628.
 29. Dannaoui E, Borel E, Persat F, Piens MA, Picot S. Amphotericin B resistance of Aspergillus terreus in a murine model of disseminated aspergillosis. *J Med Microbiol.* 1999; 49: 601-606.
 30. Schiefermeier-Mach N, Bellmann R, Frealle E and Perkhofer S. Combined Effect of Platelets and Anidulafungin against Aspergillus fumigatus Infections. *J Infect Dis Ther* 2017;5- 334.
 31. Perkhofer S, Zenzmaier C, Frealle E, Blatzer M, Hackl H, Sartori B, Lass-Flörl C. Differential gene expression in Aspergillus

lus fumigatus induced by human platelets in vitro. *Int J Med Microbiol* 2015; 305(3): 327-38.

32. da Silva Ferreira ME, Malavazi I, Savoldi M, Brakhage AA, Goldman MH, Kim HS, Nierman WC, Goldman GH. Transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to voriconazole. *Curr Genet* 2006; 50(1): 32-44.

33. Gautam P, Shankar J, Madan T, Sirdeshmukh R, Sundaram CS, Gade WN, Basir SF, Sarma PU. Proteomic and transcriptomic analysis of *Aspergillus fumigatus* on exposure to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(12): 4220-7.

34. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004; 25(4): 89-95.

35. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, López JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201: 871 – 879.

36. Elgueta R, Benson MJ, De Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 52-72.

37. McCormick A, Heesemann L, Wagener J, Marcos V, Hartl D, Loeffler J, Heesemann J, Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.* 2010; 12: 928 – 936.

38. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM. Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 4: 469-488.

39. Lopes Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells: internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood* 2004; 103(6):2143-9

40. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010; 47: 2170 – 2175.

41. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997; 77: 394 – 398.

42. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Restrepo A, Anaissie E. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

43. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Metzner SM, Stout JE, Marino IR. Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation.* 2000; 69: 70-79.

44. Guida L, Kunig AM, Leef KH, McKenzie S E., Paul D. A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-1415.

45. Yang YC, Mao J. Value of platelet count in the early diagnosis of nosocomial invasive fungal infections in premature infants. *Platelets* 2017; 4:1-6.

46. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, Iatucci A, Del Bono V, Bacigalupo A, Viscogli.

Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6):361-70.

47. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531 – 40.

48. Reuter S, Kern W, Zenz C, Kern P. Prognostic factors for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2009;41:483 – 90.

49. Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1298 – 306.

50. Wen Y, Zhao W, Graziutti M, Ling W, Lee J, Szmania S.M, van Rhee F, Barlogie B, Anaissie E.J. Pretreatment Platelet Count Predicts the Outcome of Invasive Aspergillosis among Myeloma Patients Undergoing Myelosuppressive Chemotherapy. *Blood* 2008; 112: 4353.

51. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, et al. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

52. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2010; 25: 280 – 6.

53. Nieboer P, de Vries EG, Vellenga E, et al. Factors influencing haematological recovery following high-dose chemotherapy and peripheral stem-cell transplantation for haematological malignancies: 1-year analysis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1199 – 207.

54. Perkhofer S., Trappl K., Striessnig B., Nussbaumer W., Lass-Flörl C. Platelets enhance activity of antimycotic substances against non-*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus* species in vitro. *Med Mycol* 2011; 49(2): 157-166.

55. Xiang B, Zhang G, Guo L, Li X.-A, Morris AJ, Daugherty A, Whiteheart SW, Smyth SS, Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signaling pathway. *Nat. Commun* 2013; 4: 2657 – 2657.

56. Czakai K, Dittrich M, Kaldorf M, Müller T, Krappmann S, Schedler A, Bonin M, Dühring S, Schuster S, Speth C, Rambach G, Einsele H, Dandekar T, Löffler J. Influence of Platelet-rich Plasma on the immune response of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages stimulated with *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol* 2017; 307 (2): 95-107.

57. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao B.-Q, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008; 111: 4958 – 4964.

Авторский коллектив:

Серебряная Наталья Борисовна — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Института экспериментальной медицины, профессор кафедры гистологии и цитологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: serebr@gmail.com

Якуцени Павел Павлович — главный научный сотрудник Центра перспективных исследований Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: 8(812)596-28-31, e-mail: ypp@csa.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

А.В. Любушкина¹, Л.Л. Попова¹, Г.В. Недугов², Д.Ю. Константинов¹, М.В. Стулова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Самара, Россия

Prediction of severity of hemorrhagic fever with renal syndrome

A.V. Lyubushkina¹, L.L. Popova¹, G.V. Nedugov², D.Yu. Konstantinov¹, M.V. Stulova¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Bureau of forensic medical examination, Samara, Russia

Резюме

Цель — разработать на основе клинико-лабораторных данных метод раннего прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Осуществлено комплексное клинико-лабораторное обследование 144 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в период 2–5 суток от начала заболевания. На основе дискриминантного анализа полученных данных разработана дискриминантная модель прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Индекс точности прогнозирования клинических форм заболевания на основе разработанной дискриминантной модели составляет 97,4 %.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; тяжесть заболевания; прогнозирование; дискриминантный анализ.

Abstract

The aim is to develop a method of early prediction of the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome on the basis of clinical and laboratory data.

A comprehensive clinical and laboratory examination of 144 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome was carried out in the period of 2–5 days from the onset of the disease. Based on the discriminant analysis of the data obtained, a discriminant model for predicting the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome was developed. The index of accuracy of prognosis of clinical forms of the disease on the basis of the developed discriminant model is 97.4 %.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; disease severity; prediction; discriminant analysis.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — зоонозная хантавирусная инфекция, характеризующаяся системным поражением микроциркуляторного русла, тромбгеморрагическим синдромом и преимущественным поражением почек. Заболевание нередко протекает с опасными для жизни осложнениями — инфекционно-токсическим шоком, острой почечной недостаточностью, геморрагическим синдромом, спонтанными разрывами капсулы почек и др. [1].

В зависимости от выраженности токсикоза геморрагического и почечного синдромов выделяют следующие степени тяжести (формы) ГЛПС: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Указанные формы заболевания характеризуются различными сроками расстройства здоровья и различной частотой осложнений и летальных исходов [2]. В клинической практике диагностика степени тяжести ГЛПС обычно осуществляется в олигурический период (на 6–12-й день от начала заболевания). При этом от точности оценки тяжести течения болезни в наиболее ранние сроки зависят как адекватность те-

рапии, так и возможность профилактики развития осложнений. Изложенное определяет необходимость разработки методов прогнозирования тяжести ГЛПС на ранних этапах развития заболевания, в частности в лихорадочный период или в начале олигурического периода.

Цель исследования — разработать на основе клинико-лабораторных данных метод раннего прогнозирования тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования явились результаты комплексного обследования 144 пациентов с ГЛПС, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета. Каждый пациент поступал в клинику на 2–5-е сутки от начала заболевания.

В ходе исследования регистрировали полученные на 2–5-е сутки от начала заболевания результаты клинического обследования пациента, данные общего и биохимического исследования крови, общего исследования мочи. Всего у каждого

пациента был зарегистрирован 31 (29 лабораторных и 2 клинических) количественный показатель, предназначенный для дискриминантного анализа. Выбывших из под наблюдения пациентов в проведенном исследовании не было.

Наличие ГЛПС подтверждали реакцией прямой иммунофлуоресценции (РНИФ) при использовании метода флуоресцирующих антител (МФА). Исследование проводили с помощью парных сывороток. Диагностическим считали нарастание титра антител в 4 и более раз.

Тяжесть ГЛПС определяли в олигурический период на основе комплекса общепринятых клинико-лабораторных критериев, являвшимся «золотым стандартом». При этом у 26 пациентов была установлена легкая форма, у 92 — среднетяжелая форма, у 26 — тяжелая форма ГЛПС.

Всего по указанной программе обследовали 144 пациента с ГЛПС. Результаты обследования 105 пациентов использовали для построения дискриминантной модели. Из них в 13 наблюдениях имела место легкая, в 79 — среднетяжелая и в 13 — тяжелая форма ГЛПС. Полученные данные комплексного обследования указанных 105 пациентов подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся клинико-лабораторные показатели. Целью дискриминантного анализа являлось построение дискриминантной модели, позволяющей по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из трех возможных классов, отражающих прогноз тяжести ГЛПС. При этом каждый прогнозируемый класс соответствовал одной из трех возможных клинических форм ГЛПС.

В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования тяжести ГЛПС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих *F*-статистик. Помимо *F*-статистик, для каждой из

переменных на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как λ дискриминантной модели в целом; λ каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики λ каждой из переменных модели; *F*-статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 39 пациентов с ГЛПС, не участвовавшие в дискриминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности каждой клинической формы ГЛПС указанная тестовая выборка из 39 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество клинических форм ГЛПС, а именно по 13 наблюдений легкой, среднетяжелой и тяжелой форм заболевания. В ходе проведенного тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) диагностики и индекс точности. После вычисления точечных оценок указанных параметров определяли также и их точные интервальные оценки.

Математико-статистическая обработка данных выполнялась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 7.0.

Результаты и обсуждение

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 31 клинико-лабораторного показателя. Из них наиболее значимым и адекватным в аспекте раннего прогнозирования тяжести ГЛПС явился диагностический комплекс, включавший следующие дискриминирующие переменные: гематокрит, относительное содержание сегментоядерных (СЯЛ) и палочкоядерных (ПЯЛ) лейкоцитов, относительное содержание моноцитов, концентрация креатинина и С-реактивного белка (СРБ). Указанная модель в целом являлась статистически высоко значимой ($\lambda = 0,002$; $F = 367,44$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества дискриминантной модели приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования тяжести ГЛПС

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	<i>F</i>	<i>p</i>	Толерантность
Гематокрит	0,003	0,598	32,648	$1,440 \cdot 10^{-11}$	0,576
СЯЛ	0,003	0,670	23,932	$3,564 \cdot 10^{-9}$	0,922
ПЯЛ	0,003	0,657	25,335	$1,405 \cdot 10^{-9}$	0,922
Моноциты	0,002	0,772	14,304	$3,598 \cdot 10^{-6}$	0,918
Креатинин	0,049	0,036	1300,525	0	0,609
СРБ	0,004	0,450	59,221	$1,556 \cdot 10^{-17}$	0,587

Разработанная на основе указанных показателей дискриминантная модель содержала 3 варианта классификации тяжести ГЛПС:

$$KF_1 = 21,881x_1 + 5,282x_2 + 0,579x_3 - 2,403x_4 + 2,273x_5 + 2,429x_6 - 859,400;$$

$$KF_2 = 23,638x_1 + 3,502x_2 + 2,715x_3 - 0,572x_4 + 2,812x_5 + 2,344x_6 - 944,734;$$

$$KF_3 = 32,120x_1 + 3,600x_2 + 2,490x_3 - 4,270x_4 + 4,640x_5 + 3,440x_6 - 1900,200;$$

где KF_1 — значение функции классификации легкой формы ГЛПС; KF_2 — значение функции классификации среднетяжелой формы ГЛПС; KF_3 — значение функции классификации тяжелой формы ГЛПС; x_1 — гематокрит,%; x_2 — относительное содержание СЯЛ,%; x_3 — относительное содержание ПЯЛ,%; x_4 — относительное содержание моноцитов,%; x_5 — концентрация креатинина, мкмоль/л; x_6 — концентрация СРБ, мг/л.

При этом прогнозируемая степень тяжести ГЛПС соответствовала индексу функции классификации с наибольшим значением.

Практическое использование разработанного способа прогнозирования тяжести ГЛПС целесообразно показать на следующих клинических примерах.

Пример 1. У пациента 35 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 4-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гематокрит — 48%, относительное содержание СЯЛ — 63%, относительное содержание ПЯЛ — 5%, относительное содержание моноцитов — 4%, концентрация креатинина — 94 мкмоль/л, концентрация СРБ — 47 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 48 + 5,282 \cdot 63 + 0,579 \cdot 5 - 2,403 \cdot 4 + 2,273 \cdot 47 + 2,429 \cdot 47 - 859,400 = 844,762;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 48 + 3,502 \cdot 63 + 2,715 \cdot 5 - 0,572 \cdot 4 + 2,812 \cdot 47 + 2,344 \cdot 47 - 944,734 = 796,299;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 48 + 3,600 \cdot 63 + 2,490 \cdot 5 - 4,270 \cdot 4 + 4,640 \cdot 47 + 3,440 \cdot 47 - 1900,200 = 461,570.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_1 = 844,762$ является наибольшим, то у данного пациента ГЛПС должна была протекать в легкой форме. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована легкая форма ГЛПС.

Пример 2. У пациента 34 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 3-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гемато-

крит — 44,9%, относительное содержание СЯЛ — 43%, относительное содержание ПЯЛ — 11%, относительное содержание моноцитов — 10%, концентрация креатинина — 177,9 мкмоль/л, концентрация СРБ — 57 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 44,9 + 5,282 \cdot 43 + 0,579 \cdot 11 - 2,403 \cdot 10 + 2,273 \cdot 177,9 + 2,429 \cdot 57 - 859,400 = 875,342;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 44,9 + 3,502 \cdot 43 + 2,715 \cdot 11 - 0,572 \cdot 10 + 2,812 \cdot 177,9 + 2,344 \cdot 57 - 944,734 = 925,206;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 44,9 + 3,600 \cdot 43 + 2,490 \cdot 11 - 4,270 \cdot 10 + 4,640 \cdot 177,9 + 3,440 \cdot 57 - 1900,200 = 703,014.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_2 = 925,206$ является наибольшим, то у данного пациента была прогнозирована среднетяжелая форма ГЛПС. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована среднетяжелая форма ГЛПС.

Пример 3. У пациента 24 лет с ГЛПС в период лихорадки (на 2-й день болезни) при лабораторном исследовании крови определены следующие значения диагностических показателей: гематокрит — 58%, относительное содержание СЯЛ — 49%, относительное содержание ПЯЛ — 13%, относительное содержание моноцитов — 15%, концентрация креатинина — 422 мкмоль/л, концентрация СРБ — 112 мг/л.

Отсюда значения функций классификации равняются:

$$KF_1 = 21,881 \cdot 58 + 5,282 \cdot 49 + 0,579 \cdot 13 - 2,403 \cdot 15 + 2,273 \cdot 422 + 2,429 \cdot 112 - 859,400 = 1871,252;$$

$$KF_2 = 23,638 \cdot 58 + 3,502 \cdot 49 + 2,715 \cdot 13 - 0,572 \cdot 15 + 2,812 \cdot 422 + 2,344 \cdot 112 - 944,734 = 2073,775;$$

$$KF_3 = 32,120 \cdot 58 + 3,600 \cdot 49 + 2,490 \cdot 13 - 4,270 \cdot 15 + 4,640 \cdot 422 + 3,440 \cdot 112 - 1900,200 = 2450,840.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_3 = 2450,840$ является наибольшим, то у данного пациента ГЛПС должна была протекать в тяжелой форме. Впоследствии в олигурическом периоде заболевания на основании комплекса клинико-лабораторных показателей у данного пациента была диагностирована тяжелая форма ГЛПС.

Для определения диагностической значимости разработанной дискриминантной модели было осуществлено тестирование точности прогнозирования тяжести ГЛПС. Для этого у других 39 пациентов на основе разработанной дискриминантной модели сначала прогнозировали тяжесть заболевания в период лихорадки, а затем проверяли точность прогноза в олигурический период забо-

левания на основании комплекса общепринятых клинико-лабораторных данных, послужившего «золотым стандартом». Результаты тестирования приведены в таблице 2, из которой видно, что прогнозирование легкой формы ГЛПС было безошибочным, а при прогнозировании остальных форм ГЛПС была допущена единственная ошибка, вызвавшаяся ошибочным прогнозным оценивани-

ем одного наблюдения тяжелой формы ГЛПС как среднетяжелой.

На основе анализа данных проведенного тестирования были вычислены точечные и интервальные оценки базовых показателей диагностической значимости разработанного метода прогнозирования тяжести ГЛПС (табл. 3)

Таблица 2

Результаты тестирования точности дискриминантной модели прогнозирования тяжести ГЛПС

Прогноз тяжести ГЛПС	Форма ГЛПС			
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Всего
Легкая	13	0	0	13
Среднетяжелая	0	13	1	14
Тяжелая	0	0	12	12
Итого	13	13	13	39

Таблица 3

Точечные и 95% интервальные оценки показателей точности прогнозирования тяжести ГЛПС

Показатель	Форма ГЛПС			
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	
Чувствительность	1,000 0,794 1,000	1,000 0,794 1,000	0,923 0,640 0,998	
Специфичность	1,000 0,891 1,000	0,962 0,804 0,999	1,000 0,891 1,000	
ПЦПР	1,000 0,794 1,000	0,929 0,661 0,998	1,000 0,779 1,000	
Индекс точности		0,974 0,865	0,999	

Заключение

Разработанный метод позволяет в период лихорадки прогнозировать тяжесть ГЛПС. Точность прогнозирования по выборочным данным равняется 97,4%, а на практике с 95% вероятностью будет находиться в интервале от 86,5% до 99,9%. Метод целесообразно использовать в клинической практике для раннего прогнозирования тяжести ГЛПС.

Литература

1. Особенности современного течения среднетяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области / Любушкина А.В., Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. // Евразийский союз ученых. — 2018. — № 4–2. — С. 47–50.

2. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 156–161.

References

1. Osobennosti sovremennogo techeniya srednetyazhelyh form gemorragicheskoy li-horadki s pochechnym sindromom v Samarskoj oblasti / Lyubushkina A.V., Stulova M.V., Konstantinov D.YU., Popova L.L. // Evrazijskij soyuz uchenyh. — 2018. — № 4-2. — S. 47-50.

2. Klinicheskie osobennosti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom v Rossii / Morozov V.G., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. // Medicinskij sovet. — 2017. — № 5. — S. 156-61.

Авторский коллектив:

Любушкина Анна Валентиновна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: infect.samgmu@mail.ru

Попова Лариса Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: ll_popova@mail.ru.

Недугов Герман Владимирович — заведующий судебно-гистологическим отделением, врач — судебно-медицинский эксперт Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, к.м.н.; тел.: 8(846)241-66-77, e-mail: nedugovh@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(846)260-06-39, +7-917-157-20-50, e-mail: dk.samgmu@mail.ru

Стулова Мария Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: mariastulova@gmail.ru

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ–ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Я.С. Ульянова¹, Н.М. Гашникова², В.В. Ивлев², Е.И. Краснова³, Н.И. Хохлова³,
А.В. Тотменин², О.В. Мельникова¹, М.В. Воротова¹, И.Р. Глушко¹, В.В. Ульянов¹

¹Городская инфекционная клиническая больница №1, Новосибирск, Россия

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», пос. Кольцово, Новосибирская область, Россия

³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Clinical and laboratory characteristic of acute hiv-infection in adult residents of Novosibirsk region

Ya.S. Ulyanova¹, N.M. Gashnikova², V.V. Ivlev², E.I. Krasnova³, N.I. Khokhlova³, A.V. Totmenin², O.V. Melnikova¹,
M.V. Vorotova¹, I.R. Glushko¹, V.V. Ulyanov¹

¹Clinical Infectious Diseases Hospital №1, Novosibirsk, Russia

²State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области в 2017–2018 гг.

Материалы и методы. Обследованы 200 больных острой ВИЧ-инфекцией, жителей Новосибирской области, в возрасте от 15 до 74 лет, госпитализированных в 2017–2018 гг., 104 мужчин и 96 женщин. Диагноз верифицировали выявлением антител к ВИЧ в ИФА при отрицательном или сомнительном результате иммуноблота, а также определением количественного содержания РНК ВИЧ в крови методом ПЦР. Определялась гемограмма, содержание CD4+лимфоцитов в крови. Дополнительно у 71 пациента исследован ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе.

Результаты. Преобладали лица 20–40 лет – 70,5%. Половой путь заражения доминировал у женщин (69,0%), инъекционное потребление психоактивных веществ чаще было у мужчин (32,2%). Частыми симптомами были лихорадка (99%), экзантема (65,5%), полилимфоаденопатия (54,0%). Реже регистрировались диарея (36,0%), фаринготонзиллит (23,0%), афтозный стоматит (6,5%), гепатомегалия или гепатоспленомегалия (8,5%). У 26,5% больных выявлены вторичные заболевания. Лейкопения регистрировалась у 63,0%, тромбоцитопении – у 62,5%, лимфоцитоз и атипичные клетки лимфоидного ряда – у 14,0%. У всех пациентов установлена высокая вирусная нагрузка – от 23 000 до 10 000 000 и более копий/мл, снижение числа CD4+ менее 350 клеток – у 38,0%. Из числа 71 больных у 19,7% выявлен ВИЧ-1 субтипа А, у 76,0% выявлен рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1. У последних чаще регистрировалась вирусная нагрузка более 10 000 000 копий/мл (67,8% против 33,4%, $p=0,004$).

Заключение. В Новосибирской области в 2017–2018 гг. регистрируется значительное число случаев острой ВИЧ-инфекции. Ее выявление возможно при обследовании всех лихорадящих больных, обращающихся в лечебные учреждения. Необходимо раннее начало антиретровирусной терапии с назначением схем с хорошей

Abstract

Purpose of the study. To study the characteristics of acute HIV infection in adults in the Novosibirsk region in 2017–2018.

Materials and methods. 200 patients with acute HIV infection, residents of the Novosibirsk region, aged 15 to 74 years, hospitalized in 2017–2018, 104 men and 96 women were examined. The diagnosis was verified by detecting antibodies to

HIV in ELISA with a negative or doubtful result of the immunoblot, as well as by determining the quantitative content of HIV RNA in the blood by PCR. The hemogram, the content of CD4 + lymphocytes in the blood were determined. In addition, HIV-1 was studied in 71 patients for belonging to a genetic group.

Results. Patients of 20–40 years old prevailed – 70.5%. The sexual way was dominant in women (69.0%), injecting psychoactive substances was more often in men (32.2%). Frequent symptoms were fever (99%), exanthema (65.5%), polylimfoadenopathy (54.0%). Less common were diarrhea (36.0%), pharyngotonsillitis (23.0%), aphthous stomatitis (6.5%), hepatomegaly or hepatosplenomegaly (8.5%). Secondary diseases were revealed in 26.5% of patients. Leukopenia was recorded in 63.0%, thrombocytopenia in 62.5%, lymphocytosis and atypical cells of the lymphoid series in 14.0%. All patients had a high "viral load" – from 23,000 to 10,000,000 or more copies / ml, a decrease in the number of CD4 + less than 350 cells – in 38.0%. From among 71 patients, 19.7% had HIV-1 subtype A, and 76.0% had recombinant HIV-1 CRF63_02A. In the latter, "viral load" of more than 10,000,000 copies / ml was more often recorded (67.8% vs. 33.4%, $p = 0.004$).

Conclusion. A significant number of cases of acute HIV infection were reported in the Novosibirsk region in 2017–2018. Its detection is possible by examination of all febrile patients who apply to medical institutions. Early initiation of antiretroviral therapy with the appointment of well-tolerated regimens contributes to the formation of a high commitment to therapy.

переносимостью для формирования высокой приверженности к терапии.

Ключевые слова: острая ВИЧ-инфекция, клинические и лабораторные проявления, диагностика.

Введение

ВИЧ-инфекция (ВИЧ) остается одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем в мире и в России. В РФ продолжается рост числа инфицированных ВИЧ, которое превысило к 01.01.2017 г. 1 миллион человек и к 01.01.2018 г. составило 1,220 миллиона [1]. В Новосибирской области (НСО) значительный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечается с 2008 г., и в последнее время НСО находится в числе регионов с высокими показателями заболеваемости и пораженности населения (в 2017 г. 144,7 на 100 тыс. населения и 1118,8 на 100 тыс. населения соответственно), которые значительно превышают показатели РФ (60,53 на 100 тыс. населения и 643,0 на 100 тыс. населения соответственно) [1, 2]. В 2017 г. НСО среди субъектов РФ заняла 3-е место по заболеваемости и 10-е место по пораженности населения ВИЧ-инфекцией.

В течение последнего десятилетия в НСО, как и в России в целом, отмечается рост доли лиц, заразившихся при гетеросексуальных контактах, — с 15,2% в 2007 г. до 49% в 2017 г., и снижение доли лиц, инфицированных парентеральным путем, — с 82,5% в 2007 г. до 50% в 2017 г.

Одним из путей снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией является своевременное выявление пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, которая сложна для диагностики ввиду «многоликости» клинических проявлений, и в то же время высококонтагиозна вследствие высокой «вирусной нагрузки» [3].

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у взрослых жителей Новосибирской области в 2017–2018 гг.

Материалы и методы

Обследованы 200 больных острой ВИЧ-инфекцией в возрасте от 15 до 74 лет, жителей НСО, госпитализированных в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 (ГИКБ №1) г. Новосибирска в периоде с января 2017 г. по апрель 2018 г. В их числе — 104 мужчин (52%) и 96 женщин (49%). У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение обследования, проводилось дотестовое и послетестовое консультирование по ВИЧ. Диагноз острой ВИЧ-инфекции верифицировали на осно-

Key words: acute HIV- infection, clinical and laboratory manifestations, diagnostics, viral load, antiretroviral therapy.

вании положительных результатов ИФА на анти-тела к ВИЧ (тест-система «Джинскрин ультра ВИЧ АГ-АТ», Биорад, Франция) при отрицательном или сомнительном результате иммуноблота (тест-система Блот-ВИЧ ½, ЗАО БТК «Биосервис», Россия), а также определения в крови количественного содержания РНК ВИЧ методом ПЦР (вирусной нагрузки, ВН). Для определения ВН использовали автоматические станции для пробоподготовки образцов (COBAS® AmpliPrep/Instrument); для амплификации и количественной детекции (COBAS® TaqMan®). Данный количественный тест способен выявлять концентрацию РНК ВИЧ-1 в широком диапазоне, в том числе достоверно определяет РНК ВИЧ-1 в линейном интервале 20 — 10 000 000 копий РНК/мл. Наряду с верификацией диагноза острой ВИЧ-инфекции, всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Оно включало оценку клинических симптомов в динамике, анализ гемограммы, биохимическое исследование, определение содержания CD4+ лимфоцитов в крови (Малтитест MultitestCD3/8/45/4 with TruCountTubes производства Becton, Dickinson and Company Biosciences, USA).

Для определения генотипа ВИЧ-1 вирусную РНК изолировали из 200 мкл плазмы крови с использованием наборов Реал-Бест ДельтаМаг (Вектор-Бест, Россия). Амплификацию проводили с применением лиофилизированных наборов МастерМиксРТ (Вектор-Бест, Россия) и лабораторного набора праймеров, которые позволяли получить для каждого клинического образца фрагмент гена *pol* ВИЧ-1, кодирующий область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1300 нт.). Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводили на автоматическом секвенаторе 3130xl (Applied Biosystems, США). Расшифрованные фрагменты ВИЧ-1 собирали с помощью программы Sequencher 4.1 software (GeneCodes Corporation, Ann Arbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (LosAlamosHIV-1 database) с применением программ Clustalw Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5 [4]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighbor-joining method, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры [5].

По показаниям проводились бактериологические, серологические, молекулярно-биологические и инструментальные исследования для диагностики вторичных заболеваний и вирусных гепатитов В и С.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей (M) и среднюю ошибку (m). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни (U -критерий) и Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов с острой ВИЧ-инфекцией преобладали лица молодого, трудоспособного и сексуально-активного возраста (20–40 лет) – 70,5% (рис.).

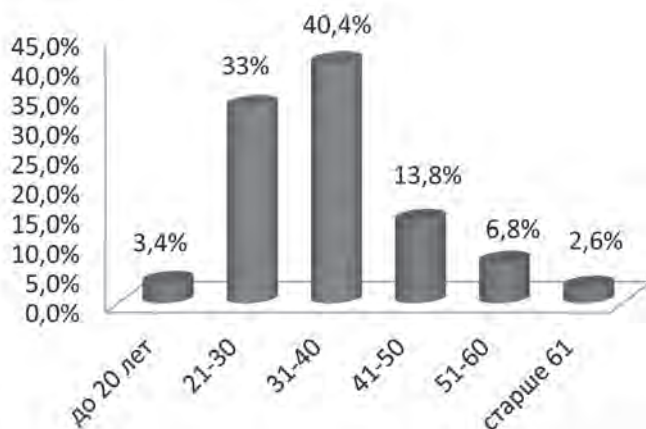


Рис. Возрастная структура пациентов с острой ВИЧ-инфекцией

При анализе путей инфицирования установлено, что половой путь преобладал у женщин (69,0% по сравнению с 24,6% у мужчин), а парентеральный путь (инъекционные потребители психоактивных веществ) регистрировался чаще у мужчин (32,2% против 8,2% у женщин). У 43,2% женщин и 22,8% мужчин не удалось выяснить путь инфицирования.

Около половины пациентов (57,0%) были госпитализированы в течение 5 суток от начала болезни, у остальных сроки госпитализации были поздними и варьировали от 6 до 27 дней.

Наиболее частым клиническим симптомом у больных острой ВИЧ-инфекцией была лихорадка (99%). Ее продолжительность варьировала от 2 до 32 дней (в среднем – $8,6 \pm 2,93$ суток). Высокая лихорадка регистрировалась у 65,0%, умеренная – у 31,0%, у незначительной доли больных она была

субфебрильная (4,0%). Выраженный интоксикационный синдром сопровождал лихорадку у подавляющего большинства больных (83,5%).

Вторым по частоте клиническим проявлением острой ВИЧ-инфекции была экзантема (65,5%). Сыпь появлялась с 1-го по 9-й день заболевания, преимущественно на лице и «зоне декольте», с последующим распространением на верхнюю половину туловища и верхние конечности. По характеру элементов регистрировалась пятнистая, пятнисто-папулезная или пятнисто-эритематозная экзантема, неправильной формы, различных размеров, в $\frac{3}{4}$ случаев она была яркой, обильной. Сыпь не имела тенденции к сгущению, не сопровождалась кожным зудом и шелушением, не поддавалась действию антигистаминных препаратов.

У четверти больных с острой ВИЧ-инфекцией отмечался фаринготонзиллит (23%), реже – афтозный стоматит (6,5%). Генерализованная полилимфоаденопатия диагностирована у половины больных (54,0%).

Сочетание лихорадки с полилимфоаденопатией, тонзиллитом, наличием атипичных лимфоцитов и моноцитов в крови (мононуклеозоподобный синдром) наблюдалось у 11,5% пациентов. Диарейный синдром по типу энтерита продолжительностью от 1 до 15 дней (средняя продолжительность $4,3 \pm 2,6$ суток) регистрировался у 36,0% больных. Гепатомегалия или гепатоспленомегалия выявлялись редко – у 17 человек (8,5%), у которых были диагностированы хронические гепатиты В и/или С.

На догоспитальном этапе и до получения лабораторного подтверждения острой ВИЧ-инфекции пациентам выставлялись различные диагнозы: псевдотуберкулез (35,0%), инфекционный мононуклеоз (14,8%), аллергический дерматит (17,0%), острая кишечная инфекция (12,6%), ОРВИ или грипп (20,6%). При этом трети больных диагноз острой ВИЧ-инфекции был выставлен лишь по результатам лабораторного обследования, так как проявления и продолжительность имеющихся у них лихорадочного, катарального и диарейного синдромов не выходили за рамки типичных для ОКИ или ОРВИ, и лишь обязательное обследование на ВИЧ всех поступающих в ГИКБ №1 пациентов после присоединения к ней Центра СПИД позволило диагностировать у них острую ВИЧ-инфекцию.

У 53 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией (26,5%) выявлены вторичные заболевания: у 2 больных – сепсис, у 2 – серозный менингит, у 3 – реактивация хронической ЦМВ-инфекции, у 5 – реактивация хронической ВЭБ-инфекции, у 2 – проявления Herpes Zoster, у 12 – внебольничная пневмония стрептококковой и стафилококковой этиологии, у 5 – различные формы туберкулеза легких, у 22 – орофарингеальный кандидоз.

Изменения со стороны гемограммы в виде лейкопении выявлялись у 126 пациентов (63,0%), тромбоцитопении — у 125 (62,5%), сочетанное снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов наблюдалось у половины больных (50,0%). Наличие лимфоцитоза и атипичных клеток лимфоидного ряда регистрировалось у 28 пациентов (14,0%).

У всех пациентов выявлена высокая вирусная нагрузка — от 23 000 до 10 000 000 и более копий/мл. При этом у 77,0% больных она составляла более 1 000 000 копий/мл, из них у 56,0% — более 10 000 000 копий/мл.

Количество CD4+ было снижено до уровня менее 350 клеток в 38,0% случаев.

Дополнительно у 71 пациента проводилось исследование ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе — субтипу или рекомбинантной форме вируса. У 14 из них (19,7%) выявлен ВИЧ-1 субтипа А, который был ранее характерен для нашего региона [6]. У 54 больных (76,0%) выявлен рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1. Активное распространение рекомбинантного субтипа отмечается на территориях Сибирского федерального округа с 2008 г. [7, 8]. У пациентов с рекомбинантным ВИЧ CRF63_02A1, по сравнению с больными, инфицированными субтипом А вируса, заболевание сопровождалось более выраженными клиническими проявлениями. Так, у них чаще регистрировались лихорадка продолжительностью более 10 дней (52,0% против 13,3%, $p=0,015$), генерализованная лимфоаденопатия (33,3% против 0%, $p<0,05$), а также вирусная нагрузка более 10 000 000 копий/мл (67,8% против 33,4%, $p=0,004$).

Антиретровирусная терапия (АРВТ) назначена в ранние сроки заболевания 30 пациентам, в течение одной недели от момента постановки диагноза ВИЧ, еще до получения положительного результата иммуноблота. Из них 5 больных (16,6%) получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир, амивирен, реласт; 15 пациентов (50%) — альтернативную схему 1 ряда тенофовир, амивирен, ингибиторы протеаз, бустированные ритонавиром [9]; 10 человек (33%) получали схему, включавшую тенофовир, амивирен, элсульфавирин. У всех больных через 1 месяц терапии отмечен положительный результат в виде снижения ВН на 1 log и более. У всех 10 пациентов, получавших в качестве третьего препарата элсульфавирин, регистрировалось снижение ВН до 1000 копий/мл, в том числе у половины из них за 1 месяц терапии ВН стала неопределяемой. В этой группе отмечена хорошая переносимость АРВТ, и, как следствие, наблюдалась высокая приверженность к лечению, чего не отмечалось в двух других группах, что, возможно, влияло на эффективность терапии.

Заключение

На территории Новосибирской области в 2017–2018 гг. наблюдается значительное число случаев острой ВИЧ-инфекции, что связано с расширением возможностей для ее диагностики, а также, вероятно, и с распространением рекомбинантного штамма вируса 63_02A1. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции маскируются под различные инфекционные заболевания (ОРВИ, псевдотуберкулез, инфекционный мононуклеоз, острую кишечную инфекцию и т.д.), и вследствие этого ее выявление возможно только при тотальном обследовании всех обращающихся в лечебные учреждения пациентов. Из-за высокой виремии пациенты с острой ВИЧ-инфекцией являются потенциальным источником ее распространения с вовлечением в эпидемический процесс социально адаптированного населения, в связи с чем им необходимо раннее начало антиретровирусной терапии. Предпочтительно назначение схем АРВТ с хорошей переносимостью для формирования высокой приверженности к терапии.

Работа по генотипированию ВИЧ-1 выполнена в рамках Государственного задания 2/16 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»).

Литература

1. 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.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2017 году». — Новосибирск, 2018. — 290 с.
3. Braun D.L., Kouyos R.D., Balmer B., Grube C., Weber R., Günthard H.F. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):1013-21.
4. Hall T.A. BioEdit: a user friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl. Acids. Symp. Ser.*, 1999; 41: 95-98.
5. Tamura K., Stecher G., Peterson D., MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0., *Molecular Biology and Evolution*, 2013; 30: 2725-2729.
6. Fernández-García A., Revilla A., Vázquez-deParga E. et al. The analysis of near full-length genome sequences of HIV type 1 subtype A viruses from Russia supports the monophyly of major intrasubtype clusters. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28: 1340-1343.
7. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. The HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV-1 Genetic Variant Spreading in Siberia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30: 592-597.
8. Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V. et al. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31: 456-460.
9. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол), 2017. — <https://www.rosminzdrav.ru/ru>.

References

1. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — 268 s.
2. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Novosibirskoj oblasti v 2017 godu», Novosibirsk, 2018. — 290 s.
3. Braun D.L., Kouyos R.D., Balmer B., Grube C., Weber R., Günthard H.F. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. Clin Infect Dis. 2015;61(6):1013-21.
4. Hall T.A. BioEdit: a user friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Nucl. Acids. Symp. Ser., 1999; 41: 95-98.
5. Tamura K., Stecher G., Peterson D., MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0., Molecular Biology and Evolution, 2013; 30: 2725-2729.
6. Fernández-García A., Revilla A., Vázquez-deParga E. et al. The analysis of near full-length genome sequences of HIV type 1 subtype A viruses from Russia supports the monophyly of major intrasubtype clusters. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012; 28: 1340-1343.
7. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. The HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV-1 Genetic Variant Spreading in Siberia. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014; 30: 592-597.
8. Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V. et al. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015; 31: 456-460.
9. Nacionalnye rekomendacii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nyh VICH-infekciej (klinicheskij protokol), 2017. <https://www.rosminzdrav.ru/ru>

Авторский коллектив:

Ульянова Яна Савельевна — заместитель главного врача по медицинской части, врач-инфекционист
Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-19-87, e-mail: yanaulyanova@mail.ru

Гашикова Наталья Матвеевна — заведующая отделом ретровирусов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: ngash@vector.nsc.ru

Ивлев Владимир Владимирович — аспирант, младший научный сотрудник отдела ретровирусов
Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 22-41, e-mail: ivlev_vv@vector.nsc.ru

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

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

Тотменин Алексей Владимирович — заведующий лабораторией Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: totmenin@vector.nsc.ru

Мельникова Ольга Владимировна — заведующая лабораторией ИФА-диагностики, биолог Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-09-89, e-mail: olm-58@ngs.ru

Ворогова Марина Викторовна — заведующая лабораторией ПЦР-диагностики, врач клинической лабораторной диагностики Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-09-12, e-mail: marina.vorotova.64@mail.ru

Глушко Илья Романович — врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-20-42, e-mail: glushkoilya82@mail.ru

Ульянов Владимир Владимирович — врач-ординатор Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-12-70, e-mail: uvk64@list.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ *BORDETELLA HOLMESII* СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР С ПОДОЗРЕНИЕМ НА КОКЛЮШ ИЛИ КОКЛЮШЕПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.Т. Гадуа¹, А.Б. Борисова^{1,2}, А.С. Пименова¹, О.Ю. Борисова^{1,2}, М.С. Петрова¹,
О.В. Шамшева², С.С. Афанасьев¹, Л.И. Кафарская², Е.В. Власов³, М.С. Афанасьев⁴,
А.В. Алешкин¹, С.В. Бунин³, В.А. Алешкин¹

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Identification of *Bordetella holmesii* among the patients hospitalized with suspicion of pertussis and pertussis-like illnesses

N.T. Gadua¹, A.B. Borisova^{1,2}, A.S. Pimenova¹, O.Yu. Borisova^{1,2}, M.S. Petrova¹, O.V. Shamsheva², S.S. Afanas'ev¹,
L.I. Kafarskaya², E.V. Vlasov³, M.S. Afanas'ev⁴, A.V. Aleshkin¹, S.V. Bunin³, V.A. Aleshkin¹

¹Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Infectious diseases clinical hospital № 1, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: выявить и оценить распространенность *B. holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания.

Материалы и методы. Исследовано 424 пробы клинического материала от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 в 2017–2018 гг. Выявление фрагментов генома бордетелл осуществляли в ПЦР-РВ с «АмплиСенс® *Bordetella multi-FL*». Для идентификации фрагментов генома *B. holmesii* использовали ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001 и hIS1001.

Результаты. В исследование включено 424 пациента, из них 57,6 % детей до 1 года, 42,3 % детей старше 1 года и 2,6 % взрослых. При использовании тест-системы обнаружено 60,4 % образцов, содержащих ДНК *B. pertussis*; 1,9 % образцов – ДНК *B. parapertussis*; в 34,9 % образцов получен отрицательный и в 2,8 % – сомнительный результаты. Исследование 424 образцов в ПЦР-РВ с помощью IS481, IS1001 и hIS1001 праймеров показало, что 61,1 % образцов содержали ДНК *B. pertussis*; 0,7 % образцов – ДНК *B. parapertussis* и 3,8 % образцов – ДНК *B. holmesii*. В 143 образцах результат был отрицательным. Из 16 ДНК *B. holmesii*, 9 образцов ранее были отрицательными, в 2 образцах – сомнительный результат и 1 образец был ранее идентифицирован как ДНК *B. parapertussis*, в 4 образцах обнаружена ДНК *B. pertussis* и *B. holmesii*.

Заключение. Исследование свидетельствует о циркуляции *B. holmesii* на территории России, что под-

Abstract

Purpose. To reveal and estimate prevalence of *B. holmesii* among the patients hospitalized with suspicion pertussis and pertussis-like illnesses.

Materials and methods. 424 clinical samples received from patients with of pertussis and pertussis-like illnesses in GBUZ IKB № 1 DZM in 2017–2018 are investigated. Identification of fragments of a genome of *Bordetella* was carried out in PCR-RT with "Amplisens® *Bordetella multi-FL*". For identification of fragments of a genome of *B. holmesii* used PCR-RT with primers of IS481, IS1001 and hIS1001.

Results. The research included 424 patients, from them 56,1 % of children aged till 1 year, 41,3 % of children – are more senior than 1 year and 2,6 % of adults. When using test system 60,4 % of the samples containing DNA of *B. pertussis* are revealed; 1,9 % of samples – DNA of *B. parapertussis*; in 34,9 % of samples it is received negative and in 2,8 % – doubtful results. The research of 424 samples in PCR-RT by means of IS481, IS1001 and hIS1001 primers showed that 61,1 % of samples contained DNA of *B. pertussis*; 0,7 % of samples – DNA of *B. parapertussis* and 3,8 % of samples – DNA of *B. holmesii*. In 143 samples the result was negative. From 16 DNA of *B. holmesii* – positive samples, 9 samples were negative in test system earlier, in 2 samples – the doubtful result, 1 sample was earlier identified as DNA of *B. parapertussis* and in 4 samples DNA of *B. pertussis* and *B. holmesii* are found.

Conclusion. The research demonstrates circulation of *B. holmesii* in the territory of Russia that is confirmed by identification of positive samples in 3,8 % of cases among the sick children and adults hospitalized in a hospital with suspi-

тверждается выявлением положительных образцов в 3,8 % случаев среди больных детей и взрослых, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания. Для повышения эффективности лабораторного подтверждения клинического диагноза коклюша и коклюшеподобных заболеваний рекомендуется совершенствовать генодиагностику коклюшной инфекции с учетом идентификации ДНК *B. holmesii*.

Ключевые слова: коклюш, *B. pertussis*, *B. holmesii*, ПЦР-РТ, пациенты, возраст.

Введение

Коклюш — воздушно-капельная инфекция, вызываемая бактериями *Bordetella pertussis* и сопровождающаяся характерным клиническим течением со спазматическим кашлем. Это инфекционное заболевание может тяжело протекать у детей раннего возраста и иметь затяжное течение у взрослых [1–4]. Самым эффективным методом профилактики и контроля за коклюшем является массовая (или поголовная) иммунизация детского населения, однако количество случаев коклюша в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками с каждым годом увеличивается (<http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>).

Известно, что к роду *Bordetella* относятся и другие виды, которые могут вызывать коклюшеподобные заболевания [1]. К таким видам относятся *Bordetella parapertussis*, которая вызывает заболевание, по клинической картине сходное с коклюшем, но протекающее в легкой форме и реже вызывающее развитие осложнений, а также *Bordetella bronchiseptica*, являющаяся причиной заболевания, протекающего с поражением респираторного тракта с клиникой ОРВИ с приступами сухого кашля, усиливающегося перед сном.

В последние годы в зарубежной литературе появилось значительное количество публикаций, свидетельствующих об увеличении циркуляции среди населения штаммов *B. holmesii* [5–18].

B. holmesii является мелкой грам-отрицательной палочкой, которая впервые была выделена в лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в 1995 г. Этот микроорганизм является медленно растущим строгим аэробом [19]. Изначально выделение *B. holmesii* ассоциировалось с септициемией, эндокардитом, пневмонией чаще у иммунокомпрометированных лиц (пациенты со спленэктомией, серповидноклеточной анемией) [20]. Первый случай выделения *B. holmesii* у пациента с коклюшеподобным заболеванием описан в 1999 г. [15], и до настоящего времени число случаев выделения этого возбудителя у пациентов

с коклюшеподобными симптомами значительно возросло.

Key words: whooping cough, *B. pertussis*, *B. holmesii*, PCR-RT, patients, age.

с коклюшеподобными симптомами значительно возросло.

За последние пять лет случаи коклюшеподобного заболевания, этиологическим агентом которых была *B. holmesii*, зарегистрированы на территории Австралии, Северной и Южной Америки, Азии, Африки и Европы [5–18]. Так, у 20% взрослых и подростков, проживающих во Франции, коклюшеподобное заболевание вызвано инфицированием *B. holmesii* [8]. Наибольшее число заболевших зарегистрировано в 2010 г. в США, штат Огайо [5], где примерно у трети обследованных взрослых и детей от 11 до 18 лет выделена *B. holmesii*. В Испании у пациентов с лабораторно подтвержденным коклюшем в течение 2013–2016 гг. [14] обнаружено 4,1% респираторных образцов, которые были положительными на *B. holmesii*, причем количество положительных случаев заражения *B. holmesii* удвоилось с 3,9% в 2015 г. до 8,8% в 2016 г. В Марокко описаны случаи выделения *B. holmesii* в семейных очагах у младенцев и их матерей, в Японии — у детей, посещающих одно образовательное учреждение, что свидетельствует о возможности высокого риска передачи возбудителя от человека к человеку [6, 17]. В некоторых странах, например Нидерландах, ранее *B. holmesii* не выделялась, в то время как в последних данных также зарегистрирована циркуляция этого возбудителя [12]. В то же время при проведении аналогичных исследований в Финляндии и Дании в клиническом материале от пациентов с коклюшеподобными симптомами *B. holmesii* не выделялась [21]. По мнению зарубежных авторов, респираторная инфекция, связанная с *B. holmesii*, часто ошибочно идентифицируется как коклюш с выделением *B. pertussis*. Однако, несмотря на то, что не сообщалось о смертельных случаях заболевания *B. holmesii*, инвазивные инфекции, связанные с этим возбудителем, могут вызывать существенную патологию даже у ранее здоровых людей [13, 15, 20, 22].

Bordetella spp. можно идентифицировать с помощью бактериологического и молекулярно-генетического методов [23]. В бактериологическом методе при выделении культуры бордетелл широко используется цефалексин, который добавляется

в питательную среду с целью ингибирования сопутствующей флоры. Однако было показано, что цефалексин оказывает ингибирующее действие на рост *B. holmesii*, что, возможно, объясняет, почему большинство лабораторий не могли идентифицировать *B. holmesii* в образцах пациентов до 2000 г. [24]. Последующие исследования показали, что в культуральную среду вместо цефалексина предпочтительно добавление метициллина или оксациллина [25]. Однако, наряду с этим, большое количество трудностей возникают на преаналитическом этапе взятия и доставки патологического материала на коклюш. Поэтому, по мнению зарубежных исследователей, несомненно приоритетным направлением в совершенствовании диагностики инфекции, вызванной представителями рода *Bordetella*, является разработка амплификационных технологий, в том числе в реальном времени.

Однако трудности диагностики инфекции, вызванной *B. holmesii*, связаны и с наличием близкородственных геномов между *B. holmesii* и *B. pertussis*, и, как результат, случаи, вызванные *B. holmesii*, докладываются как *B. pertussis*-положительные [7, 11, 13, 14, 18]. Согласно данным секвенирования, геном *B. holmesii* содержит гены, кодирующие факторы вирулентности, аналогичные факторам *B. pertussis* [26]. Большинство ПЦР-тестов основаны на обнаружении последовательностей вставки (IS), присутствующих в нескольких копиях на один геном, что повышает чувствительность ПЦР-тестов. Вставка *IS481* является мишенью для обнаружения *B. pertussis* и присутствует в большом количестве (50–200) копий в его геноме. Тем не менее, *IS481* не является специфической мишенью для *B. pertussis*, потому что он также встречается и у других видов *Bordetella*, включая *B. holmesii*, у которого он представлен 8–10 копиями, что может приводить к недооценке этого патогена в диагностических исследованиях [27, 28]. Поэтому для идентификации *B. pertussis* могут использоваться последовательности *IS481* и промотора гена коклюшного токсина, для *B. parapertussis* — *IS1001* и для *B. holmesii* — *hIS1001* [5, 11, 13, 14, 23]. Ретроспективное исследование 177 образцов с использованием ПЦР в реальном времени показало, что ДНК *B. holmesii* была обнаружена у 20,3% образцов, собранных у подростков и взрослых [5, 8].

Из 24 европейских лабораторий, проводивших скрининговые исследования на выявление *B. holmesii*, лишь одна лаборатория смогла идентифицировать данный патоген [24, 29]. Однако, например, в США количество лабораторий, корректно идентифицирующих *B. holmesii*, постепенно увеличивается с 5% до 75% с 2012 г. по 2015 г. [23]. В других странах количество таких лабораторий растет значительно медленнее — 9% в европейских странах и 7% в Австралии [11]. Регистрируются

также случаи ко-инфекции при сочетанном выделении двух возбудителей — *B. holmesii* и *B. pertussis*, что приводит к усилению тяжести заболевания [5, 9, 10, 14, 16]. Случаи распространенности ко-инфекции, обусловленной выделением двух возбудителей — *B. pertussis* и *B. holmesii*, отмечаются в Румынии, США, Чили и Аргентине. В настоящее время отсутствуют данные о распространенности *B. holmesii* на территории России.

Цель исследования — выявить и оценить распространенность *B. holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания.

Материалы и методы

Исследовано 424 пробы клинического материала, полученных от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1) в течение 2017–2018 гг.

Клинический материал от больных брали двумя сухими стерильными одноразовыми зондами-тампонами (СОРАН, Италия) с задней стенки ротоглотки. Доставку и подготовку биологического материала к исследованию осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями МР 3.1.2.0072-13 «Диагностика коклюша и паракоклюша».

Экстракцию ДНК из клинического материала осуществляли с помощью коммерческого набора «РИБО-преп» (ООО «НекстБио», Москва). Выделенная из клинических образцов ДНК хранилась при – 20°C.

Выявление и дифференциацию специфических фрагментов генома возбудителей коклюша, паракоклюша и бронхисептикоза в клиническом материале осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *Bordetella* multi-FL» / «ПЦР-комплект» вариант FRT-100 F (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией по его применению.

Для идентификации фрагментов генома *B. holmesii* использовали ПЦР в режиме реального времени с праймерами, фланкирующими области *IS481*, *IS1001* и *hIS1001*, согласно опубликованным последовательностям [11, 13]. Праймеры были синтезированы в ЗАО «Евроген» (Москва, Россия) (<http://evrogen.ru/>). Реакционная смесь в объеме содержала Platinum Quantitative PRC SuperMix-UDG (Invitrogen, Lifetechnology, США). ПЦР в режиме реального времени проведена согласно опубликованным протоколам [11, 13]. Амплификацию и интерпретацию результатов проводили с помощью прибора Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN

GmbH, Германия). Интерпретацию результатов проводили путем оценки по кривым накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналов — Green (FAM), Yellow (HEX), Red (Cy5). При наличии положительных сигналов по каналам Green (FAM) и Red (Cy5) так же, как и у контрольного образца ДНК *B. holmesii* ATCC 51541, данные образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. holmesii*; при наличии положительного сигнала по каналу Yellow (HEX), так же, как и у контрольного образца ДНК *B. parapertussis* 386, такие образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. parapertussis*; при наличии положительного сигнала по каналу Red (Cy5), так же, как и у контрольного образца ДНК *B. pertussis* № 143, такие образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. pertussis*.

Результаты и обсуждение

Проведенное обследование показало, что среди 424 больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания 413 (97,4%) составили дети и только 11 (2,6%) — взрослые. Из 413 детей большинство были в возрасте до 1 года (57,6%), в том числе от 0 до 3 мес. — 98 (23,7%), 4–6 мес. — 65 (15,7%), 7–12 мес. — 75 (18,2%). Детей старше 1 года было 175 (42,3%), в том числе 1 год 1 мес. — 3 лет — 98 (23,7%), 4–7 лет — 25 (6,1%), 8–12 лет — 20 (4,8%), старше 12 лет — 32 (7,7%).

Диагноз коклюша устанавливался на основании характерной клинической картины, данных лабораторного обследования и оценки эпидемиологической ситуации в окружении больного.

При использовании коммерческой тест-системы «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» обнаружено 256 (60,4%) образцов, содержащих ДНК *B. pertussis*; 8 (1,9%) образцов, содержащих ДНК *B. parapertussis*; и 0 образцов, содержащих ДНК *B. bronchiseptica*. В 148 (34,9%) образцах получен отрицательный результат и в 12 (2,8%) образцах — сомнительный результат.

Среди образцов, содержащих ДНК *B. pertussis* (рис.), больше всего положительных образцов обнаружено у детей возрасте до 1 года — 166 (64,8%), в том числе 64 (38,5%) — у детей 0–3 мес., 48 (28,9%) — у де-

тей 4–6 мес. и 54 (32,6%) — у детей 7–12 мес. У детей старше 1 года положительных образцов обнаружено у 86 (33,6%) человек, в том числе 57 (66,3%) — у детей 1 года 1 мес. — 3 лет, 13 (15,1%) — у детей 4–7 лет, 10 (11,6%) — у детей 8–12 лет и 6 (7%) — у детей старше 12 лет. В образцах, полученных от взрослых, в 4 (1,6%) случаях обнаружена ДНК *B. pertussis*.

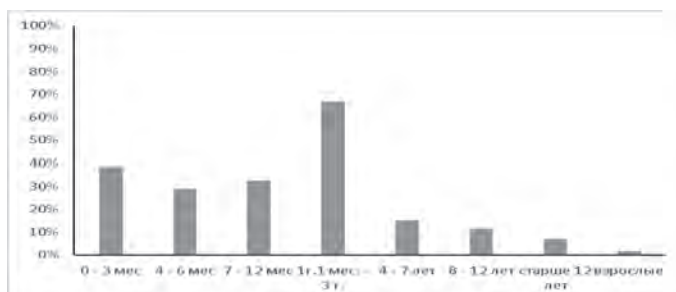


Рис. Выявление ДНК *B. pertussis* в клинических образцах у больных разных возрастных групп

Среди образцов, содержащих ДНК *B. parapertussis*, 3 положительных образца обнаружено у детей 4–7 лет и по одному положительному образцу — у детей 0–3 мес., 4–6 мес., 7–12 мес., 1 года 1 мес. — 3 лет и 8–12 лет.

В связи с появлением многочисленных данных о выделении *B. holmesii* у пациентов с коклюшеподобными заболеваниями ДНК, выделенная из клинического материала пациентов, была изучена с помощью ПЦР-РВ с праймерами, фланкирующими области IS481, IS1001 и hIS1001 [11, 13]. Исследование 424 клинических образцов в ПЦР-РВ с помощью этих праймеров показало, что 259 (61,1%) образцов содержали ДНК *B. pertussis*; 3 (0,7%) образца — ДНК *B. parapertussis* и 16 (3,8%) образцов — ДНК *B. holmesii*. В 150 клинических образцах результат был отрицательным (табл.).

Как видно из данных таблицы, сопоставление результатов, полученных с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» и ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001, показало, что во всех 256 образцах, которые ранее были идентифицированы как содержащие ДНК *B. pertussis*, нами с помощью набора праймеров также была обнаружена ДНК этого микроорганиз-

Таблица

Результаты исследования клинического материала, полученного при обследовании больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания

Используемые варианты ПЦР-РВ	Результат исследования				
	ДНК <i>B. pertussis</i>	ДНК <i>B. parapertussis</i>	ДНК <i>B. holmesii</i>	Отрицательный	Сомнительный
«АмплиСенс® Bordetella multi-FL»	256 (60,4%)	8 (1,9%)	Не включено в тест-систему	148 (34,9%)	12 (2,8%)
ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001	259 (61,1%)	3 (0,7%)	16 (3,8%)	150 (35,4%)	—

ма. Вместе с тем, дополнительно были еще идентифицированы 3 образца, также содержащие ДНК *B. pertussis*, в которых ранее был получен сомнительный результат.

Из 16 положительных образцов на ДНК *B. holmesii*, идентифицированных с помощью набора праймеров, 9 образцов ранее были отрицательными в тест-системе, в 2 образцах был получен сомнительный результат и 1 образец был ранее идентифицирован как содержащий ДНК *B. parapertussis*. В 4 образцах обнаружена ДНК двух микроорганизмов — *B. pertussis* и *B. holmesii*, причем эти образцы в тест-системе также дали положительный результат на ДНК *B. pertussis*.

Образцы, содержащие ДНК *B. holmesii*, обнаружены у больных, обследованных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, различных возрастных групп. Так, 7 (43,8%) образцов обнаружено у детей в возрасте 0–3 мес., 4 (25%) образца — у детей 1 года 1 мес. — 3 лет, 2 (12,5%) образца — у детей 11 лет, 1 (6,2%) образец у ребенка 15 лет и 2 (12,5%) образца обнаружены у взрослых.

Среди 12 ДНК образцов, в которых с помощью тест-системы был получен сомнительный результат, в 3 образцах обнаружена ДНК *B. pertussis*, в 2 образцах — ДНК *B. holmesii* и в 7 образцах получен отрицательный результат. Среди 8 образцов, которые в тест-системе были идентифицированы как содержащие ДНК *B. parapertussis*, в 3 случаях результат подтвердился, в 4 образцах получен отрицательный результат и в 1 образце обнаружена ДНК *B. holmesii*.

Полученные нами результаты показали, что распространенность *B. holmesii* в клинических образцах, исследованных с помощью ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001, от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания составила 3,8% и может отмечаться как у детей различных возрастных групп, так и у взрослых. Нами также установлена возможность наличия ко-инфекции, обусловленной выделением двух возбудителей, — *B. pertussis* и *B. holmesii*. Обращает на себя внимание тот факт, что все обследованные нами пациенты были госпитализированы в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобное заболевание. Учитывая, что при легкой форме коклюша пациенты не госпитализируются в стационар и остаются на амбулаторном лечении, встает вопрос об оценке распространенности *B. holmesii* среди длительно кашляющих больных.

Исследования, которые стали интенсивно проводиться в различных странах мира в направлении изучения как микробиологии *B. holmesii*, ее диагностики, так и описания клинической картины, лечения и профилактики, свидетельствуют о не-

обходимости усиления внимания к этому микроорганизму как возбудителю коклюшеподобного заболевания. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по лечению респираторных инфекций, связанных с коклюшем, вызванных *B. holmesii*. Так, по данным зарубежных исследователей, противомикробное лечение этой инфекции малоэффективно, поскольку восприимчивость *B. holmesii* к макролидам и цефалоспорином третьего поколения оказалась ниже, чем ожидалось [15, 20, 21]. С другой стороны, никаких доказательств осложнений или рецидивов у пациентов после лечения азитромицином не наблюдалось [14, 21].

Также интересным представляются данные зарубежных исследователей о том, что в *B. holmesii* отсутствует большинство антигенов, присутствующих в бесклеточной коклюшной вакцине, или продуцируемые ею белки фенотипически отличаются от вакцинных [21]. На мышках было показано, что как цельная (wP), так и бесклеточная (aP) коклюшные вакцины не обеспечивали защиту против *B. holmesii*. Хотя Т-клеточный иммунный ответ, индуцированный wP или aP, перекрестно реагировал с *B. holmesii*, антитела, индуцированные вакцинами, не смогли эффективно связываться с *B. holmesii* [30].

Таким образом, рост заболеваемости коклюшем в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками может быть связан не только с низкой эффективностью коклюшной бесклеточной вакцины или ослаблением иммунитета, как сообщалось ранее, но и с появлением таких патогенов, как *B. holmesii* [23, 25, 29].

Заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует о циркуляции *B. holmesii* на территории России, что подтверждается выявлением положительных образцов в 3,8% случаев среди больных детей и взрослых, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания. Необходимо проведение исследований с целью оценки роли этого возбудителя в эпидемическом процессе коклюшной инфекции, что должно найти отражение в составлении соответствующих рекомендаций по вакцинопрофилактике. Для повышения эффективности лабораторного подтверждения клинического диагноза коклюша и коклюшеподобных заболеваний рекомендуется совершенствовать генодиагностику коклюшной инфекции с учетом идентификации ДНК *B. holmesii*.

Литература

1. Cherry JD, Pertussis and other Bordetella infections. In: Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan S., editors. Feigin and

- Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed.; 2013; ISBN: 9780323392822; <https://www.elsevier.com/books/feigin-and-cherrys-textbook-of-pediatric-infectious-diseases/unknown/978-0-323-39281-5>
2. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей первых месяцев жизни / Ю.В. Лобзин [и др.] // Детские инфекции. — 2011. — № 10 (4). — С. 5–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17070355>
 3. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. — С. 12–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18784227>
 4. Попова, О.П. Клинические особенности коклюша у взрослых. / О.П. Попова [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — № 86(11). — С. 78–81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22880660>
 5. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al. Epidemiologic and Laboratory Features of a Large Outbreak of Pertussis-Like Illnesses Associated With Circulating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis* — Ohio, 2010–2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(3): 322–331. DOI:10.1093/cid/cis888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087388>
 6. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(7): 1166–1169. DOI: 10.3201/eid1807.120130; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709586>
 7. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, et al. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 1435–1437. DOI: 10.1128/JCM.02417-09; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181919>
 8. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, et al. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 4347–4348. DOI: 10.1128/JCM.01272-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012009>
 9. Bottero D, Griffith MM, Lara C, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol. Infect.* 2013; 141: 714–717. DOI: 10.1017/S095026881200132X; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874073>
 10. Miranda C, Porte L, Garcia P. *Bordetella holmesii* in nasopharyngeal samples from Chilean patients with suspected *Bordetella pertussis* infection. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1505. DOI: 10.1128/JCM.06747-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427606>
 11. Fong W, Timms V, Holmes N, et al. Detection and incidence of *Bordetella holmesii* in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia. *Pathology.* 2018; 50: 322–326. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455870>
 12. Mooi FR, Bruisten S, Linde I, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in Netherlands. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64: 289–291. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00911.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098551>
 13. Lotfi MN, Nikbin VS, Nasiri O, et al. Molecular detection of *Bordetella holmesii* in two infants with pertussis-like syndrome: the first report from Iran. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(4): 219–223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lotfi+MN+2017>
 14. Mir-Cros A, Codina G, Martin- Gomez TM, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (11): 1856–1859. DOI: 10.3201/eid2311.170960; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052540>
 15. Yih WK, Silva EA, Ida J, et al. *Bordetella holmesii*- Like Organisms Isolated from Massachusetts Patients with Pertussis — Like Symptoms, Boston, Massachusetts, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(3): 441–443. DOI:10.3201/eid0503.990317; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341183>
 16. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, et al. Whooping cough in south-East Romania: a 1-year study. *Diagn. Microbiol. Dis.* 2014; 78: 302–306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355701>
 17. Katfy K, Guiso N, Diawara I, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 348. DOI: 10.1186/s12879-017-2452-3; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511667>
 18. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C. et al. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in pre-teens and teens. *New Microbes New Infect.* 2015; 8:70-4. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.10.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076914>
 19. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1-7. PMC227868; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699023>
 20. Shepard CW, Daneshwar MI, Kaiser RM, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: A newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 799-804. DOI:10.1086/381888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shepard+CW+2004>
 21. Antila M, He Q, De Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 1043–1051. DOI:10.1099/jmm.0.46331-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849724>
 22. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiology Spectrum.* 2016 ;4(2): 1-12. DOI: 10.1128/microbiolspec.EI10-0003-2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227292>
 23. Williams MM, Taylor TH, Jr., Warshauer DM, et al. Harmonization of *Bordetella pertussis* real-time PCR diagnostics in the United States in 2012. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53: 118–123. DOI: 10.1128/JCM.02368-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355770>
 24. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, et al. Recovery of *Bordetella holmesii* from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2330–2333. PMID:PMC86794; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mazengia+E+2000>
 25. Matoo 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: 326–382 DOI:10.1128/CMR.18.2.326-382.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831828>
 26. Harvill ET, Goodfield LL, Ivanov Y, et al. Genome Sequences of Nine *Bordetella holmesii* Strains Isolated in the United States. *Genome Announc.* 2014; 2(3): pii: e00438-14. DOI: 10.1128/genomeA.00438-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948754>
 27. Riffelmann M, Von Konig CW, Caro V, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 4925–4929. DOI:10.1128/JCM.43.10.4925-4929.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207944>
 28. Tizolova A, Guiso N, Guillot S. Insertion sequences shared by *Bordetella* species and implications for the biological diagnosis of pertussis syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect*

Dis. 2013; 32: 89-96. DOI: 10.1007/s10096-012-1718-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tizolova+A+2013>

29. Dalby T, Fry NK, Krogfelt KA, et al. Evaluation of PCR methods for the diagnosis of pertussis by the European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EUVAC.NET). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 1285-1289. DOI: 10.1007/s10096-013-1874-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609510>

30. Zhang X, Weyrich LS, Lavine JS, et al. Lack of cross-protection against *Bordetella holmesii* after pertussis vaccination. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18: 1771-1779. DOI: 10.3201/eid1811.111544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092514>

References

1. Cherry JD, Pertussis and other *Bordetella* infections. In: Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan S., editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed.; 2013; ISBN: 9780323392822; <https://www.elsevier.com/books/feigin-and-cherrys-textbook-of-pediatric-infectious-diseases/unknown/978-0-323-39281-5>

2. Lobzin, Y.V., etc. The cliniko-epidemiological characteristic of whooping cough at children of the first months of life. / Y.V. Lobzin // *Children's infections*. 2011; 10(4): 5-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17070355>

3. Petrova, M.S. Whooping cough at children of early age. / M.S. Petrova // *Epidemiology and infectious diseases*. 2012; 6:12-24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18784227>

4. Popova, O.P. Clinical features of whooping cough at adults. / O.P. Popova // *Therapeutic archive*. 2014; 86(11):78-81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22880660>

5. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al. Epidemiologic and Laboratory Features of a Large Outbreak of Pertussis-Like Illnesses Associated With Cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis* – Ohio, 2010-2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(3): 322-331. DOI:10.1093/cid/cis888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087388>

6. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(7): 1166-1169. DOI: 10.3201/eid1807.120130; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709586>

7. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, et al. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 1435-1437. DOI: 10.1128/JCM.02417-09; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181919>

8. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, et al. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J Clin. Microbiol.* 2011; 49: 4347-4348. DOI: 10.1128/JCM.01272-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012009>

9. Bottero D, Griffith MM, Lara C, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol. Infect.* 2013; 141: 714-717. DOI: 10.1017/S095026881200132X; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874073>

10. Miranda C, Porte L, Garcia P. *Bordetella holmesii* in nasopharyngeal samples from Chilean patients with suspected *Bordetella pertussis* infection. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1505. DOI: 10.1128/JCM.06747-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427606>

11. Fong W, Timms V, Holmes N, et al. Detection and incidence of *Bordetella holmesii* in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia. *Pathology*. 2018; 50: 322-326. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455870>

12. Mooi FR, Bruisten S, Linde I, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in Netherlands. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64: 289-291. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00911.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098551>

13. Lotfi MN, Nikbin VS, Nasiri O, et al. Molecular detection of *Bordetella holmesii* in two infants with pertussis-like syndrome: the first report from Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. 2017; 9(4): 219-223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lotfi+MN+2017>

14. Mir-Cros A, Codina G, Martin- Gomez TM, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (11): 1856-1859. DOI: 10.3201/eid2311.170960; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052540>

15. Yih WK, Silva EA, Ida J, et al. *Bordetella holmesii*- Like Organisms Isolated from Massachusetts Patients with Pertussis – Like Symptoms, Boston, Massachusetts, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(3): 441-443. DOI:10.3201/eid0503.990317; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341183>

16. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, et al. Whooping cough in south-East Romania: a 1-year study. *Diagn. Microbiol. Dis.* 2014; 78: 302-306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355701>

17. Katfy K, Guiso N, Diawara I, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 348. DOI: 10.1186/s12879-017-2452-3; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511667>

18. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C. et al. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in pre-teens and teens. *New Microbes New Infect.* 2015; 8:70-4. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.10.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076914>

19. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1-7. PMC227868; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699023>

20. Shepard CW, Daneshwar MI, Kaiser RM, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: A newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 799-804. DOI:10.1086/381888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shepard+CW+2004>

21. Antila M, He Q, De Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 1043-1051. DOI:10.1099/jmm.0.46331-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849724>

22. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiology Spectrum*. 2016 ;4(2): 1-12. DOI: 10.1128/microbiolspec.EI10-0003-2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227292>

23. Williams MM, Taylor TH, Jr., Warshauer DM, et al. Harmonization of *Bordetella pertussis* real-time PCR diagnostics in the United States in 2012. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53: 118-123. DOI: 10.1128/JCM.02368-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355770>

24. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, et al. Recovery of *Bordetella holmesii* from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2330-2333. PMID:PMC86794; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mazengia+E+2000>

25. Matoo 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: 326-382 DOI:10.1128/CMR.18.2.326-382.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831828>

26. Harvill ET, Goodfield LL, Ivanov Y, et al. Genome Sequences of Nine *Bordetella holmesii* Strains Isolated in the United States. *Genome Announc.* 2014; 2(3): pii: e00438-14. DOI: 10.1128/genomeA.00438-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948754>

27. Riffelmann M, Von Konig CW, Caro V, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 4925-4929. DOI:10.1128/JCM.43.10.4925-4929.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207944>

28. Tizolova A, Guiso N, Guillot S. Insertion sequences shared by *Bordetella* species and implications for the biological diagnosis of pertussis syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect*

Dis. 2013; 32: 89-96. DOI: 10.1007/s10096-012-1718-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tizolova+A+2013>

29. Dalby T, Fry NK, Krogfelt KA, et al. Evaluation of PCR methods for the diagnosis of pertussis by the European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EUVAC.NET). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 1285-1289. DOI: 10.1007/s10096-013-1874-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609510>

30. Zhang X, Weyrich LS, Lavine JS, et al. Lack of cross-protection against *Bordetella holmesii* after pertussis vaccination. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18: 1771-1779. DOI: 10.3201/eid1811.111544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092514>

Авторский коллектив:

Гагуа Натия Торникеевна — старший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: 8nati8@mail.ru

Борисова Анастасия Борисовна — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; врач-ординатор кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Пименова Алена Сергеевна — научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: alenaa_85@mail.ru

Борисова Ольга Юрьевна — руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; профессор кафедры микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., доцент; тел.: 8(499)747-64-84, +7-916-147-19-60, e-mail: olgaborisova@mail.ru

Петрова Марина Семеновна — старший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

Шамшева Ольга Васильевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-556-81-51, e-mail: ch-infection@mail.ru

Афанасьев Станислав Степанович — главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru

Кафарская Людмила Ивановна — заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-556-81-51, e-mail: likmed@mail.ru

Власов Евгений Валерьевич — заместитель главного врача по медицинской части (детство) Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-46-20, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Афанасьев Максим Станиславович — профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: +7-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru

Алешкин Андрей Владимирович — главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(495)459-18-16, +7-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com

Бунин Сергей Валерьевич — заведующий 3-м педиатрическим инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-46-20, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Алешкин Владимир Андрианович — научный руководитель Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н., профессор; тел.: 8(495)459-18-16, +7-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Г.С. Голобоков¹, В.В. Цветков¹, И.И. Токин^{1,2}, С.Д. Шеянов³, А.Б. Левашова³, Д.А. Лиознов^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Городская больница № 14, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Diagnostic and prognostic laboratory criteria for the development of sepsis in purulent-inflammatory diseases of soft tissues

G.S. Golobokov¹, V.V. Tsvetkov¹, I.I. Tokin^{1,2}, S.D. Shejanov³, A.B. Levashova³, D.A. Lioznov^{1,4}

¹ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

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

³ City Hospital № 14, Saint-Petersburg, Russia

⁴ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявление лабораторных показателей, которые используются в рутинной практике и могут служить диагностическими и прогностическими критериями развития сепсиса и его исходов у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Проводили учет наступления таких клинических событий, как развитие сепсиса или септического шока, проведение интенсивной терапии, летальный исход или выздоровление и выписка из стационара. Для постановки диагноза «сепсис» применяли шкалу SOFA (Sepsis-related organ failure assessment score) ≥ 2 баллов. Пациенты были распределены в подгруппы по количеству баллов по шкале SOFA, проведения интенсивной терапии и в зависимости от исхода заболевания: 1-я подгруппа — 26 больных сепсисом (SOFA ≥ 2 баллов) и 22 пациента с синдромом системного воспалительного ответа (ССВР) и SOFA < 2 баллов; 2-я подгруппа — 12 человек, которым проводилась интенсивная терапия, и 36 человек без нее; 3-я подгруппа — 7 больных с летальным исходом и 41 пациент с благоприятным исходом.

Результаты. У пациентов с сепсисом концентрация альбумина составила по медиане 24,07 г/л против 34,65 г/л в контрольной группе больных с SOFA < 2 баллов ($p < 0,01$); глюкозы — 7,82 ммоль/л и 5,15 ммоль/л ($p < 0,01$); концентрация натрия 133 ммоль/л и 139 ммоль/л ($p < 0,01$). Значения международного нормализованного отношения (МНО) составили по медиане 1,29 и 1,04 ($p < 0,01$); активированного частичного тромбопластинового времени — 36,20 с и 31,50 с ($p < 0,01$). В подгруппе пациентов, которым потребовалось проведение интенсивной терапии, концентрации альбумина составили по медиане 22,34 г/л против 30,10 г/л

Abstract

Objective. Identification of laboratory parameters that are used in routine practice and can serve as diagnostic and prognostic criteria for the development of sepsis and its outcomes in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues.

Materials and methods. The study included 48 patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues. Recorded the occurrence of such clinical events as the development of sepsis or septic shock, intensive therapy, death or recovery and discharge from the hospital. For the diagnosis of sepsis, a SOFA (Sepsis-related organ failure assessment score) ≥ 2 points was used. Patients were divided into subgroups according to the number of points according to the SOFA scale, intensive care and depending on the outcome of the disease: Subgroup 1 — 26 patients with sepsis (SOFA ≥ 2 points) and 22 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and SOFA < 2 points; 2nd subgroup — 12 people who underwent intensive therapy and 36 people without it; 3rd subgroup — 7 patients with a fatal outcome and 41 patients with a favorable outcome.

Results. In patients with sepsis, albumin concentration was 24,07 g / l in median versus 34,65 g / l in the control group of patients with SOFA < 2 points ($p < 0,01$); glucose — 7,82 mmol / l and 5,15 mmol / l ($p < 0,01$); sodium concentration of 133 mmol / l and 139 mmol / l ($p < 0,01$). The values of the international normalized ratio (INR) amounted to a median of 1,29 and 1,04 ($p < 0,01$); activated partial thromboplastin time — 36,20 seconds and 31,50 seconds ($p < 0,01$). In the subgroup of patients for whom intensive therapy was required, the concentration of albumin was 22,34 g / l by median versus 30,10 g / l ($p < 0,01$); urea — 15,50 mmol / l versus 6,00 mmol / l ($p < 0,05$), glucose — 9,61 mmol / l against 5,80 mmol / l ($p < 0,05$), lactate dehydrogenase — 644,00 U / l and 426,00 U / l ($p < 0,05$); INR — 1,35 against 1,05 ($p < 0,05$). The aver-

($p < 0,01$); мочевины — 15,50 ммоль/л против 6,00 ммоль/л ($p < 0,05$), глюкозы — 9,61 ммоль/л против 5,80 ммоль/л ($p < 0,05$), лактатдегидрогеназы — 644,00 Ег/л и 426,00 Ег/л ($p < 0,05$); МНО — 1,35 против 1,05 ($p < 0,05$). Средняя концентрация общего белка — 47,80 г/л против 57,90 г/л ($p < 0,01$). Средние показатели альбумина — 22,34 г/л против 28,50 г/л ($p < 0,05$). Концентрация глюкозы среди пациентов с летальным исходом составила по медиане 12,00 ммоль/л против 5,95 ммоль/л ($p < 0,01$); мочевины — 23,22 ммоль/л против 6,00 ммоль/л ($p < 0,01$). Частота наступления летального исхода болезни была статистически значимо выше у пациентов с уровнем общего белка менее 52 г/л в 5,96 раз (OR = 5,96, 95 % ДИ 1,32 – 26,89), глюкозы более 11 ммоль/л — в 7,00 раз (OR = 7,00, 95 % ДИ 1,25 – 39,15), мочевины более 20 ммоль/л — в 7,05 раз (OR = 7,05, 95 % ДИ 2,00 – 24,85).

Заключение. Такие рутинные лабораторные показатели, как уровень общего белка, альбумина, глюкозы, натрия и мочевины, а также показатели свертывающей системы крови (МНО и АЧТВ) могут служить диагностическими и прогностическими критериями развития сепсиса и его исходов у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, сепсис, диагностика, предикторы.

Введение

Сепсис является наиболее частой причиной летального исхода среди госпитализированных пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), инфекции кожи и мягких тканей занимают третье место в структуре причин развития сепсиса [1]. Известно, что летальность пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей может достигать 7,2% [2]. Среди всех гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей первое место по количеству летальных исходов занимают некротизирующие инфекции. Кроме того, результаты клинико-эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о том, что показатель летальности пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей за последние несколько десятилетий существенно не изменился, составив 25% [3] против 32% в период с 1980 по 1998 г. [4]. Результаты недавних отечественных исследований показывают неутешительную статистику по заболеваемости, летальности и госпитализации при развитии инфекционных осложнений в условиях современного хирургического стационара и отделений интенсивной терапии при них [5]. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в разработке новых методов диагностики, не удается достичь существенных успехов в оказании медицинской помощи больным гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

average total protein concentration is 47,80 g / l versus 57,90 g / l ($p < 0,01$). The average albumin is 22,34 g / l versus 28,50 g / l ($p < 0,05$). The glucose concentration among patients with a fatal outcome was 12,00 mmol / l in median versus 5,95 mmol / l ($p < 0,01$); urea — 23,22 mmol / l versus 6,00 mmol / l ($p < 0,01$). The incidence of lethal disease was statistically significantly higher in patients with a total protein level of less than 52 g / l 5,96 times (RR = 5,96, 95 % CI 1,32 – 26,89), glucose more than 11 mmol / l — 7,00 times (OR = 7,00, 95 % CI 1,25 – 39,15), urea more than 20 mmol / l — 7,05 times (RR = 7,05, 95 % CI 2,00 – 24,85).

Conclusion. Routine laboratory indicators as the level of total protein, albumin, glucose, sodium and urea, as well as indicators of the blood coagulation system (INR and APTT), can serve as diagnostic and prognostic criteria for the development of sepsis and its outcomes in patients with purulent-inflammatory diseases. soft tissue.

Key words: inflammatory soft tissue diseases, sepsis, diagnosis, predictors.

Сегодня в клинической практике используются лишь некоторые из известных биомаркеров сепсиса. В нашей стране достаточно широко в клиническую практику вошел качественный и количественный тест на прокальцитонин [6]. В свою очередь, большинство других методов являются более трудоемкими и дорогостоящими. Между тем результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что методы прогнозирования, основанные на определении отдельных биомаркеров сепсиса, по показателям чувствительности и специфичности сопоставимы с клиническими шкалами SOFA (Sepsis-related organ failure assessment score), MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) или APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [7 – 9]. На данный момент значительное число исследований посвящены поиску новых эффективных биомаркеров сепсиса и предикторов его развития. При этом особое внимание уделяется разработке новых «алгоритмов», учитывающих уже известные и широко используемые в разных шкалах клинико-лабораторные параметры [10, 11]. Например, Американская ассоциация ожоговых болезней (American Burn Association) в 2007 г. выпустила рекомендации по диагностике и лечению ожогового сепсиса. С момента издания рекомендации претерпели значительные изменения, которые происходят по мере накопления новых данных в условиях реальной клинической практики [12, 13]. За 10 лет существования и неоднократной редакции многие эксперты указыва-

ют на то, что необходимо продолжить поиск оптимального набора диагностических параметров для работы с септическими пациентами [13, 14].

Значительное место среди инфекционно-воспалительных заболеваний мягких тканей занимает рожистое воспаление [15]. Согласно публикациям отечественных специалистов, доля тяжелых форм рожистого воспаления и его осложнений с преобладанием в клинической картине синдрома системной воспалительной реакции значительно увеличилась за последние 10 лет, и в настоящее время не существует достоверных лабораторных методов диагностики этого заболевания. Окончательный диагноз рожистого воспаления устанавливают на основании совокупности клинических симптомов заболевания и данных анамнеза [16]. В этой связи многие клиничко-лабораторные показатели, применяемые в рутинной практике, продолжают оставаться ключевыми диагностическими и прогностическими критериями септических состояний.

Цель исследования — выявление лабораторных показателей, используемых в рутинной практике, которые могут служить диагностическими и прогностическими критериями развития сепсиса и его исходов у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

Материалы и методы

В простое одноцентровое проспективное исследование включили 48 больных в отделении хирургического лечения заболеваний мягких тканей и отделении анестезиологии и реанимации Городской больницы № 14. Исследование проводили с августа 2016 г. по июль 2017 г.

На этапе скрининга и исходной оценки (3 ± 2 день после санации очага) собирали клиничко-анамнестические данные пациентов. Кроме того, всем больным проводили лабораторное обследование: клинический и биохимический анализ крови, определяли показатели свертывающей системы крови. Концентрацию глюкозы и других биохимических показателей оценивали в сыворотке крови, взятой натощак. Также проведено бактериологическое исследование крови и отделяемого из раны. У всех пациентов оценивали критерии синдрома системной воспалительной реакции (CCBP) и определяли количество баллов по шкале SOFA [17, 18]. Под определением «Сепсис» рассматривали критическое состояние, которое сопровождается развитием угрожающей жизни дисфункции органов, вызванной срывом адаптивной реакции организма на инфекцию [17]. Наличие полиорганной недостаточности диагностировалось по резкому увеличению общего балла по шкале SOFA [17, 18]. Под определением «септический шок» понимали разновидность сепсиса, который характеризуется развитием более

глубоких циркуляторных и клеточно-метаболических нарушений, а также существенным увеличением уровня летальности пациентов. Критериями диагностики септического шока служили: 1) длительная гипотония, требующая введения вазопрессоров для поддержания среднего давления на уровне 65 мм рт. ст.; 2) повышение уровня лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л (18 мг/дл), несмотря на достаточный объем легочной реанимации. [17]. Все потенциальные участники исследования добровольно предоставили информированное согласие на участие в клиническом исследовании. В исследование не включили пациентов с тяжелыми хроническими и/или сопутствующими заболеваниями. Протокол исследования одобрен этической комиссией Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева.

В клиническое исследование включено 48 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $46,4 \pm 12,9$ лет). Все пациенты были госпитализированы в стационар с различными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (табл. 1). Чаще всего у пациентов наблюдали рожистое воспаление нижних конечностей ($n = 15, 31,3\%$). Среди некротизирующих инфекций мягких тканей преобладали флегмоны различной локализации и гангрены нижних конечностей. Двум пациентам установлен диагноз «гангрена Фурнье».

Таблица 1

Нозологические формы гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у обследуемых больных

Нозологическая форма	Частота встречаемости, % / абс.
Рожистое воспаление нижних конечностей	31,3/15
Флегмона нижних конечностей	16,7/8
Флегмона верхних конечностей	10,4/5
Гангрена нижних конечностей	8,3/4
Гангрена Фурнье	4,2/2
Инфицированная рана нижних конечностей	4,2/2
Гнойный бурсит суставов нижних конечностей	4,2/2
Обморожение нижних конечностей	4,2/2
Флегмона шеи и головы	4,2/2
Гнойный артрит суставов нижних конечностей	2,1/1
Карбункул	2,1/1
Острый лимфаденит нижних конечностей	2,1/1
Тромбофлебит нижних конечностей	2,1/1
Трофическая язва нижних конечностей	2,1/1
Флегмона передней брюшной стенки	2,1/1
Всего	100/48

Бактериологический анализ отделяемого из раны при первичной санации очага инфекции был проведен у 19 из 48 обследованных пациентов. В большинстве случаев ($n=11$) из раневого отделяемого высевали грамотрицательные бактерии (табл. 2). У 3 больных этиологический агент заболевания не был установлен.

У всех пациентов, включенных в исследование, основным критерием отбора было наличие ССВР, из них у 58,3% ($n=28$) больных выявлено 2 положительных критерия ССВР, у 31,3% ($n=15$) больных — 3 критерия ССВР и у 10,4% ($n=5$) пациентов — 4 критерия ССВР. В качестве сопутствующего заболевания у 35% обследованных больных ($n=17$) был диагностирован сахарный диабет в стадии компенсации, у 7% пациентов — хронический гепатит С.

Все пациенты, включенные в исследование, находились под наблюдением в течение 28 дней после санации очага инфекции. На этапе наблюдения проводили учет наступления таких клинических событий, как развитие сепсиса или септи-

ческого шока, проведение интенсивной терапии (ИТ), летальный исход или выздоровление и выписка из стационара. По результатам учета клинических событий пациенты были распределены на подгруппы для проведения статистического анализа (табл. 3).

Все пациенты были распределены по нескольким подгруппам в зависимости от количества баллов, полученных по шкале SOFA, проведения интенсивной терапии и в зависимости от исхода заболевания. В первую подгруппу вошло 26 человек, больных сепсисом ($\text{SOFA} \geq 2$ баллов), и 22 пациента с ССВР и $\text{SOFA} < 2$ баллов. Вторую подгруппу составило 12 человек, которым проводилась интенсивная терапия, и 36 человек без нее. В третью подгруппу было включено 7 человек с летальным исходом и 41 человек с благоприятным исходом.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной среды статистического анализа R. В качестве мер центральной тенденции

Таблица 2

Частота встречаемости различных возбудителей в отделяемом из раны у обследованных больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей

Окраска по Граму	Возбудитель	Частота встречаемости, % / абс.
Грамположительные	Staphylococcus aureus	15,8/ 3
	Staphylococcus hominis	5,3/1
	Streptococcus agalactiae	5,3/1
	Streptococcus antihemolyticus	5,3/1
	Streptococcus pneumoniae	5,3/1
	Streptococcus pyogenes	5,3/1
Грамотрицательные	Pantoea agglomerans	10,5/2
	Escherichia coli	5,3/1
	Klebsiella mobilis	5,3/1
	Klebsiella oxytoca	5,3/1
	Klebsiella pneumoniae	5,3/1
	Morganella morganii	5,3/1
Не применимо	Staphylococcus aureus + Streptococcus antihemolyticus + Pseudomonas aeruginosa	5,3/1
	Нет роста	15,8/3
Всего		100/19

Таблица 3

Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от исходов

Количество баллов	SOFA < 2 баллов ($n=22$)				SOFA ≥ 2 баллов ($n=26$)			
	Да ($n=1$)		Нет ($n=21$)		Да ($n=11$)		Нет ($n=15$)	
Интенсивная терапия								
Летальный исход	Да ($n=0$)	Нет ($n=1$)	Да ($n=0$)	Нет ($n=21$)	Да ($n=5$)	Нет ($n=6$)	Да ($n=2$)	Нет ($n=13$)

рассчитывались значения среднего арифметического или медианы. В качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения дисперсии, среднего квадратического отклонения и квартилей. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивалась с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. Для оценки достоверности межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Колмогорова — Смирнова, Манна — Уитни, Уилкоксона) методы. Во всех примененных статистических процедурах использовался общепринятый уровень значимости $\alpha \leq 0,05$. Для оценки прогностической значимости рутинных клиничко-лабораторных показателей в отношении исходов заболевания проводился расчет показателей относительного риска (ОР) на-

ступления неблагоприятного исхода в различных группах больных с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Анализ значений рутинных биохимических параметров, не учитываемых при расчете количества баллов по шкале SOFA, позволил установить статистически значимые отличия между пациентами различных подгрупп (табл. 4). Так, установлено, что в подгруппе пациентов с сепсисом концентрация альбумина была существенно ниже и составила по медиане 24,1 г/л против 34,7 г/л в подгруппе больных с SOFA < 2 баллов ($p < 0,01$) (рис. 1). Средние показатели концентрации глюкозы в сыворотке крови у пациентов без сепсиса по медиане составили 5,2 ммоль/л, в то время как у больных с сепсисом — 7,8 ммоль/л ($p < 0,01$) (см. рис. 1).

Таблица 4

Средние значения клиничко-лабораторных показателей в подгруппах больных в зависимости от количества баллов по шкале SOFA, Me (LQ-HQ)

Показатели	SOFA < 2 баллов (n = 22)	SOFA ≥ 2 баллов (n = 26)	Диапазон нормальных значений
Альбумин, г/л	34,7 (28,9 – 38,8) *	24,1 (20,5 – 26,8) *	35 – 52
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7 – 6,4) *	7,8 (5,9 – 11,5) *	4,1 – 5,9
Натрий, ммоль/л	139 (135 – 144) *	133 (128 – 137) *	136 – 145
МНО	1,0 (0,9 – 1,1) *	1,3 (1,1 – 1,4) *	0,8 – 1,2
АЧТВ, с	31,5 (28,5 – 33,3) *	36,2 (32,2 – 42,5) *	25,4 – 36,9

* $p < 0,01$.

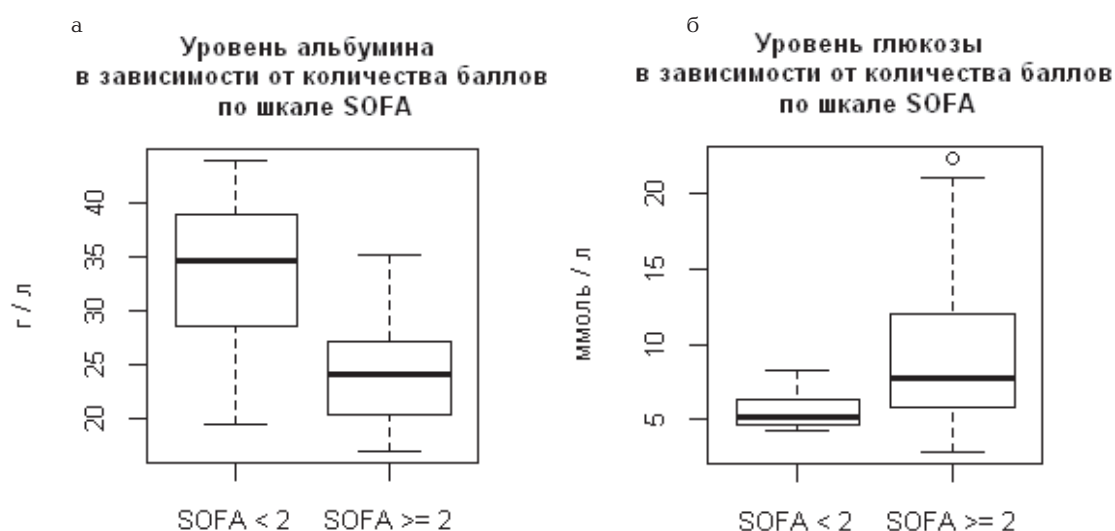


Рис. 1. Уровень альбумина (а) и глюкозы (б) в зависимости от количества баллов по шкале SOFA у больных с сепсисом и без сепсиса

Среди показателей электролитного состава сыроворотки крови существенные различия были получены для концентрации натрия. Так, средняя концентрация натрия у пациентов с сепсисом была ниже, и ее медиана составила 133 ммоль/л против 139 ммоль/л среди больных с SOFA < 2 баллов ($p < 0,01$) (рис. 2). При оценке показателей свертывающей системы крови установлено, что средние значения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов без сепсиса были меньше и составили по медиане 1,0 против 1,3 в подгруппе больных с сепсисом ($p < 0,01$). Кроме того, среди пациентов с SOFA < 2 баллов существенно меньше был и средний показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — 31,5 с против 36,2 с среди пациентов с сепсисом ($p < 0,01$).

Интенсивную терапию проводили 12 из 48 обследованных больных (25%). Установлено, что на 3 ± 2 день после санации очага инфекции средние показатели гемоглобина и гематокрита у пациентов, которым потребовалось проведение интенсивной терапии, были снижены (рис. 3). Так, средняя концентрация гемоглобина в данной группе пациентов состави-

ла 103,0 г/л против 124,5 г/л среди больных, не нуждающихся в проведении интенсивной терапии ($p < 0,05$). Средние значения гематокрита по медиане составили 29,7% против 35,5% соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, в подгруппе пациентов, которым потребовалось проведение интенсивной терапии, существенно ниже была и средняя концентрация альбумина, составив по медиане 22,3 г/л против 30,1 г/л в подгруппе больных, не требующих проведения реанимационных мероприятий ($p < 0,01$) (рис. 4). В то же время у пациентов отделения реанимации показатели некоторых биохимических параметров закономерно были значительно выше аналогичных значений в подгруппе больных, которым не проводилась интенсивная терапия. Так, средняя концентрация мочевины была в 2,6 раза выше, составив по медиане 15,5 ммоль/л против 6,0 ммоль/л ($p < 0,05$), глюкозы — в 1,7 раза выше, составив 9,6 ммоль/л против 5,8 ммоль/л ($p < 0,05$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — в 1,5 раза выше, составив 644,0 Ед/л против 426,0 Ед/л ($p < 0,05$).

При оценке показателей свертывающей системы крови установлено, что средние значения

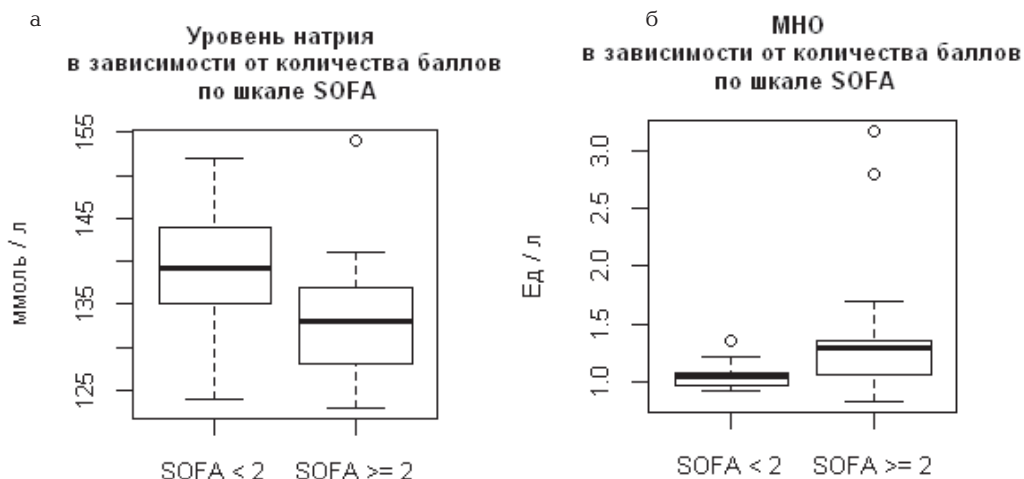


Рис. 2. Уровень натрия (а) и МНО (б) в зависимости от количества баллов по шкале SOFA

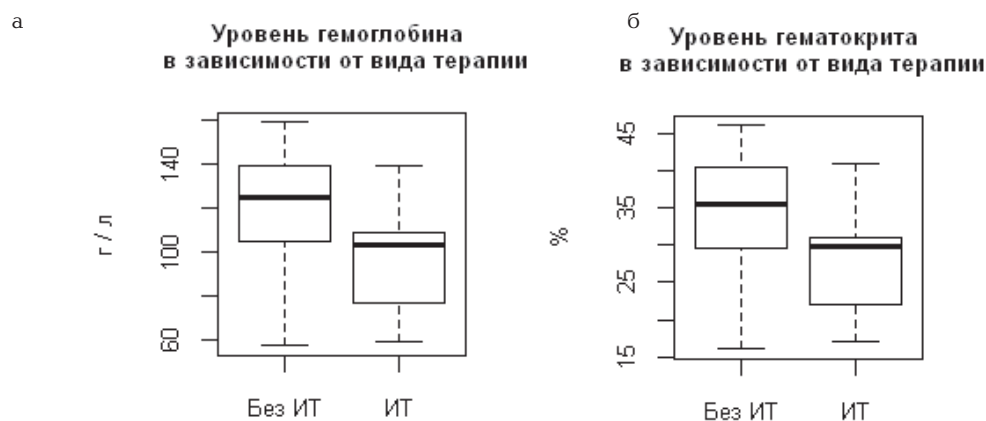


Рис. 3. Уровень гемоглобина (а) и гематокрита (б) в зависимости от вида терапии

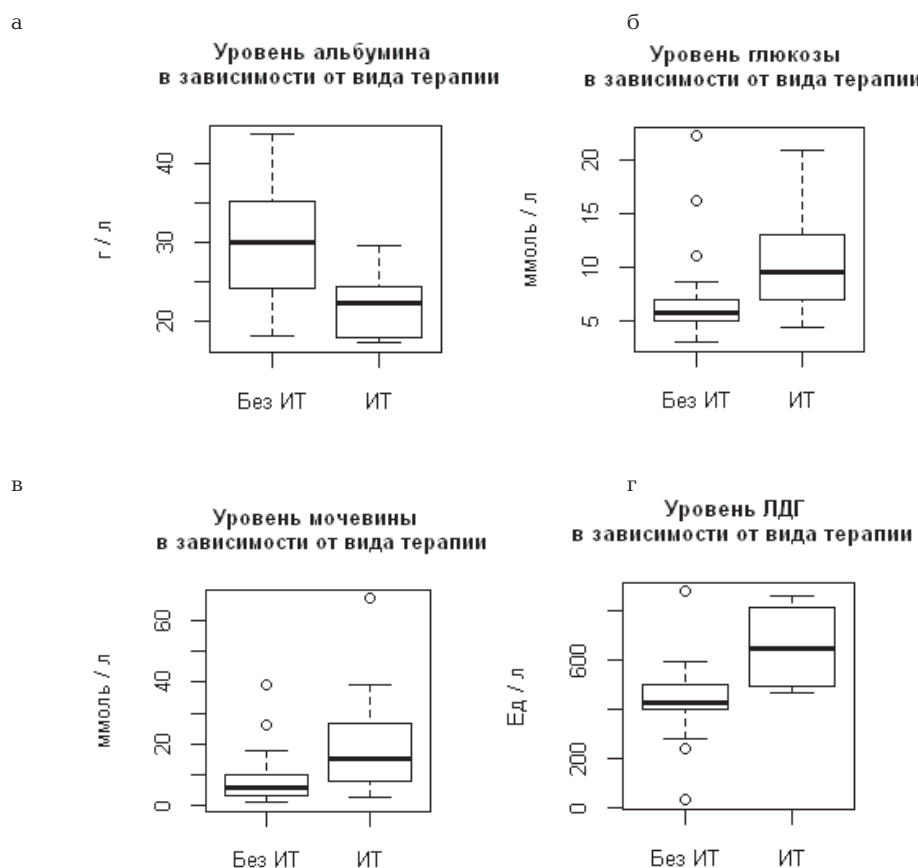


Рис. 4. Уровень альбумина (а), глюкозы (б), мочевины (в) и ЛДГ (г) в зависимости от вида терапии

международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов отделения реанимации были выше и составили по медиане 1,4 против 1,1 в подгруппе больных без интенсивной терапии ($p < 0,05$) (табл. 5).

При оценке исходов заболевания было установлено, что средние показатели общего белка и альбумина в первые 3 ± 2 дня после санации очага инфекции были существенно меньше среди умерших пациентов (табл. 6). Так, средняя концентра-

ция общего белка по медиане в данной подгруппе составила 47,8 г/л против 57,9 г/л среди выживших пациентов ($p < 0,01$). Средние показатели альбумина — 22,3 г/л против 28,5 г/л соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5).

Кроме того, установлено, что концентрация глюкозы среди пациентов с летальным исходом была в 2 раза выше, чем среди выживших больных, и составила по медиане 12,0 ммоль/л против 6,0 ммоль/л соответственно ($p < 0,01$) (рис. 6).

Таблица 5

Средние значения клинко-лабораторных показателей в подгруппах больных в зависимости от вида терапии, Me (LQ-HQ)

Показатели	Интенсивная терапия не проводилась (n = 36)	Интенсивная терапия проводилась (n = 12)	Диапазон нормальных значений
Гемоглобин, г/л	124,5 (105,0 – 138,8) *	103 (78,8 – 108,0) *	117 – 173
Гематокрит, %	35,5 (29,8 – 40,2) *	29,7 (22,5 – 31,0) *	35 – 49
Альбумин, г/л	30,1 (24,1 – 35,2) **	22,3 (17,8 – 24,4) **	35 – 52
Мочевина, ммоль/л	6,0 (3,5 – 10,0) *	15,5 (8,0 – 24,9) *	2,1 – 7,1
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (4,9 – 7,0) *	9,6 (7,0 до 13,0) *	4,1 – 5,9
ЛДГ, Ед/л	426,0 (397,0 – 498,0) *	644,0 (506,1 – 791,8) *	125 – 220
МНО	1,05 (1,0 – 1,2) *	1,4 (1,2 – 1,5) *	0,8 – 1,2

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 6

**Средние значения клинико-лабораторных показателей в подгруппах больных
в зависимости от исхода заболевания, Ме (LQ-HQ)**

Показатели	Выздоровление (n = 41)	Летальный исход (n = 7)	Диапазон нормальных значений
Общий белок, г/л	57,9 (53,4 – 70,0) *	47,8 (46,4 – 51,5) *	64 – 83
Альбумин, г/л	28,5 (23,7 – 34,8) **	22,3 (18,0 – 24,2) **	35 – 52
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (4,9 – 7,1) *	12,0 (10,7 – 15,0) *	4,1 – 5,9
Мочевина, ммоль/л	6,0 (3,5 – 10,0) *	23,2 (15,5 – 34,5) *	2,1 – 7,1

* p < 0,01, ** p < 0,05

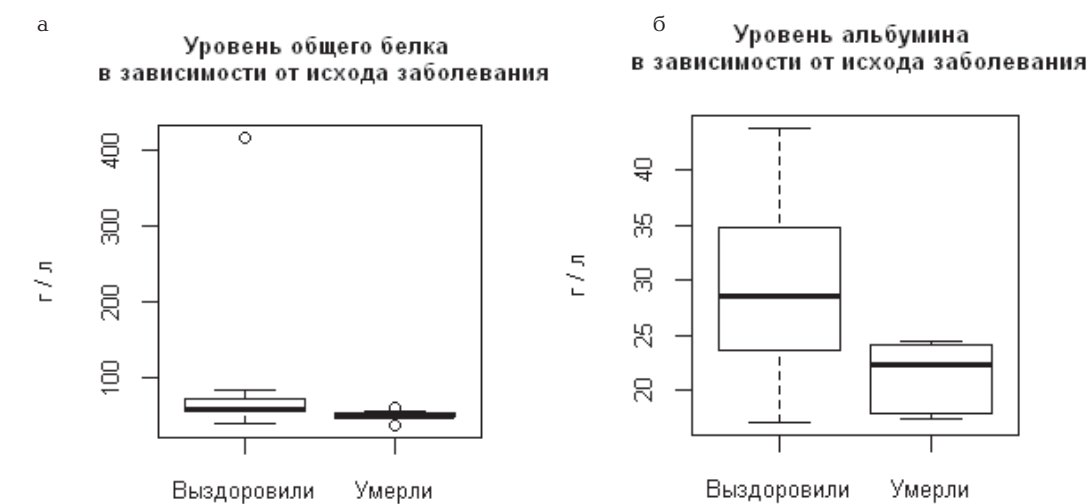


Рис. 5. Уровень общего белка (а) и альбумина (б) в зависимости от исхода заболевания

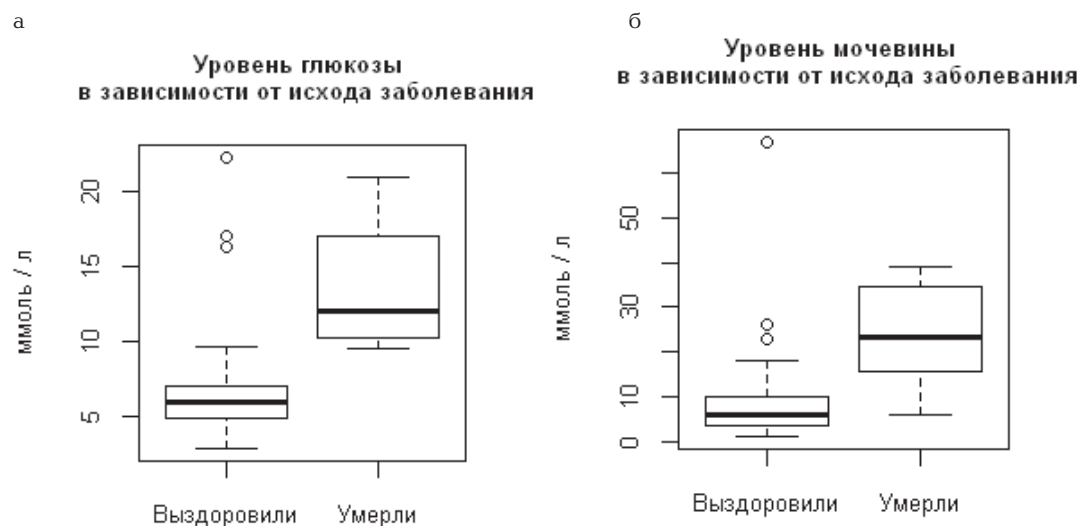


Рис. 6. Уровень глюкозы (а) и мочевины (б) в зависимости от исхода заболевания

Среди биохимических показателей функции почек наибольшие различия средних значений в подгруппах пациентов в зависимости от исхода заболевания были выявлены для мочевины. Так, концентрация мочевины в сыворотке крови умерших пациентов была в 3,9 раза выше, чем у выживших больных, и составила 23,2 ммоль/л против 6,0 ммоль/л соответственно ($p < 0,01$).

Расчет показателей относительного риска развития неблагоприятного исхода заболевания позволил установить, что частота наступления летального исхода болезни была статистически значимо выше у пациентов с уровнем общего белка менее 52 г/л в 6,0 раз (ОР=6,0, 95% ДИ 1,3 – 26,9), глюкозы более 11 ммоль/л – в 7,0 раз (ОР=7,0, 95% ДИ 1,3 – 39,2), мочевины более 20 ммоль/л – в 7,1 раза (ОР=7,1, 95%, ДИ 2,0 – 24,9).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что такие рутинные лабораторные показатели, как уровень общего белка, альбумина, глюкозы, натрия и мочевины, а также показатели свертывающей системы крови (МНО и АЧТВ), могут служить диагностическими и прогностическими критериями развития сепсиса и его исходов у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Снижение уровня альбумина и/или натрия, а также повышение концентрации глюкозы, МНО и/или АЧТВ у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на 3 ± 2 сутки после санации очага инфекции ассоциировано с высоким риском развития сепсиса. В свою очередь, определение значений гемоглобина, гематокрита, альбумина, глюкозы, мочевины, ЛДГ и МНО в первые 3 ± 2 дня после санации очага инфекции может использоваться в реальной клинической практике для выбора дальнейшей тактики ведения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и определения необходимого объема терапии.

При оценке прогностической значимости клинико-лабораторных показателей в отношении исходов заболевания были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что комплексная оценка показателей общего белка, концентрации глюкозы и мочевины в первые 3 ± 2 дня после санации очага инфекции может использоваться для прогнозирования летального исхода болезни у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.

Литература

1. Sepsis Data & Reports [Электронный ресурс] / Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) – Электрон. дан. – Aug. 25, 2017 – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html>, свободный. – Загл. с экрана. – Яз. англ.

2. Phan H.H. et al. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 9. – S. 460-468.

3. Kao L.S. et al. Local Variations in the Epidemiology, Microbiology, and Outcome of Necrotizing Soft Tissue Infections: A Multi-Center Study // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 202, № 2. – P. 139–145.

4. Gunter O.L. et al. Outcome of necrotizing skin and soft tissue infections // *Surg Infect (Larchmt).* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 443–50.

5. Кузин, А.А. Клинико-эпидемиологическая оценка инфекционных осложнений у пациентов с тяжелыми травмами / А.А. Кузин, С.А. Свистунов, Д.А. Жарков // *Медицинский альманах.* – 2015. – Т. 5, № 40. – С. 40-43.

6. Савельев, В.С. Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд // *Медицинское информационное агентство.* – 2013. – 360 с.

7. Liu B. et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Procalcitonin for sepsis in an emergency department // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – R. 244.

8. Endo S. et al. Procalcitonin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // *J Infect Chemother.* – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 891–897.

9. Вельков, В.В. Пресепсин – новый высокочувствительный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилум. / В.В. Вельков // *Научно-практический журнал.* – 2012. – Т. 2, № 42. – С. 56–62.

10. Garc a-Villalba E. et al. Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) // *Emergencias.* – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 81–86.

11. Seo M.H. et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department // *Yonsei Med J.* – 2016. – Vol. 57, № 6. – P. 1361–1369.

12. Greenhalgh D.G. et al. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns // *J Burn Care Res.* – 2007.

13. Mann-Salinas E.A. et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient // *American Burn Association.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 31–43.

14. Rech M.A. et al. Comparison of automated methods versus the American Burn Association sepsis definition to identify sepsis and sepsis with organ dysfunction / septic shock in burn-injured adults // *J Burn Care Res.* – 2017. – Vol. 38, № 5. – P. 312-318.

15. Еровиченков, А.А. Рожа (клиника, диагностика, лечение): учебное пособие для врачей / А.А. Еровиченков, И.В. Кошелева, Л.В. Погорельская, А.Г. Куликов, Е.В. Кузовлева. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 51 с.

16. Емельянова, А.Н., Рожа (патогенез, особенности течения) / А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский. – Томск: Иван Федоров, 2014. – 132 с.]

17. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Clinical Review & Education // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.

18. Vincent J.L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P.707–710.

References

1. Sepsis Data & Reports / Center for Disease Control and Prevention (CDC) – Online database. – Aug 25, 2017 – Ac-

cess mode: <https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html>, free. — Ver. from the screen. — English language.

2. Phan H.H., Cocanour C.S. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010 Sep; 38 (9 Suppl): S460-8.

3. Kao L.S., Lew D. F., Lally K.P. et al. Local Variations in the Epidemiology, Microbiology, and Outcome of Necrotizing Soft Tissue Infections: A Multi-Center Study. *Am J Surg.* 2011 Aug; 202 (2): 139-145.

4. Gunter O.L., Guillaumondegui O.D., May A.K., Diaz J.J. Outcome of necrotizing skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Aug; 9 (4): 443-50.

5. Kuzin A.A., Svistunov S.A., Zharkov D.A. Clinical and epidemiological assessment of infectious complications in patients with severe injuries. *Medical Almanac*, 2015; 5 (40): 40-43.

6. Savelyev V.S. Sepsis. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Savelyev V.S., Gelfand B.R. — Moscow: Medical News Agency, 2013. — 360 p.

7. Liu B., Chen Y.X., Yin Q. et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17 (5): R. 244.

8. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2013; 18 (6): 891-7.

9. Velkov V.V. Presepsin is a new high-performance sepsis biomarker. Clinical and laboratory concilium. *Scientific and Practical Journal*, 2012; 2 (42): 56-62.

10. Garc a-Villalba E., Cano-S nchez A., Bernal-Morell E., et al. Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). *Emergencias.* 2017 Abr; 29 (2): 81-86.

11. Seo M.H., Choa M., Park I., et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J.* 2016 Nov; 57 (6): 1361-9.

12. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Holmes J.H., Gamelli R., Palmieri T.L., Horton J.W., et al. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007.

13. Mann-Salinas E.A., Baun M.M., Wade C.E., et al. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association. 2013 Jan-Feb; 34 (1): 31-43.

14. Rech, M.A., Mosier M.J., Zelisko S., Netzer G., Kovacs E.J., Afshar M. Comparison of the automated methods versus the American Burn Association sepsis definition to identify sepsis and sepsis with organ dysfunction / septic shock in burn-injured adults. *J Burn Care Res.* 2017.

15. Erovichenkov A.A., Kosheleva I.V., Kuzoleva E.V. Erysipelas (clinic, diagnosis, treatment): a training manual for doctors / A.A. Erovichenkov, I.V. Kosheleva, L.V. Pogorelskaya, A.G. Kulikov, E.V. Kuzovlev. — M.: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2017. — 51 p.

16. Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. Erysipelas (pathogenesis, peculiarities of the course) / A.N. Yemelyanova, Yu.A. Vitkovsky. — Tomsk: Ivan Fedorov, 2014. — 132 p.]

17. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Clinical Review & Education. JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810.

18. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure // *Intensive Care Med.* -1996. -Vol.22. -P.707-710.

Авторский коллектив:

Голобоков Георгий Станиславович — аспирант, научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: llama228@yandex.ru

Цветков Валерий Владимирович — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: suprcolor@gmail.com

Токин Иван Иванович — заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Шеянов Сергей Данилович — заместитель главного врача по медицинской части Городской больницы № 14, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)747-19-91, e-mail: sheyanov@yandex.ru

Левашова Ангелина Борисовна — заведующая лабораторией Городской больницы №14, тел.: 8(812)786-50-00, e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-60-40, e-mail: dlionov@yandex.ru

S MADCAM-1 КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР В СИСТЕМЕ «КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

К.В. Жданов¹, А.В. Семенов², С.С. Карякин¹, К.В. Козлов¹, В.С. Сукачев¹, Ю.В. Останкова², Д.Э. Валутите², Е.Б. Зуева², Р.С. Сидоров³, А.В. Саулевич¹, Ю.И. Буланьков¹, Ю.И. Ляшенко¹, К.С. Иванов¹

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

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

S MadCAM-1 as an immunological marker in the «gut liver axis» at patients with chronic hepatitis C and excess body weight

K.V. Zhdanov¹, A.V. Semenov², S.S. Karyakin¹, K.V. Kozlov¹, V.S. Sukachev¹, Yu.V. Ostankova², D.EH. Valutite², E.B. Zueva², R.S. Sidorov³, A.V. Saulevich¹, Yu.I. Bulan'kov¹, Yu.I. Lyashenko¹, K.S. Ivanov¹

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

²Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: оценить концентрацию sMadCAM-1 в периферической крови у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

Материалы и методы: в исследование были включены 88 пациентов с хроническим гепатитом С с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м², окружность живота у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см) с различными морфофункциональными изменениями в печени и тонкой кишке. Мужчин — 67 человек, женщин — 21, средний возраст составил $41,4 \pm 3,2$ года.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, биохимическое, вирусологическое, морфологическое исследование. Функциональное состояние кишечника оценивалось выявлением синдрома избыточного бактериального роста при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой и наличием эндоскопических признаков воспаления слизистой оболочки кишечника при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Количественная оценка молекулы адгезина эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа проводилась путем определения концентрации его растворимой формы (sMadCAM-1) в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты: уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов с избыточной массой тела повышался по мере прогрессирования стадии хронического гепатита С (F_0 — 349,10 (324,27–373,92) нг/мл; $F_{1/2}$ — 439,69 (406,43–472,94) нг/мл; $F_{3/4}$ — 1057,82 (593,38–1522,26) нг/мл; $p < 0,05$), наличием синдрома избыточного бактериального роста и эндоскопических признаков дуоденита. Кроме того, его концентрация была больше у пациентов с биохимическими признаками, характеризующими цитолити-

Abstract

Background and aims: to estimate concentration of sMadCAM-1 in peripheral blood at patients with chronic hepatitis C with excess body weight.

Materials and methods: The research included 88 patients (67 men, 21 women 41.4 ± 3.2 years of age) with chronic hepatitis C (CHC) and excess body weight (the index of body mass is ≥ 25 kg/m², and abdominal circumference more than 94 cm in men, and 80 cm in women) with various morphofunctional changes in a liver and a small bowel. From them men there were 67 people, women — 21, middle age was 41.4 ± 3.2 years.

To all the patients complex clinical, biochemical, virologic, morphological trial was carried out. The functional condition of intestines was estimated by identification of a small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) when carrying out the hydrogen respiratory test (HRT) with lactulose and existence of endoscopic signs of inflammation of a mucous membrane of intestines at a fibroezofagogastroduodenoskopiya. The quantitative assessment of a mucosal addressin cell adhesion molecule -1 was carried out by the definition concentration of its soluble form (sMadCAM-1) in a blood plasma by enzyme immunoassay method.

Results: the sMadCAM-1 level of peripheral blood at the patients with excess body weight increased in process of progressing of a stage of chronic hepatitis C (F_0 — 349.10 (324.27-373.92) ng/ml; $F_{1/2}$ — 439.69 (406.43-472.94) ng/ml; $F_{3/4}$ — 1057.82 (593.38-1522.26) ng/ml; $p < 0.05$), existence of a syndrome of excess bacterial growth and endoscopic signs of a duodenitis. Besides, patients had its concentration more with the biochemical signs characterizing cytolytic (at ALT>N: 502.54 (432.04-573.03) ng/ml against 381.04(345.49-416.58) at the ALT normal values), cholestatic (at GGTP>N:

ческий (при АЛТ > N: 502,54 (432,04–573,03) нг/мл против 381,04 (345,49–416,58) при нормальных значениях АЛТ), холестерин (при ГГТП > N: 550,59 (453,31–647,88) нг/мл против 400,86 (365,13–436,59) при нормальных значениях ГГТП, $p < 0,05$; при ЩФ > N: 572,2 (353,7–790,8) нг/мл против 468,7 (408,5–528,9) нг/мл при нормальных значениях ЩФ, $p < 0,05$) и метаболический синдромы (при глюкозе крови, ТГ, ЛПОНП > N: 562,93 (369,59–756,27) нг/мл, 681,15 (387,81–974,49) нг/мл, 809,65 (124,04–1495,28) против (438,34 (391,36–485,31) нг/мл), (421,69 (379,41–463,97) нг/мл), 434,47 (389,45–479,48) при нормальных значениях этих показателей соответственно).

Заключение: прогрессирование фиброза и функциональные нарушения в кишечнике взаимосвязаны с повышением концентрации sMadCAM-1 в крови, что позволяет рассматривать патологические изменения в кишечнике различного генеза как дополнительный фактор, способствующий прогрессированию ХГС у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, определение концентрации sMadCAM-1 в периферической крови может быть использовано в качестве одного из маркеров неинвазивной диагностики стадии фиброза у пациентов с ХГС и избыточной массой тела.

Ключевые слова: хронический гепатит С, избыточная масса тела, синдром избыточного бактериального роста, фиброз печени, стеатоз печени, молекула адгезии эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа, MadCAM-1.

Введение

Проблема хронического гепатита С (ХГС) остается актуальной во всем мире. ХГС диагностируется у 2,5% населения (71 млн человек), из них в 67% случаев РНК вируса гепатита С (РНК HCV) выявляется в периферической крови больного [1]. Вирус гепатита С (ВГС), оказывая прямое цитопатическое и иммуноопосредованное патологическое действие на клетки печени, способствует возникновению воспалительных реакций в печеночной ткани, что в дальнейшем ассоциируется с возникновением фибротических изменений и прогрессированием заболевания вплоть до цирротической трансформации, гепатоцеллюлярного рака, печеночной недостаточности и смерти [2–4].

Другим отягощающим фактором, способствующим развитию фиброза в печени, является избыточная масса тела и ожирение, которое часто ассоциируется с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) как одним из его проявлений. В свою очередь, НАЖБП, прогрессируя до неалкогольного стеатогепатита, также запускает процесс фиброгенеза [5].

Наличие общего эмбриологического энтодермального происхождения и анатомо-физиологической связи печени и кишечника определило раз-

550.59 (453.31-647.88) ng/ml against 400.86(365.13-436.59) at normal GGTP, p values 0.05; at ALP N: 572.2 (353.7-790.8) ng/ml against 468.7 (408.5-528.9) ng/ml at normal ALP, p values 0.05) and metabolic syndromes (at glucose of blood, TG, VLDL N: 562.93 (369.59-756.27) ng/ml, 681.15 (387.81-974.49) ng/ml, 809.65(124.04-1495.28) against (438.34(391.36-485.31) ng/ml), (421.69(379.41-463.97) ng/ml), 434.47(389.45-479.48), p values 0.05 at normal values of these indicators respectively).

Conclusion: Progressing of fibrosis and functional disturbances in intestines are interconnected with increase in concentration of MadCAM-1 in blood that allows to consider pathological changes in intestines of various genesis as the accessory factor promoting progressing of CHC at patients with excess body weight. Besides, definition of concentration of sMadCAM-1 in peripheral blood can be used as one of markers of noninvasive diagnostics of a stage of fibrosis at the patients with CHC and excess body weight.

Key words: chronic hepatitis C, excess body weight, small intestinal bacterial overgrowth, liver fibrosis, liver steatosis, mucosal addressin cell adhesion molecule -1

витие в конце XX в. теории взаимосвязи кишечника и печени. Впервые термин «gut-liver axis» («ось кишечник — печень») в 1987 г. ввели U. Volta et al., которые изучали продукцию иммуноглобулина А (IgA), направленного на микроорганизмы и пищевые антигены в кишечнике у пациентов с циррозом печени [6]. Затем эта теория получила дальнейшее развитие в качестве одного из механизмов патогенеза таких заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), НАЖБП, аутоиммунные заболевания печени и кишечника [7–9].

Печень выступает важным внекишечным органом в организме человека, который участвует в поглощении высокомолекулярных биологических соединений и первым вступает в контакт с токсинами и продуктами бактериального метаболизма [10].

Возникающие нарушения синтетической функции печени в результате прогрессирования диффузных заболеваний печени, в том числе HCV-индуцированного фиброза, могут приводить к продукции желчи с измененным качественным и количественным составом желчных кислот и IgA, что, в свою очередь, меняет бактерицидную и pH определяющую активность в кишечнике, запуская развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [11, 12].

Эпителиальный барьер кишечника участвует в защите от транслокации в порталный кровоток большей части бактерий и их антигенов из кишечного просвета. Остальная незначительная часть проникших микробов и/или их антигенов нейтрализуется местными иммунологическими механизмами тканей кишечника. В частности, субэпителиальная собственная кишечная пластинка содержит обильное количество антиген-представляющих дендритных клеток (DC), которые постоянно взаимодействуют с комменсальными и патогенными бактериями в просвете кишечника. DC затем мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы (MLN) и Пейеровы бляшки кишечника, где активируют наивные Т-клетки, имеющие фенотип «кишечной тропности». Обычно комменсальные микроорганизмы и другие патогены, проникшие в стенку кишечника, остаются и погибают в MLN и Пейеровых бляшках кишечника, но при воспалении слизистой оболочки кишечника и возникшей вследствие этого повышенной кишечной проницаемости эти микроорганизмы с порталным кровотоком могут попадать в печень, где они захватываются клетками Купфера [8].

Таким образом, печень выступает в качестве второго барьера, который осуществляет «фильтрацию» кишечных микроорганизмов и их метаболитов из кровотока, если кишечный барьер функционально перегружен [13].

Снижение барьерной функции кишечника выступает как дополнительный механизм повреждения печеночной ткани. К изменениям в кишечной проницаемости, в свою очередь, часто приводит воспаление слизистой оболочки кишечника вследствие генетических дефектов, аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта и изменений кишечного микробиоценоза [7, 14]. Одной из причин дисбиоза кишечника является прогрессирование хронической HCV-инфекции. Так, по мере прогрессирования ХГС отмечалось развитие СИБР в кишечнике [15]. При возникновении дисбиотических нарушений в кишечнике в ответ на присутствие комменсальной микрофлоры развивается гиперреактивный иммунный ответ.

Наивные Т-лимфоциты Пейеровых бляшек активируются DC слизистой оболочки кишечника, приобретая «кишечную» тропность, что приводит к повышению экспрессии на их поверхности различных молекул адгезии, в том числе $\alpha_4\beta_7$ интегринов и CCR₉ рецепторов. В результате этого активированные лимфоциты (T_{eff}) кишечника мигрируют в слизистую оболочку тонкой кишки. Этот процесс осуществляется посредством взаимодействия с молекулами адресина эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкой кишки 1-го типа (MadCAM-1) и тимусного хемокина (CCL₂₅), экспрессирующимися в норме эндотелием сосу-

дов слизистой оболочки тонкой кишки и клетками кишечного эпителия соответственно [16, 17]. Таким образом, преобладание местных Т-клеточных эффекторных реакций приводит к развитию воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки [18] и повышению проницаемости кишечного барьера [19, 20]. Тонкокишечные микроорганизмы, проникая в систему воротной вены, попадают в печень, где, активируя рецепторы распознавания патогенов, способствуют развитию местного воспаления и инициируют атипичную экспрессию CCL₂₅ и MadCAM-1. Кишечные T_{eff} в ответ на экспрессию печеночным эндотелием этих адгезивных молекул мигрируют в печень, где вместе с печеночными T_{eff} участвуют в запуске каскадов воспалительных реакций.

Таким образом, экспрессия сосудистым эндотелием слизистой оболочки тонкой кишки и синусоидов печени MadCAM-1 имеет существенное значение в миграции T_{eff} лимфоцитов в печень с последующей секрецией биологически активных веществ, инициирующих процессы фиброгенеза посредством активации клеток Ито [21, 22].

MAdCAM-1 является конститутивной и индуцируемой молекулой клеток эндотелия сосудов слизистой оболочки тонкого кишечника и принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Эта молекула способствует перекачиванию, адгезии и миграции лейкоцитов, воздействуя через L-селектин и интегрин CD49d/ β_7 ($\alpha_4\beta_7$) [23, 24].

Экспрессия этого адресина возрастает при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях кишечника, например болезни Крона [25], для лечения которых используются препараты, воздействующие на систему MadCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ [26]. Доказано его участие в аутоиммунных воспалительных заболеваниях печени [23, 27] и НАЖБП [22].

A. Ala et al. показали повышенную его экспрессию в ткани печени на стадии цирротической трансформации у больных с хроническим гепатитом В [21]. K.J. Hillan с группой исследователей, также изучавших уровень экспрессии MAdCAM-1 в гистологических препаратах ткани печени эмбрионов, здоровых взрослых людей и больных гепатитами различной этиологии, в том числе ХГС, показали статистически значимую корреляцию между уровнем экспрессии этого адресина и индексом гистологической активности, при этом в гистологических препаратах без признаков некро-воспалительной реакции в ткани печени экспрессия MadCAM-1 отсутствовала [28].

Цель исследования — оценить концентрацию sMadCAM-1 в периферической крови у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела.

Материалы и методы

Обследованы 88 больных ХГС с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²). Из них мужчин 67 человек, женщин — 21, средний возраст составил $41,4 \pm 3,2$ года.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, биохимическое, вирусологическое, морфологическое исследование. Функциональное состояние кишечника оценивалось по признаку наличия СИБР при проведении водородного дыхательного теста с лактулозой и эндоскопических признаков воспаления слизистой оболочки кишечника при фиброзофагогастродуоденоскопии. Количественная оценка MadCAM-1 проводилась путем определения концентрации его растворимой формы (sMadCAM-1) в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Для этого использовали наборы реактивов Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) ELISA Kit производство CUSABIO TECHNOLOGY LLC (США, Китай). Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм с использованием анализатора Thermo Scientific Multiskan, (Termophisher Scientific Inc., США). Оценка наличия СИБР в кишечнике проводилась путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой с использованием прибора Gastro⁺ Gastrolyser.

Полученные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 Portable для Windows. Оценка значимости различий проводилась по критериям Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни, с расчетом величины медианы Ме и указанием нижнего и верхнего квартилей (LQ и UQ) [29].

Результаты и обсуждение

Больным ХГС с избыточной массой тела перед началом противовирусной терапии было выполнено исследование крови на наличие sMadCAM-1 с определением его концентрации. По стадии заболевания больные распределились следующим образом: с отсутствием фиброза (F_0) — 12 пациентов (13,6%), со слабым фиброзом (F_1) — 50 (56,8%), с умеренным фиброзом (F_2) — 20 (22,7%), с тяжелым фиброзом (F_3) — 2 (2,27%), с циррозом (F_4) — 4 (4,54%). Морфологические признаки стеатоза были выявлены у 55 человек (62,5%). СИБР диагностирован у 17 человек (19,3%). По результатам ФЭГДС у 34 пациентов (38,6%) определялись эндоскопические признаки воспаления проксимальных отделов тонкой кишки.

При анализе концентрации sMadCAM-1 на различных стадиях ХГС установлено статистически значимое повышение уровня изучаемого адресина по мере прогрессирования фиброза (табл. 1).

Таблица 1

Показатели уровня sMadCAM-1 в периферической крови пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от стадии фиброза печени по шкале METAVIR, $p < 0,05$, Ме (LQ-UQ), (тест Краскела-Уоллиса = 17,42)

Стадия фиброза печени (по шкале METAVIR)	sMadCAM-1, нг/мл
Нет фиброза (F_0 , n = 12)	349,1 (324,27 – 373,92)
Слабый фиброз (F_1 , n = 50)	436,04 (399,80 – 472,27)
Умеренный фиброз (F_2 , n = 20)	440,27 (360,27 – 520,27)
Тяжелый фиброз (F_3 , n = 2)	750,58 (172,37 – 1328,78)
Цирроз (F_4 , n = 4)	1099,66 (412,42 – 1786,46)

$p < 0,05$ при $F_0 - F_3$; $p < 0,01$ при $F_0 - F_4$; $p < 0,01$ при $F_1 - F_3$; $p < 0,01$ при $F_1 - F_4$; $p < 0,01$ при $F_2 - F_4$ (тест Манна — Уитни).

При попарном сравнении уровня показателей sMadCAM-1 периферической крови статистически значимые различия ($p < 0,01$) отмечались между стадиями фиброза $F_0 - F_4$, $F_1 - F_4$, $F_2 - F_4$.

Учитывая это и относительно малое количество больных в группах с тяжелым фиброзом и циррозом печени, проведен сравнительный анализ уровня sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от стадии заболевания печени при объединении пациентов в три группы: группа 1 — пациенты без фиброза (F_0); группа 2 — пациенты с начальными стадиями фиброза (F_1/F_2); группа 3 — больные с продвинутыми стадиями фиброза (F_3/F_4) (рис.).

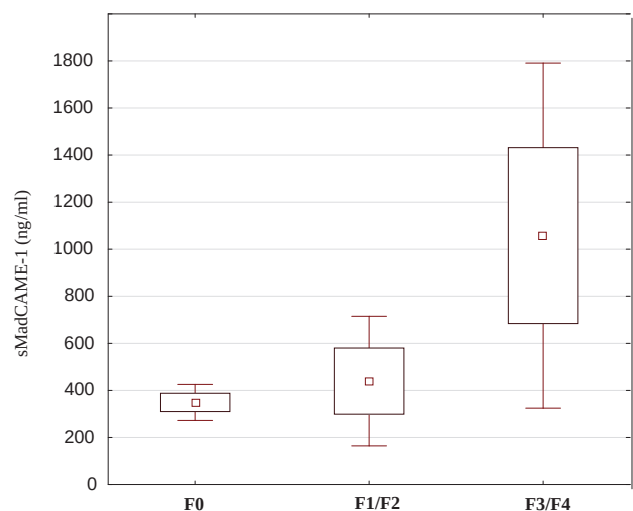


Рис. Показатели уровней sMadCAM-1 в зависимости от стадий фиброза печени ($F_0 - F_{1/2} - F_{3/4}$) у пациентов с ХГС и избыточной массой тела $p < 0,05$, $S \pm Se$ (1,96кSe), (тест Краскела — Уоллиса = 16,15); $p < 0,05$ при $F_0 - F_{1/2}$; $p < 0,01$ при $F_0 - F_{3/4}$; $p < 0,01$ при $F_{1/2} - F_{3/4}$ (тест Манна — Уитни)

Таким образом, было отмечено статистически значимое увеличение уровня sMadCAM-1 в периферической крови по мере прогрессирования ХГС у пациентов с избыточной массой тела, при этом уровень sMadCAM-1 на продвинутых стадиях фиброза (1057,82(593,38-1522,26) нг/мл) существенно превышал показатели концентрации этого адресина на ранних стадиях заболевания (439,69 (406,43 – 472,94) нг/мл, $p < 0,01$).

В зависимости от степени активности некровоспалительного процесса в ткани печени, репликативной активности HCV, наличия стеатоза и его выраженности концентрация sMadCAM-1 в периферической крови статистически значимо не менялась.

Уровни показателей sMadCAM-1 у пациентов с ХГС и избыточной массой тела анализировались в зависимости от наличия некоторых жалоб на состояние здоровья. Установлено преобладание уровня sMadCAM-1 у больных, предъявлявших жалобы на жидкий стул, тяжесть в правом подреберье и метеоризм. Менее значимые различия в уровне молекул адресина отмечались у пациентов, предъявлявших жалобы на слабость (табл. 2).

Таблица 2

Уровень sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС с избыточной массой тела в зависимости от наличия некоторых жалоб, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Жалобы	Уровень sMadCAM-1, нг/мл	
	Наличие жалоб	Отсутствие жалоб
Слабость*	394,50(350,31 – 597,94)	369,46(334,11 – 417,13)
Жидкий стул*	594,84(505,08 – 759,84)	372,22(334,11 – 505,07)
Запор	434,32(361,21 – 572,68)	377,75(334,11 – 523,25)
Тяжесть в эпигастральной области	350,31(302,35 – 630,04)	377,76(344,88 – 535,52)
Тяжесть в правом подреберье*	505,07(361,22 – 636,53)	350,31(326,37 – 383,31)
Метеоризм*	502,06(361,22 – 610,71)	377,76(334,11 – 523,25)

* $p < 0,05$.

Статистически значимых различий в концентрации sMadCAM-1 в зависимости от уровня общеклинических показателей крови выявлено не было.

При анализе sMadCAM-1 в зависимости от активности сывороточных аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатамино-трансфераза (АСТ)) установлено, что повышение концентрации этой молекулы адгезии имеет ста-

тистически значимые преобладающие уровни при повышенных значениях АЛТ. Результаты наблюдения косвенно указывали на повышение уровня экспрессии молекул адгезии эндотелия слизистой оболочки тонкой кишки на фоне развивающегося цитопатического воздействия ВГС. Достоверных различий концентраций sMadCAM-1 от активности АСТ получено не было (табл. 3)

Таблица 3

Уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов в зависимости от активности АЛТ и АСТ, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
АЛТ*	381,04(345,49 – 416,58)	502,54(432,04 – 573,03)
АСТ	414,76(363,35 – 466,16)	487,79(416,2 – 559,34)

* $p < 0,05$.

По мере изменения значений биохимических показателей, характеризующих развитие холестатического синдрома (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ)) и нарушений в пигментном обмене (повышение общего билирубина), уровень значений sMadCAM-1 в крови нарастал, что может говорить о повреждении эпителия желчных протоков на фоне активации иммунных реакций, вызываемых цитокинами T_{eff} клеток, мигрирующих в печень из-за инициации экспрессии молекул адгезии эндотелием печеночных синусоидов (табл. 4).

Таблица 4

Уровень sMadCAM-1 периферической крови у пациентов в зависимости от наличия показателей холестаза и пигментного обмена, Me (LQ-UQ), $p < 0,05$ (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
Билирубин общий	437,18(392,29 – 492,07)	546,59(461,46 – 631,72)
ГГТП	400,86(365,13 – 436,59)	550,59(453,31 – 647,88)
ЩФ	468,7(408,5 – 528,9)	572,2(353,7 – 790,8)

При анализе концентрации sMadCAM-1 в периферической крови у больных ХГС с избыточной массой тела отмечено увеличение значений sMadCAM-1 по мере повышения уровня биохимических показателей крови, характеризующих развитие метаболического синдрома (табл. 5). В этой

связи следует предположить, что прогрессирующее метаболическое синдром является дополнительным фактором в развитии воспалительных и фибротических процессов в печеночной ткани у пациентов с ХГС с избыточной массой тела.

Таблица 5

Уровень sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов в зависимости от значений некоторых биохимических показателей, отражающих развитие метаболического синдрома, Me (LQ-UQ) (тест Манна – Уитни)

Показатель	Концентрация sMadCAM-1, нг/мл	
	При нормальных биохимических показателях	При повышенных биохимических показателях
Глюкоза*	438,34 (391,36 – 485,31)	562,93 (369,59 – 756,27)
Холестерин	443,87 (369,66 – 518,08)	481,56 (336,54 – 626,57)
Триглицериды*	421,69 (379,41 – 463,97)	681,15 (387,81 – 974,49)
ЛПОНП*	434,47 (389,45 – 479,48)	809,65 (124,04 – 1495,28)

* $p < 0,05$

При изучении концентрации sMadCAM-1 в периферической крови у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от наличия эндоскопических признаков воспалительных изменений слизистой оболочки проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки отмечалось статистически значимое преобладание уровня данного адресина у больных с эндоскопическими признаками дуоденита (451,7 (361,22-597,94) нг/мл против 366,71 (334,11 – 417,13) нг/мл – без дуоденита, $p < 0,05$). Также у пациентов с ХГС с наличием СИБР, по данным проведенного водородного дыхательного теста, уровень sMadCAM-1 тоже преобладал (445,90 (350,31 – 585,31) нг/мл) по сравнению со значениями концентрации этого адресина у пациентов без СИБР (369,46(334,11-383,31) нг/мл, $p < 0,05$).

Заключение

В ходе исследования установлена патогенетическая взаимосвязь между концентрацией в периферической крови sMadCAM-1 и течением хронического гепатита С у пациентов с избыточной массой тела. Изменение значений данного иммунологического показателя статистически значимо связано с прогрессированием хронического гепатита С и возникновением изменений в кишечнике, отражающих нарушение проницаемости кишечного барьера. Выявлено, что концентрация растворимой формы этой молекулы адгезии в периферической крови повышается по мере развития цитолитического и холе-

статического синдромов у пациентов с ХГС и избыточной массой тела. Динамика развития фиброза и функциональные нарушения в кишечнике взаимосвязаны с усилением экспрессии MadCAM-1, что позволяет рассматривать патологические изменения в кишечнике различного генеза как фактор, способствующий прогрессированию ХГС, в том числе у пациентов с избыточной массой тела.

Кроме того, было установлено, что концентрация растворимой формы этой молекулы адгезии возрастает по мере прогрессирования нарушений пигментного, углеводного и липидного обмена у больных ХГС с избыточной массой тела, что указывает на развитие метаболического синдрома у данной категории пациентов, который выступает в качестве дополнительного фактора, способствующего прогрессированию HCV-инфекции.

Таким образом, концентрация sMadCAM-1 в периферической крови может являться одним из маркеров неинвазивной диагностики стадий фиброза у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, оценки эффективности коррекции функции расстройств кишечника (СИБР), а в будущем возможно рассмотрение этого адресина в качестве точки приложения антифибротической терапии с прямым механизмом действия.

Литература

1. Global hepatitis report. WHO 2017.
2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
3. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41 – 52.
4. Webster D.P., Klennerman P., Dusheiko G.M. Hepatitis C. Lancet Lond Engl 2015;385:1124 – 35.
5. Денисов, Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени. Современный диагностический подход / Н.А. Денисов [и др.] // Медицинский Алфавит. – 2016. – Т. 3, № 24 (287). – С. 46 – 51.
6. Volta U., Bonazzi C., Bianchi F.B., Baldoni A.M., Zoli M., Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. Ric Clin Lab 1987;17:235 – 42.
7. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Biochem 2015;48:923 – 30.
8. Trivedi P.J., Adams D.H. Gut-liver immunity. J Hepatol 2016;64:1187 – 9.
9. Таланцева, М.С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С / М.С. Таланцева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1 – С. 62 – 66.
10. Brandl K., Kumar V., Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol 2017;312:G413 – 9.
11. Inagaki T., Moschetta A., Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:3920 – 5.
12. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. J Lipid Res 2009;50:1509 – 20.

13. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A.E., Hapfelmeier S., Miele L. et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014;6:237–66.

14. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737–43.

15. Жданов, К.В. Водородный дыхательный тест в комплексной диагностике хронических вирусных гепатитов В и С / К.В. Жданов [и др.] // Лечение и Профилактика. — 2014. — № 4 (12). — С. 18–26.

16. Salmi M., Jalkanen S. Ectoenzymes in leukocyte migration and their therapeutic potential. *Semin Immunopathol* 2014;36:163–76.

17. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. — 3-е изд., испр. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 320 с.

18. Alford S.K., Longmore G.D., Stenson W.F., Kemper C. CD46-induced immunomodulatory CD4+ T cells express the adhesion molecule and chemokine receptor pattern of intestinal T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:2544–55.

19. Trivedi P.J., Bruns T., Ward S., Mai M., Schmidt C., Hirschfield G.M. et al. Intestinal CCL25 expression is increased in colitis and correlates with inflammatory activity. *J Autoimmun* 2016;68:98–104.

20. Trivedi P.J., Adams D.H. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:97–111.

21. Ala A., Brown D., Khan K., Standish R., Odin JA, Fiel MI. et al. Mucosal addressin cell adhesion molecule (MAdCAM-1) expression is upregulated in the cirrhotic liver and immunolocalises to the peribiliary plexus and lymphoid aggregates. *Dig Dis Sci* 2013;58:2528–41.

22. Drescher H.K., Schippers A., Clahsen T., Sahin H., Noels H., Hornef M. et al. β 7-Integrin and MAdCAM-1 play opposing roles during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2017;66:1251–64.

23. Grant A.J., Lalor P.F., Hübscher S.G., Briskin M., Adams D.H. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology Baltim Md* 2001;33:1065–72.

24. Ogawa H., Binion D.G., Heidemann J., Theriot M., Fisher P.J., Johnson N.A. et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C272–281.

25. Tanida S., Mizoshita T., Mizushima T., Sasaki M., Shimura T., Kamiya T. et al. Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:112–6.

26. Currò D., Pugliese D., Armuzzi A. Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol* 2017;8:400.

27. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521–36.

28. Hillan K.J., Hagler K.E., MacSween R.N., Ryan A.M., Renz M.E., Chiu H.H. et al. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver* 1999;19:509–18.

29. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. — М.: Горячая линия — Телеком, 2016. — 288 с.

References

1. Global hepatitis report. WHO 2017.

2. Zhdanov K. V., Lobzin YU.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. Viral hepatitis. SPb.; Foliant, 2011. 304 p (in Russian)

3. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41–52.

4. Webster D.P., Klenerman P., Dusheiko G.M. Hepatitis C. *Lancet Lond Engl* 2015;385:1124–35.

5. Denisov N.L., Grinevich V.B., Kravchuk YU.A., Kornouhov L.A. *Medicinskij Alfavit*. 2016;3:46–51. (in Russian).

6. Volta U., Bonazzi C., Bianchi F.B., Baldoni A.M., Zoli M., Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1987;17:235–42.

7. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015;48:923–30.

8. Trivedi P.J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016;64:1187–9.

9. Talanceva M.S., Zhdanov K.V., Shustov S.B., Barsukov A.V., Kozlov K.V., Sveklina T.S. Arterial'naya gipertenziya. 2012; 1 (18): 62–66.

10. Brandl K., Kumar V., Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G413–9.

11. Inagaki T., Moschetta A., Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3920–5.

12. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res* 2009;50:1509–20.

13. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A.E., Hapfelmeier S., Miele L. et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014;6:237–66.

14. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737–43.

15. Zhdanov K.V., Zaharenko S.M., Kozlov K.V., Gusev D.A., Sukachev V.S., Kurtukov M.V. *Lechenie i Profilaktika* 2014;18–26 (in Russian).

16. Salmi M., Jalkanen S. Ectoenzymes in leukocyte migration and their therapeutic potential. *Semin Immunopathol* 2014;36:163–76.

17. Burmester G.-R., Pecutto A. Evident immunology .M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2014. 320 p (in Russian).

18. Alford S.K., Longmore G.D., Stenson W.F., Kemper C. CD46-induced immunomodulatory CD4+ T cells express the adhesion molecule and chemokine receptor pattern of intestinal T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:2544–55.

19. Trivedi P.J., Bruns T., Ward S., Mai M., Schmidt C., Hirschfield G.M. et al. Intestinal CCL25 expression is increased in colitis and correlates with inflammatory activity. *J Autoimmun* 2016;68:98–104.

20. Trivedi P.J., Adams D.H. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:97–111.

21. Ala A., Brown D., Khan K., Standish R., Odin JA, Fiel MI. et al. Mucosal addressin cell adhesion molecule (MAdCAM-1) expression is upregulated in the cirrhotic liver and immunolocalises to the peribiliary plexus and lymphoid aggregates. *Dig Dis Sci* 2013;58:2528–41.

22. Drescher H.K., Schippers A., Clahsen T., Sahin H., Noels H., Hornef M. et al. β 7-Integrin and MAdCAM-1 play opposing roles during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2017;66:1251–64.

23. Grant A.J., Lalor P.F., Hübscher S.G., Briskin M., Adams D.H. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001;33:1065–72.

24. Ogawa H., Binion D.G., Heidemann J., Theriot M., Fisher P.J., Johnson N.A. et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C272-281.

25. Tanida S., Mizoshita T., Mizushima T., Sasaki M., Shimura T., Kamiya T. et al. Involvement of oxidative stress and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in inflammatory bowel disease. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:112–6.

26. Currò D., Pugliese D., Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Front Pharmacol* 2017;8:400.

27. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521–36.

28. Hillan K.J., Hagler K.E., MacSween R.N., Ryan A.M., Renz M.E., Chiu H.H. et al. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver* 1999;19:509–18.

29. Borovikov V. P. Popular introduction to the modern analysis of data in the STATISTICA system. Moscow.: Goryachaya liniya – Telekom, 2016. 288 p (in Russian).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Семенов Александр Владимирович — заместитель директора по инновационной работе Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: alexvsemenov@gmail.com

Карякин Сергей Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Козлов Константин Вагимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: kosttiak@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: shenna1@yandex.ru

Валутите Диана Эдуардовна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: dianavalutite008@gmail.com

Зуева Елена Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: ezueva75@mail.ru

Сигоров Родион Сергеевич — заведующий хирургическим отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)786-35-12

Саулевич Андрей Валерьевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

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

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

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Э.А. Кашуба¹, Ю.С. Чехова¹, К.В. Горбатилов², Т.Г. Дроздова¹, И.С. Тотолин²,
М.В. Антонова¹, Е.Ю. Савинова¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children

E.A. Kashuba¹, Yu.S. Chehova¹, K.V. Gorbatikov², T.G. Drozdova¹, I.S. Totolin², M.V. Antonova¹, E.Yu. Savinova¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional clinical hospital № 1, Tyumen, Russia

Резюме

Врожденные пороки сердца составляют около 30 % от всех аномалий развития у детей. Среди тератогенной группы причин на одно из ведущих мест претендует цитомегаловирусная инфекция, перенесенная женщиной во время беременности.

Цель: изучить клинко-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у детей с активной цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы: обследовано 240 детей в возрасте до 1 года с врожденными пороками сердца. Верификацию цитомегаловирусной инфекции проводили методом иммуноферментного анализа с обнаружением иммуноглобулинов классов М и G к цитомегаловирусу и методом полимеразной цепной реакции, материалом для которой служили кровь, моча.

Результаты. Для врожденных пороков сердца на фоне активных форм цитомегаловирусной инфекции характерна более высокая частота комбинированных пороков, развития критических состояний. У 40 % детей с цитомегаловирусной инфекцией отмечался внутриутробный миокардит цитомегаловирусной этиологии, что утяжеляло течение основного заболевания. При анализе экстракардиальных симптомов значительно чаще определялись признаки, характерные для врожденных инфекций. Проведение специфической терапии активных форм цитомегаловирусной инфекции у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции врожденных пороков сердца позволило снизить вероятность развития послеоперационных осложнений.

Заключение. Цитомегаловирусная инфекция, обладая прямым тератогенным действием, может сама спровоцировать развитие врожденных пороков сердца. Кроме того, способность вируса оказывать кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием внутриутробного миокардита утяжеляет течение заболевания. Проведение специфической терапии активных форм цитомегаловирусной инфекции у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции врожденных пороков сердца позволяет снизить вероятность развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция, врожденные пороки сердца, внутриутробные миокардиты, плод, ребенок.

Abstract

Congenital heart defects account for about 30 % of all anomaly of development in children. Cytomegalovirus infection suffered by a woman during pregnancy claims one of the leading places among teratogenic factors.

Aim: to study clinical and pathogenetic features of congenital heart diseases in children with active cytomegalovirus infection.

Materials and methods: the survey included 240 children with congenital heart defects under 1 years old. The diagnosis was verified by enzyme immunoassay with detection of immunoglobulins of classes M and G to cytomegalovirus and by polymerase chain reaction, the material for which was blood and urine.

Results. For congenital heart defects with the active forms of cytomegalovirus infection is characterized by a higher frequency of combined defects and the development of critical states. Children with cytomegalovirus infection in 40 % suffered intrauterine myocarditis of cytomegalovirus etiology, which weighed the course of the underlying disease. The features characteristic of IUI was determined much more often (in the analysis of the noncardiac symptoms). Specific therapy of active forms of cytomegalovirus infection in children before surgery for correction of congenital heart defects has reduced the likelihood of postoperative complications.

Summary. Cytomegalovirus infection has a direct teratogenic effect and can provoke the development of congenital heart defects. In addition, the virus has a cardiotropic and immune-mediated effect on the myocardium. This leads to the development of intrauterine myocarditis, which aggravates the course of the disease. The specific treatment of active forms of cytomegalovirus infection in children before surgery for the correction of congenital heart defects, reduces the likelihood of postoperative complications.

Key words: cytomegalovirus infection, intrauterine infection, congenital heart disease, intrauterine myocarditis, fetus, child.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около 30% от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных пороков в настоящее время [1–3], занимая третье место после врожденной патологии опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [3]. В России каждый год рождается 20–22 тысячи детей с ВПС [3].

Врожденные пороки сердца относятся к заболеваниям мультифакториальной природы [3]. На современном этапе наблюдается перераспределение в рейтинге факторов риска возникновения ВПС [3]. Среди тератогенной группы причин на одно из ведущих мест претендуют вирусные инфекции, перенесенные женщиной во время беременности [5]. По сведениям отдельных авторов, у 21,3–60% детей с ВПС выявляют врожденные инфекции (ВИ) [2]. Клетки плода с высоким уровнем метаболизма являются идеальной средой для размножения микроорганизмов, обладающих тропностью к эмбриональной ткани и индуцирующих хромосомные и метаболические нарушения [6]. Наибольшее влияние на развитие и частоту пороков сердечно-сосудистой системы оказывает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) [4]. Европейским региональным бюро ВОЗ ЦМВИ отнесена в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Высокая частота врожденного инфицирования цитомегаловирусом (более 30%) обусловлена эпидемиологическими отличиями заболевания, особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного [7, 8]. Вероятность внутриутробного инфицирования при латентном течении инфекции у матери практически отсутствует, при реактивации 0,5–7,0%, а при первичном инфицировании — до 40,0%. Для трансплацентарной передачи цитомегаловируса решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности [7].

В литературе обсуждается возможность цитомегаловируса вызывать индуцированные мутации, повреждения хромосом, непосредственную альтерацию тканей и органов с нарушением их дифференцировки [9]. В клетках, инфицированных ЦМВ, обнаруживаются хромосомы с проблемами, а также хроматидные и хромосомные разрывы, имеют место полиплоидные клетки. С подобными изменениями при развившейся в ранние сроки беременности ЦМВИ могут быть связаны врожденные пороки развития, в том числе сердца, у детей.

Кроме тератогенного действия с формированием порока сердца, цитомегаловирус (ЦМВ) способен оказывать кардиотропное и иммуноопос-

редованное воздействие на миокард с развитием воспалительного процесса, что ухудшает прогноз течения заболевания и является фактором высокого риска неблагоприятных исходов кардиохирургических вмешательств в период новорожденности [10, 11]. Согласно данным Л.А. Бокерия и соавторов, хирургическая летальность в группе новорожденных с ВПС и врожденными инфекциями более чем в три раза превышает летальность у детей без врожденных инфекций (33,6 и 10,8% соответственно) [10,2].

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию следует отличать от приобретенной, которая возникает в результате постнатального заражения ребенка и манифестирует после 3 недель жизни. Постнатально приобретенная ЦМВИ у детей первого года жизни чаще протекает малосимптомно по типу респираторного заболевания или с длительным субфебрилитетом в виде мононуклеозоподобного синдрома. В настоящее время доказано, что приобретенная ЦМВИ не сопровождается нарушениями со стороны ЦНС и редко носит генерализованный характер с поражением висцеральных органов [12].

Цель исследования — изучить клинико-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у детей с активной цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 240 детей в возрасте до 1 года с ВПС, госпитализированных в отделение кардиохирургии Областной клинической больницы № 1 (ОКБ №1) г. Тюмени с 2013 по 2016 г. с целью оперативного лечения. Для диагностики ВПС использовали стандартные методики с применением электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных исследований. Диагностика ЦМВИ заключалась в совокупной оценке данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Верификацию диагноза проводили методом иммуноферментного анализа с обнаружением иммуноглобулинов классов М и G к цитомегаловирусу и методом полимеразной цепной реакции, материалом для которой служили кровь, моча.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением методов параметрической статистики: расчет средних величин и ошибок средних величин. Достоверность различий определялась формулой Стьюдента, с предварительной проверкой на нормальность распределения. Разность показателей считали достоверной при степени значимости 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Исходя из результатов обследования на цитомегаловирусную инфекцию, были сформированы 3 группы сравнения.

Первая группа — 35 детей (14,6%) с ВПС на фоне активной ЦМВИ, из них мальчиков — 15 (42,9%), девочек — 20 (57,1%). Путем операции кесарева сечения родились 9 детей (25,7%), 26 (74,3%) — через естественные родовые пути. Масса тела детей при рождении составила от 1700 до 4305 г (среднее значение 2790 ± 142 г), рост от 48 до 56 см ($50,5 \pm 0,8$ см). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни — $6,9 \pm 0,2$ балла, на пятой минуте — $8 \pm 0,2$ балла. Гестационный возраст составил $37,5 \pm 0,4$ недели. Доношенными были 30 детей (85,7%), недоношенными — 5 (14,3%), роды произошли на сроке от 32 до 37 недель беременности. У всех детей данной группы активная инфекция цитомегаловирусной этиологии установлена на основании клинических данных и обнаружения в крови специфических антител — IgM, а также ДНК ЦМВ. При этом маркеров, свидетельствующих о наличии других активных инфекций, не выявлено.

Вторую группу сравнения составили 155 детей (64,6%) с ВПС, инфицированных цитомегаловирусом, без клинических и лабораторных признаков активной инфекции. При исследовании инфекционного статуса этих пациентов в крови обнаруживались только антитела класса G к цитомегалови-

русу. У 65 детей (41,9%) также обнаружены низкие титры антител класса G к вирусу простого герпеса (ВПГ). Через естественные родовые пути родились 116 детей (74,8%), путем операции кесарева сечения — 39 (25,2%). Мальчиков во второй группе сравнения было 65 (41,9%), девочек — 90 (58,0%). Средний вес при рождении составил 3094 ± 83 г. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни — $7,3 \pm 0,3$, на пятой минуте — $8,3 \pm 0,2$. Гестационный возраст — $38,5 \pm 0,6$ недели. Доношенными были 135 детей (87%), недоношенными — 20 (13%), родились на сроке 35–37 недель.

Третья группа — 50 детей до 1 года с ВПС, имеющих отрицательные результаты обследования методом ИФА и ПЦР на ЦМВИ. 34 ребенка (68%) родились через естественные родовые пути, 16 детей (32%) — путем операции кесарева сечения. В данной группе преобладали девочки — 32 (64%), мальчиков было 18 (36%). Средняя масса тела составила 3236 ± 94 г, оценка по шкале Апгар на первой минуте составила $7,6 \pm 0,2$ балла, на пятой минуте $8,6 \pm 0,2$. Доношенными родились 42 ребенка (84%), недоношенными — 8 (16%) детей (на сроке 33–36 недель).

Учитывая, что период внутриутробного развития оказывает большое влияние на формирование здоровья ребенка, необходимо учитывать факторы риска со стороны матери, способные повлиять на течение и исход беременности (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска развития врожденной патологии у плода и новорожденного

Факторы риска		Матери детей с активной ЦМВИ (n = 35), %	Матери детей, инфицированных ЦМВ (n = 155), %	Матери детей, не инфицированных ЦМВ (n = 50), %
Возраст	18–25 лет	11,4 (4) $\pm 5,4$	12,9 $\pm 2,7$	24,0 $\pm 6,0$
	26–35 лет	45,7 (16) $\pm 8,4$	64,5 $\pm 3,8$	60,0 $\pm 6,9$
	>35 лет	42,9 (15) $\pm 8,4^{*}$	22,5 (35) $\pm 3,4^{*}$	16,0 $\pm 5,2^{*}$
Отягощенный акушерский анамнез	Аборты	57,1 $\pm 8,4^{***}$	45,2 $\pm 4,0^{**}$	20,0 $\pm 5,7^{***}$
	Выкидыши	25,7 $\pm 7,4^{*}$	9,0 (14) $\pm 2,3^{*}$	8,0 (4) $\pm 3,7^{*}$
	Мертворождения	5,7 (2) $\pm 3,9$	0,7 $\pm 0,6$	0
	Неразвивающаяся беременность	2,9 $\pm 2,8$	1,6 (1) $\pm 1,0$	2,0 $\pm 1,9$
	Аntenальная гибель плода	5,7 (2) $\pm 3,9$	0,7 $\pm 0,6$	0
Сопутствующая соматическая патология	Заболевания МПС ¹	28,6 $\pm 7,6^{*}$	9,7 $\pm 2,4^{*}$	4,0 $\pm 2,8^{*}$
	Заболевания ССС ²	17,1 $\pm 6,4^{*}$	5,2 $\pm 1,8^{*}$	6,0 $\pm 3,4$
	Эндокринные заболевания ³	14,3 $\pm 5,9$	7,1 $\pm 2,1$	4,0 (2) $\pm 2,8$
	Заболевания ЖКТ ⁴	8,6 (3) $\pm 4,7$	1,9 (3) $\pm 1,1$	2,0 $\pm 1,9$
	Заболевания органов дыхания ⁵	5,7 (2) $\pm 3,9$	2,3 $\pm 1,2$	2,0 (1) $\pm 1,9$
	Заболевания ЛОР-органов ⁶	5,7 (2) $\pm 3,9$	1,3 $\pm 0,9$	2,0 (1) $\pm 1,9$

Окончание таблицы 1

Факторы риска		Матери детей с активной ЦМВИ (n = 35), %	Матери детей, инфицированных ЦМВ (n = 155), %	Матери детей, не инфицированных ЦМВ (n = 50), %
Осложнения беременности	Угроза прерывания	31,4 (11) $\pm 7,8^{\#}$	12,9 (20) $\pm 2,7^{\#}$	12,0 (6) $\pm 4,6^{\cdot}$
	Токсикоз I половины	34,3 (12) $\pm 8,0^{\# \#}$	13,5 (21) $\pm 2,7^{\# \#}$	10,0 (5) $\pm 4,2^{\cdot}$
	Токсикоз II половины	11,4 (4) $\pm 5,4^{\#}$	1,9 (3) $\pm 1,1^{\cdot}$	2,0 (1) $\pm 1,9$
	Дисфункция плаценты	71,4 (25) $\pm 7,6^{\# \# \#}$	29,0 (45) $\pm 3,6^{\# \# \#}$	18,0 (9) $\pm 5,4^{\cdot}$
	Нарушение МПК	68,8 (24) $\pm 7,8^{\# \# \# \cdot}$	22,5 (35) $\pm 3,4^{\# \# \# \cdot}$	8,0 (4) $\pm 3,7^{\cdot \cdot}$
	Анемия	45,7 (16) $\pm 8,4^{\# \# \# \cdot}$	12,9 (20) $\pm 2,7^{\# \# \#}$	4,0 (2) $\pm 2,8^{\cdot \cdot}$
	Презклампсия	5,7 (2) $\pm 3,9$	1,9 (3) $\pm 1,1$	0
	Отеки	22,9 (8) $\pm 7,1^{\# \cdot}$	9,0 (14) $\pm 2,3^{\#}$	2,0 (1) $\pm 1,9^{\cdot \cdot}$
	Кровотечение	8,6 (3) $\pm 4,7$	1,6 (1) $\pm 1,0$	0
	ОРЗ			
	I половина	34,3 (12) $\pm 8,0^{\# \# \# \cdot}$	3,9 (6) $\pm 1,6^{\# \# \#}$	6,0 (3) $\pm 3,4^{\cdot \cdot}$
	II половина	11,4 (4) $\pm 5,4$	9,0 (14) $\pm 2,3$	0

¹Заболевания МПС: цистит, кольпит, эрозия шейки матки, хронический пиелонефрит. ²Патология ССС: нейрорциркуляторная дистония по гипотоническому или гипертоническому типу, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. ³Эндокринная патология: эутиреоз, зоб, сахарный диабет, ожирение. ⁴Патология ЖКТ: хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. ⁵Заболевания органов дыхания: бронхит, хроническая и острая пневмония. ⁶Заболевания ЛОР-органов: хронический гайморит, ангина, хронический тонзиллит. $\#$ — достоверность различий между I и II группами сравнения, $\#$ — $p \leq 0,05$; $\# \#$ — $p \leq 0,01$; $\# \# \#$ — $p \leq 0,001$. $\cdot$ — достоверность различий между II и III группами сравнения, $\cdot$ — $p \leq 0,05$; $\cdot \cdot$ — $p \leq 0,01$; $\cdot \cdot \cdot$ — $p \leq 0,001$.

Подробный анализ возраста, акушерского и соматического анамнеза матерей детей анализируемых групп выявил факторы риска внутриутробного поражения сердечно-сосудистой системы.

Возраст матери — важный фактор, влияющий на благополучное течение беременности и формирование здоровья плода и новорожденного. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению возраста будущих матерей. В нашем исследовании возраст женщин находился в пределах от 18 до 44 лет. Наибольшее количество детей во всех группах рождены женщинами от 26 до 35 лет. Женщины старше 35 лет достоверно чаще встречались в группе детей с активной ЦМВИ ($42,9\% \pm 8,4$; $p_{1-2} = 0,029$, $p_{1-3} = 0,012$). Эти результаты подтверждают литературные данные о том, что инфицированность ЦМВ в человеческой популяции увеличивается с возрастом [13].

Отягощенный акушерский анамнез был зарегистрирован во всех трех группах сравнения. Наиболее часто встречались аборт, выкидыши, мертворождения, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода. Среди перечисленных состояний лидировали аборты, преобладая у женщин первой группы ($57,1\% \pm 8,4$), что явилось достоверным в сравнении с группой матерей неинфицированных детей ($p_{1-3} = 0,000$, $p_{2-3} = 0,003$).

Наличие сопутствующей соматической патологии у будущей матери также является фактором риска осложненного течения беременности и раз-

вития патологии у плода и новорожденного. Нами установлено, что у женщин из первой группы достоверно чаще встречались хронические заболевания МПС ($28,6\% \pm 7,6$; $p_{1-2} = 0,007$, $p_{1-3} = 0,004$). Это может быть связано с тропностью ЦМВ к эпителию МПС и являться источником хронической инфекции в организме матери. Реже встречалась патология сердечно-сосудистой системы, с достоверным преобладанием у матерей детей с активной ЦМВИ ($17,1\% \pm 6,4$; $p_{1-2} = 0,038$). Поражения эндокринной системы, органов ЖКТ, ЛОР-органов встречались во всех группах сравнения с равномерным распределением, без достоверного преобладания.

Осложненное течение беременности регистрировалось во всех группах сравнения. В I группе беременность протекала с угрозой прерывания в $31,4\% \pm 7,8$ случаев, что достоверно превышало показатели II ($12,9\% \pm 2,7$; $p_{1-2} = 0,015$) и III групп ($12,0\% \pm 4,6$; $p_{1-3} = 0,044$). Токсикоз чаще встречался в первой половине беременности и преобладал в группе матерей детей с активной ЦМВИ (I группа — $34,3\% \pm 8,0$; II группа — $13,5\% \pm 2,7$, $p_{1-2} = 0,007$; III группа — $10,0\% \pm 4,2$, $p_{1-3} = 0,013$). Во второй половине беременности токсикоз отмечался у $11,4\% \pm 5,4$ женщин I группы, что было достоверно больше, чем во II группе ($1,9\% \pm 1,1$; $p_{1-2} = 0,027$). В III группе токсикоз второй половины беременности зарегистрирован только у одной женщины ($2,0\% \pm 1,9$) с хронической эндокринной патологией. Дисфунк-

ция плаценты и нарушение маточно-плацентарного кровотока достоверно чаще встречались у женщин первой группы сравнения $71,4\% \pm 7,6$ ($p_{1,2}=0,000$; $p_{1,3}=0,013$) и $68,8\% \pm 7,8$ ($p_{1,2}=0,000$; $p_{1,3}=0,000$; $p_{2,3}=0,039$). Это может быть связано с воздействием ЦМВ на плаценту. Доказано, что при обострении или первично активной ЦМВИ во время беременности происходят выраженные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинках плаценты, вследствие чего ухудшаются ее функциональные особенности, что влечет за собой развитие плацентарной недостаточности, невынашивание беременности, процессы ретардации плода [14].

У $45,7\% \pm 8,4$ женщин I группы беременность протекала на фоне анемии, что достоверно чаще, чем в других группах сравнения (II группа — $12,9\% \pm 2,7$; III группа — $4,0\% \pm 2,8$; $p_{1,2}=0,000$, $p_{1,3}=0,000$). Наличие анемии может быть связано со способностью ЦМВ вызвать или усугубить анемию у женщин с хронической болезнью почек (которые преобладают в I группе), путем подавления способности клеток продуцировать ЕРО (эритропоэтин). Отеки на фоне беременности достоверно чаще встречались в I группе женщин — $22,9\% \pm 7,1$ ($p_{1,2}=0,045$; $p_{1,3}=0,006$), что также может быть связано с наличием хронической патологии МПС. Известно, что для цитомегаловирусной инфекции характерна клиническая «молчаливость», что затрудняет ее диагностику. Однако в ряде случаев на фоне беременности она может проявляться симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Согласно нашим данным, ОРВИ в первой половине беременности перенесли $34,3\% \pm 8,0$ женщин из

I группы сравнения — это достоверно выше показателей II и III групп (II — $3,9\% \pm 1,6$; III — $6,0\% \pm 3,4$; $p_{1,2}=0,000$; $p_{1,3}=0,002$). Во второй половине беременности ОРВИ отмечались у $11,4\% \pm 5,4$ матерей детей с активной инфекцией, что недостоверно превысило показатель у женщин II группы $9,0\% \pm 2,3$ ($p_{1,2}=0,906$). В III группе данный показатель не встречался. Острые респираторные вирусные инфекции могут вызвать инфицирование плода несколько раз в течение беременности. Необходимо помнить, что чем меньше срок гестации плода, тем опаснее вирусное воздействие, вследствие формирования более тяжелых патологических изменений. Конечно, наличие одного вирусного заболевания еще недостаточно для того, чтобы у ребенка произошло внутриутробное поражение сердечно-сосудистой системы, однако при условии дополнительных факторов (тяжести вирусного или бактериального заболевания, наличия генетической предрасположенности к неблагоприятным реакциям на пусковое воздействие данного фактора) воздействие ЦМВ может оказаться решающим [15].

При ретроспективном анализе медицинских карт детей с ВПС (форма 003 у), достоверных данных о серологическом обследовании на ЦМВИ во время беременности не обнаружено. Подавляющее число женщин не смогли предоставить информацию по этому вопросу. В медицинских выписках из роддома результаты обследования на ВИ у большинства женщин не указаны. Ввиду этого невозможно сделать вывод о наличии или отсутствии ЦМВИ у женщин во время беременности.

При сравнении структуры ВПС (табл. 2) выявлены статистически значимые различия в частоте

Таблица 2

Структура врожденных пороков сердца

Врожденные пороки сердца	Дети с активной ЦМВИ (n = 35), %	Дети, инфицированные ЦМВ (n = 155), %	Неинфицированные дети (n = 50), %
Изолированные пороки	8,6 (3) $\pm 4,7^{***}$	22,6 (35) $\pm 3,4^{***}$	52,0 (26) $\pm 7,1^{***}$
Комбинированные пороки	91,4 (32) $\pm 4,7^{***}$	77,4 (120) $\pm 3,4^{***}$	48,0 (24) $\pm 7,1^{***}$
Пороки развития сердечных камер и соединений	8,6 $\pm 5,9$	3,9 $\pm 1,6$	2,0 $\pm 2,0$
Дефект межжелудочковой перегородки	51,4 $\pm 8,4^{###}$	16,1 $\pm 2,9^{###}$	4,0 $\pm 2,8^{***}$
Дефект межпредсердной перегородки	62,9 $\pm 8,2$	65,8 $\pm 3,8^{***}$	92,0 $\pm 4,1^{***}$
Тетрада Фалло	11,4 $\pm 5,4$	12,3 $\pm 2,6$	4,0 $\pm 2,8$
Пороки развития легочного и трехстворчатого клапана	8,6 $\pm 5,9$	10,3 $\pm 2,4$	4,0 $\pm 2,8$
Пороки развития аортального и митрального клапанов	5,7 $\pm 3,9$	3,2 $\pm 1,4$	2,0 $\pm 2,0$
Открытый артериальный порок	62,9 $\pm 8,2$	49,0 $\pm 4,0$	46,0 $\pm 7,0$
Коарктация аорты	11,4 $\pm 5,4$	7,74 $\pm 3,4^{***}$	6,0 $\pm 3,4^{***}$
Стеноз легочной артерии	11,4 $\pm 5,4$	10,3 $\pm 2,4$	10,0 $\pm 4,2$

— достоверность различий между I и II группами сравнения, # — $p \leq 0,05$; ## — $p \leq 0,01$; ### — $p \leq 0,001$.
 $\wedge$ — достоверность различий между II и III группами сравнения, $\wedge$ — $p \leq 0,05$; $\wedge\wedge$ — $p \leq 0,01$. * — достоверность различий между I и III группами сравнения, * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

встречаемости дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), со значительным преобладанием в группе детей с активной ЦМВИ (I группа — $51,4 \pm 8,4\%$; $p_{1,2}=0,000$, $p_{1,3}=0,000$). Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) зарегистрирован более чем у половины пациентов во всех группах сравнения, со значительным преобладанием в третьей группе ($92,0 \pm 4,1\%$), что явилось статистически значимым для детей, не инфицированных ЦМВ ($p_{1,3}=0,002$, $p_{2,3}=0,000$). Среди обнаруженных ВПС во всех группах преобладали пороки бледного типа с артерио-венозным шунтом, что не противоречит данным современной литературы [16,17]. Критические ВПС достоверно чаще встречались в группе детей с активной ЦМВИ (в 22,9% случаев, тогда как в группе инфицированных ЦМВ детей — в 6,2%, в группе неинфицированных пациентов — в 4%, $p<0,01$). Крайние формы тетрады Фалло (3 ребенка), единый желудочек (1 больной), синдром гипоплазии левых отделов сердца (1 пациент), регистрировались только у детей 1-й группы.

У 14 детей I группы (40%) диагностирован внутриутробный миокардит цитомегаловирусной этиологии. Диагноз поставлен на основании клинического обследования с использованием стандартных инструментальных и лабораторных методов исследования. Цитомегаловирусная этиология процесса подтверждена обнаружением в крови IgM либо высокими титрами IgG к ЦМВ с нарастанием в 3–4 раза в динамике, а также — обнаружением ДНК вируса в крови. У пациентов с ВПС II и III групп миокардитов не выявлено.

Тяжесть течения врожденной патологии сердца на фоне активной ЦМВИ обусловлена более час-

тым развитием сердечной недостаточности (СН). Только у $10,0\% \pm 4,2$ детей из III группы сравнения не было признаков СН ($p_{1,2}=0,000$, $p_{1,3}=0,000$, $p_{2,3}=0,000$). Симптомы СН I стадии достоверно чаще регистрировались у детей, не инфицированных ЦМВ, — $42,0\% \pm 7,0$ ($p_{1,3}=0,000$, $p_{2,3}=0,000$). СН IIА стадии достоверно преобладала среди детей с ВПС, инфицированных ЦМВ, без признаков активной инфекции — $64,5\% \pm 3,8$ ($p_{1,2}=0,002$, $p_{2,3}=0,000$). В группе пациентов с активной ЦМВИ симптомы сердечной недостаточности IIВ стадии достоверно превышали показатели в других группах сравнения — $51,4\% \pm 8,4$ ($p_{1,2}=0,002$, $p_{1,3}=0,000$). СН III стадии преобладала у детей I группы и составила $14,4\% \pm 5,9$ (II группа — $5,2\% \pm 1,8$, III группа — $4,0\% \pm 2,8$; $p>0,05$). У всех детей с цитомегаловирусным миокардитом (14 пациентов из I группы) наблюдалась сердечная недостаточность IIВ стадии.

Учитывая, что ЦМВ инфицирует не только кардиомиоциты, но и эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты, гепатоциты, трофобласты и клетки головного мозга, способствуя развитию острофазового повреждения соответствующих органов [9], при подозрении на ЦМВИ необходим тщательный анализ экстракардиальных симптомов (табл. 3).

Выявлено, что у детей с активной ЦМВИ достоверно чаще встречались поражение ЦНС, пневмония, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия, затажная желтуха, гипотрофия II–III степени, геморрагический синдром. Среди патологии ЦНС, у детей во всех группах преобладали перинатальные гипоксически-ишемические поражения различной степени тяжести. Только у детей из

Таблица 3

Экстракардиальные симптомы и синдромы у детей с ВПС

Патология	Дети с активной ЦМВИ (n=35), %	Дети, инфицированные ЦМВ (n=155), %	Неинфицированные дети (n=50), %
Поражение ЦНС	85,7 (30) $\pm 5,9^{***}$	64,5 (100) $\pm 3,8^{\wedge\wedge}$	42,0 (21) $\pm 7,0^{***}$
Пневмония	14,3 (5) $\pm 5,9^*$	5,2 (8) $\pm 1,8$	0 [*]
Гепатоспленомегалия	65,7 (23) $\pm 8,0^{***}$	20,6 (32) $\pm 3,2^{***}$	4,0 (2) $\pm 2,8^{\wedge}$
Гипербилирубинемия, желтуха	31,4 (11) $\pm 7,8^{\wedge}$	18,7 (29) $\pm 3,1$	12,0 (6) $\pm 4,6^{\wedge}$
ЗВУР	34,3 (12) $\pm 8,0^{***}$	9,0 (14) $\pm 2,3^{***}$	4,0 (2) $\pm 2,8^{\wedge}$
Множественные ВПР	22,9 (8) $\pm 7,0^{**}$	6,5 (10) $\pm 2,0^{\#}$	4,0 (2) $\pm 2,8^*$
Гипотрофия II–III степени	17,1 (6) $\pm 6,4^{\wedge}$	7,1 (11) $\pm 2,1$	0 [*]
Анемия	14,3 (5) $\pm 5,9$	5,2 (8) $\pm 1,8$	4,0 (2) $\pm 2,8$
Морфофункциональная незрелость	8,6 (3) $\pm 4,7$	1,3 (2) $\pm 0,9$	0
Геморрагический синдром	8,6 (3) $\pm 4,7^{\#}$	0,6 (1) $\pm 0,6^{\#}$	0

— достоверность различий между I и II группами сравнения, # — $p\leq 0,05$; ## — $p\leq 0,01$; ### — $p\leq 0,001$. ^ — достоверность различий между II и III группами сравнения, ^ — $p\leq 0,05$; ^^ — $p\leq 0,01$. * — достоверность различий между I и III группами сравнения, * — $p\leq 0,05$; ** — $p\leq 0,01$; *** — $p\leq 0,001$.

I группы сравнения обнаружены изменения, обусловленные тропностью и цитодеструктивным действием ЦМВ на клетки нервной системы: кальцификаты и кисты в головном мозге — 25,7% (9 детей) $\pm 7,4$; венрикуломегалия — 14,2% $\pm 5,9$. Врожденные и постнатальные пневмонии также достоверно чаще встречались у детей с активной цитомегалией (14,3% $\pm 5,9$, $p_{1,3} = 0,022$) в сравнении с детьми, не инфицированными ЦМВ. Гепатоспленомегалия, достоверно преобладая у детей I группы сравнения (65,7% $\pm 8,0$), чаще выявлялась при рождении (54,2% $\pm 8,4$), тогда как во II и III группах этот симптом регистрировался с 7–10-го дня жизни. Это связано с различным патогенезом формирования данного симптома. Наличие гепатоспленомегалии при рождении может быть связано с течением внутриутробного инфекционного процесса, тогда как формирование данного симптома к 7–10-му дню жизни может быть обусловлено наличием сердечной недостаточности на фоне ВПС. Причиной преобладания в I группе детей с гипотрофией, ЗВУР, признаками морфофункциональной незрелости также может быть длительное патогенное влияние инфекционного агента во внутриутробном периоде.

Лечение по поводу активной ЦМВИ перед оперативным вмешательством получили 71,4% $\pm 7,6$ детей из I группы сравнения, остальные 28,6% $\pm 7,6$ прооперированы экстренно по жизненным показаниям без предварительной противовирусной терапии. Для лечения активных форм ЦМВИ у 80% $\pm 6,8$ использовался специфический иммуноглобулин с повышенным содержанием антител против ЦМВ — цитотект. Остальные дети получали иммуноглобулин человека нормальный: 11,4% $\pm 5,4$ — октагам, 8,6% $\pm 4,7$ — гамунакс. Интерферон альфа-2b (виферон) применялся в комплексной терапии с иммуноглобулинами у 100% пролеченных детей.

Несмотря на то, что в литературных источниках есть данные о неблагоприятном течении постоперационного периода и высоком проценте кардиохирургических осложнений у детей с ВПС на фоне ЦМВИ, нами достоверных различий в группах сравнения не выявлено. Это может быть связано с остороженностью кардиохирургов в отношении активных форм ЦМВИ и охватом большого процента детей из I группы сравнения (71,4% $\pm 7,6$) специфической терапией в предоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, на современном этапе проблемы ВПС и ЦМВИ остаются чрезвычайно актуальными в патологии детей раннего возраста, вследствие широкого распространения, сложности диагностики, тяжести течения и высокого риска инвалидизации.

ЦМВ, обладая прямым тератогенным действием, может сам спровоцировать развитие ВПС. Кроме того, способность вируса оказывать кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием внутриутробного миокардита, выявленное у 40% детей из I группы, утяжеляло течение заболевания.

Факторами риска реализации врожденной ЦМВИ при активных формах заболевания у женщин во время беременности, являются: возраст матери старше 35 лет, отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши), сопутствующая хроническая соматическая патология (заболевания МПС, ССС), осложнения беременности (угроза прерывания, токсикоз, дисфункция плаценты, нарушение МПК, анемия, отеки).

Для ВПС на фоне активных форм ЦМВИ характерна более высокая частота комбинированных пороков и развитие критических состояний.

Анализ экстракардиальных симптомов показал, что у пациентов с активной ЦМВИ значительно чаще определялись признаки, характерные для врожденных инфекций: специфические поражения ЦНС, врожденные и ранние неонатальные пневмонии, гепатоспленомегалия, ЗВУР, гипотрофия 2–3 степени, анемия; что позволяет предположить внутриутробный характер поражения.

Проведение специфической терапии активных форм ЦМВИ у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции ВПС позволяет снизить вероятность развития постоперационных осложнений.

Основное направление профилактики ЦМВИ и формирования врожденной патологии сердечно-сосудистой системы — устранение управляемых факторов риска, которое включает в себя обязательный серологический скрининг в прегравидарном периоде; динамическое иммунологическое обследование и наблюдение в течение беременности; выявление и своевременная терапия осложнений — анемии, хронической плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности; профилактику и лечение острой вирусной инфекции, компенсацию хронических заболеваний будущей матери. Не менее актуально и ретроспективное обследование на ЦМВИ женщин, родивших детей с ВПС и имеющих в анамнезе выкидыши или мертворождения, результаты которого необходимо учитывать при планировании следующей беременности и снижении риска ВПС для будущего ребенка.

Литература

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. — М., 2004. — 221 с.
2. Бокерия, Л.А. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в

неонатальном периоде. / Л.А. Бокерия, М.Р. Туманян, О.В. Филаретова, А.Г. Андерсон, И.И. Трунина, А.В. Харькин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — Т. 56, № 6. — С. 21–29.

3. Мутафьян, О.А. Врожденные пороки сердца у детей / О.А. Мутафьян. — М., 2002. — 330 с.

4. Потеряева, О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О.Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири. — 2010. — № 5. — С. 7–17.

5. Школьников, М.А. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации / М.А. Школьников, Е.А. Бокерия, Е.А. Дегтярева, В.Н. Ильин, А.С. Шарыкин. — М., 2012. — 33 с.

6. Гречанина, Е.Я. Внутритробные инфекции и врожденные пороки развития / Е.Я. Гречанина, И.А. Ждан // Международный медицинский журнал. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 93–95.

7. Кочкина, С. С. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 4–10.

8. Лобзин, Ю. В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю. В. Лобзин, В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, И.Г. Техова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.

9. Букринская, А.Г., Жданов, В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. — М.: Медицина, 1991. — 256 с.

10. Бениова, С. Н. Клинико-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у новорожденных с внутритробной инфекцией / С. Н. Бениова, С. Ю. Фиголь, О. А. Корнилова // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 2. — С. 181–188.

11. Мазанкова, Л.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей / Л.Н. Мазанкова, И.Н. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 5. — С. 8–12.

12. Гусева, Л. Н. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения / Л.Н. Гусева, Л.А. Рогова, Н.Ю. Егорова, Т.Б. Балашова // Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 57–61.

13. Джумагазиев А. А. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста / А.А. Джумагазиев, Э.И. Джальмухамедова, Д.В. Райский // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 1. — С. 8–23.

14. Буранова, Ф. Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 9–16.

15. Медведева, С. В. Анализ факторов риска врожденных пороков сердца у детей и подростков Амурской области / С.В. Медведева, Т.В. Заболотских, Н.Б. Данилова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 1. — С. 26.

16. Косенкова, Е. Г. Критерии внутритробного инфицирования новорожденного / Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко // Охрана материнства и детства. — 2014. — № 1 (23). — С. 35–40.

17. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up.

//J. Matern. Fetal Neonatal. Med. -2010-№3. -С.45–48. DOI: 10.3109/14767058.2010.506753

References

1. Belozherov Yu.M. Detskaya kardiologiya. — М, 2004. P.221.

2. Bokeriya L.A., Tumanyan M.R., Filaretova O.V., Anderson A.G., Trunina I.I., Har'kin A.V. Nekhirurgicheskie faktory riska neblagopriyatnogo iskhoda kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv v neonatal'nom periode. — Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;56(6):21–29.

3. Muta'f'yan O.A. Vrozhdennye poroki serdca u detej. — М., 2002. P. 330 .

4. Poteryaeva O.N. Matriksnye metalloproteinazy: stroenie, regulyaciya, rol' v razvitii patologicheskikh sostoyanij (obzor literatury). — Medicina i obrazovanie v Sibiri. 2010;5:7–17.

5. Shkol'nikova M.A., Bokeriya E.L., Degtyareva E.A., Il'in V.N., Sharykin A.S. Neonatal'nyj skринing s cel'yu rannego vyavleniya kriticheskikh vrozhdennykh porokov serdca. — Metodicheskie rekomendacii. — М, 2012. P. 33.

6. Grechanina E. Ya., Zhdan I. A. Vnutritrobnnye infekcii i vrozhdennye poroki razvitiya. — Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2002;8(4):93-95.

7. Kochkina S. S., Sitnikova E. P. Klinicheskie «maski» vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii u detej. — Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2013;6(1):4-10.

8. Lobzin Yu. V., V.V. Vasiliev, N.V. Skripchenko, V.V. Ivanova, I.V. Babachenko, I.G. Tekhov. Actual aspects of congenital infections in Russia // Journal of Infectology. — 2014. — V. 2. — № 2. — p. 14-24

9. Bukrinskaya, A.G., Zhdanov, V.M. Molekulyarnye osnovy patogennosti virusov. — М.: Медицина, 1991. P.256.

10. Beniova S.N., Figol' S.Yu., Kornilova O.A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti vrozhdyonnykh porokov serdca u novorozhdyonnykh s vnutritrobnnoj infekciej. — Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017;98(2):181-188.

11. Mazankova L.N., Zaharova I.N. Infekcionnye aspekty somaticheskoy patologii u detej. — Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2010;55(5):8–12.

12. Guseva L.N., Rogova L.A., Egorova N.Yu., Balashova T.B. Citomegalovirusnaya infekciya (CMVI): klassifikaciya i varianty techeniya. — Detskie infekcii. 2003;1:S.57-61

13. Dzhumagaziev A.A., Dzhalmuhamedova E.I., Rajskij D.V. Citomegalovirusnaya infekciya: vliyanie na zdorov'e detej rannego vozrasta. — Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2014;9(1):S. 8-23.

14. Buranova F. B. Aktual'nye aspekty ehtologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya placental'noy nedostatochnosti u beremennykh posle ehkstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. — Akusherstvo i ginekologiya. 2011;6: 9-16.

15. Medvedeva S.V., Zabolotских T.V., Danilova N.B. Analiz faktorov riska vrozhdennykh porokov serdca u detej i podrostkov Amurskoj oblasti. — Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015;1:26.

16. Kosenkova E. G., Lysenko I. M. Kriterii vnutritrobnogo inficirovaniya novorozhdenno. — Ohrana materinstva i detstva. 2014;1(23):35-40.

17. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. //J. Matern. Fetal Neonatal. Med. -2010-№3. -С.45–48. DOI: 10.3109/14767058.2010.506753

Авторский коллектив:

Кашуба Эдуард Алексеевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3452)50-83-02, e-mail: kashuba.ed@mail.com

Чехова Юлия Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета; тел.: + 7-952-347-69-31, e-mail: doctor-ch@bk.ru

Горбатилов Кирилл Викторович — заведующий отделением кардиохирургии № 2 Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени, д.м.н., профессор, главный внештатный кардиохирург Департамента здравоохранения Тюменской области; тел.: 8(3452)28-77-46, e-mail: gorbatikovj@mail.ru

Дроздова Татьяна Георгиевна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3452)50-83-02, e-mail: infect-tgma@mail.ru

Тотолин Илья Сергеевич — врач высшей категории, сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени; тел.: 8(3452)28-77-46, e-mail: totolin_83@mail.ru.

Антонова Мария Владимировна — аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета; тел.: + 7-904-495-03-41, e-mail: antonovamariav@mail.ru

Савинова Елена Юрьевна — студентка пятого курса педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета; тел.: + 7-929-264-00-47, e-mail: savinova-1995@mail.ru

IN SILICO СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ CRISPR-СИСТЕМ ШТАММОВ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*, ВЫЗЫВАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА

Н.П. Перетолчина^{1,2}, Ю.П. Джигоев¹, А.Ю. Борисенко¹, Л.А. Степаненко¹, Е.А. Воскресенская³, В.Т. Климов², О.Н. Рева⁴, В.И. Злобин¹

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

²Иркутский научно-исследовательский противочумный институт, Иркутск, Россия

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁴Центр биоинформатики и вычислительной биологии, Университет Претории, Претория, Южно-Африканская Республика

In silico comparative analysis of crispr-cas system structures of *Yersinia pseudotuberculosis* causing different clinical manifestations of pseudotuberculosis

N.P. Peretolchina^{1,2}, Yu.P. Dzhiyoev¹, A.Yu. Borisenko¹, L.A. Stepanenko¹, E.A. Voskresenskaya³, V.T. Klimov², O.N. Reva⁴, V.I. Zlobin¹

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²Irkutsk Research Antiplague Institute, Irkutsk, Russia

³Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

⁴Center for Bioinformatics and Computational Biology, Department of Biochemistry, University of Pretoria, Pretoria, South Africa

Резюме

Цель: сравнить CRISPR-системы двух штаммов, выделенных на различных территориях от пациентов с разными клиническими проявлениями псевдотуберкулеза, и определить специфические различия в спейсерном составе и в структуре cas-белков.

Материалы и методы: проанализированы полногеномные последовательности штаммов *Y. pseudotuberculosis* IP329353 (NC_006155) и IP31758 (NC_009708) различного географического происхождения, выделенные от больных с псевдотуберкулезом с симптомами гастроэнтерита и системными проявлениями инфекции соответственно. Поиск, идентификация и анализ CRISPR систем выполнены с использованием онлайн-приложений CRISPROne, CRISPRDetect и CRISPRTarget.

Результаты: в геноме исследуемых штаммов обнаружены CRISPR-Cas системы, включающие один набор cas-генов и несколько CRISPR-локусов, значительно удаленных друг от друга. В геноме штамма *Y. pseudotuberculosis* IP329353 присутствует три локуса: YP1, находящийся в непосредственной близости от cas-генов, YP2 и YP3. CRISPR-Cas система *Y. pseudotuberculosis* IP31758 представлена только двумя кассетами: YP1 и YP3. CRISPR системы исследуемых штаммов не имеют одинаковых спейсеров.

Заключение: CRISPR-Cas системы исследованных штаммов отличаются количеством CRISPR-локусов, их спейсерным составом и структурой cas-белков. Полученные результаты определяют перспективу использования CRISPR-локусов в качестве специфических молекулярных маркеров штаммов при изучении внутривидового разнообразия и эволюции *Y. pseudotuberculosis*.

Ключевые слова: CRISPR-Cas система, *Y. pseudotuberculosis*, псевдотуберкулез.

Abstract

The aim of this research was to analyze and compare CRISPR loci and cas-proteins of *Yersinia pseudotuberculosis* strains isolated in different territories from patients with various clinical manifestations of pseudotuberculosis.

Materials and Methods. Complete genomes of *Y. pseudotuberculosis* IP329353 (NC_006155) and IP31758 (NC_009708) were obtained from NCBI Nucleotide Database. Strains were isolated from patients with gastroenteritis and systemic infection respectively. Search, identification, and analysis of CRISPR systems were carried out by online-tools CRISPROne, CRISPRDetect, and CRISPRTarget.

Results. Analyzed strains have CRISPR-Cas systems that include one set of cas-genes and arrays situated at the long distances from each other. We defined three CRISPR arrays in *Y. pseudotuberculosis* IP329353: array YP1 located near cas-genes, arrays YP2 and YP3. CRISPR-Cas system of *Y. pseudotuberculosis* IP31758 includes two arrays – YP1 and YP3. CRISPR systems do not share similar spacers.

Conclusion. CRISPR systems of the analyzed strains differ in CRISPR loci and cas-protein structures that can be used as specific molecular marks of analyzed strains during the study of intra-species variability and evolution of *Y. pseudotuberculosis*.

Key words: CRISPR-Cas system, *Y. pseudotuberculosis*, pseudotuberculosis.

Введение

CRISPR-Cas система (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR-associated proteins, короткие регулярно расположенные палиндромные повторы/CRISPR-ассоциированные белки) является специфическим адаптивным иммунитетом бактерий, действие которого направлено против мобильных генетических элементов (МГЭ). CRISPR-система состоит из CRISPR-локусов и cas-генов. CRISPR-локусы представлены набором коротких палиндромных повторов (21-47 пн), разделенных штамм-специфичными спейсерными последовательностями (спейсеры). Данные последовательности комплементарны участкам нуклеиновых кислот фагов и плазмид, с которыми спейсеры способны взаимодействовать и индуцировать разрушение генетического материала МГЭ (рис. 1).

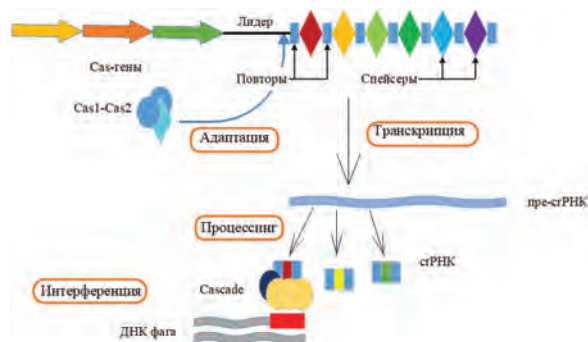


Рис. 1. Структура и принцип функционирования CRISPR-Cas системы первого класса. Во время первичной инфекции бактериофага CRISPR-система с помощью белков cas1 и cas2 вырезает и вставляет небольшой фрагмент ДНК бактериофага в начало CRISPR-кассеты бактерии со стороны лидерной последовательности. При вторичном инфицировании бактерии бактериофагом, содержащим интегрированный фрагмент ДНК, запускается транскрипция CRISPR-локуса и синтезируется молекула пре-crRNA, состоящая из всех спейсерных последовательностей и повторов. В процессе созревания пре-crRNA разрезается на фрагменты, включающие в себя одну спейсерную последовательность и фланкирующие её повторы. Зрелая crRNA связывается с комплексом белков, образуя Cascade, эффекторный CRISPR-ассоциированный комплекс противовирусной защиты. Образованная структура узнаёт протоспейсерную последовательность в геноме бактериофага и активирует нуклеазы, которые разрушают молекулу ДНК бактериофага [11]

При этом cas-гены, расположенные в непосредственной близости от кассеты, необходимы для синтеза белков, участвующих в трёх этапах «иммунного ответа» бактерий: адаптации, транскрипции и процессинге CRISPR РНК (crRNA) и интерференции (см. рис. 1) [19]. По структуре и

количеству cas-белков, участвующих в узнавании и интерференции чужеродной нуклеиновой кислоты, все CRISPR-системы поделены на 2 класса: системы первого класса образуют комплекс, состоящий из нескольких белков, а системы второго класса используют один белок для узнавания и разрушения нуклеиновой кислоты МГЭ [12].

Представители рода *Yersinia* часто используется исследователями в качестве объекта для изучения меж- и внутривидовой эволюции, так как включают большое число разнообразных патогенных и непатогенных видов: возбудителя особо опасной инфекции — чумы, *Yersinia pestis*, возбудителя псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica*, и ряда непатогенных видов иерсиний. Полидетерминантная природа патогенных свойств *Y. pseudotuberculosis* обуславливает многообразие клинических форм инфекции. Известно, что штаммы, циркулирующие на территориях Дальнего Востока, более патогенны, чем европейские штаммы, и вызывают генерализованную форму псевдотуберкулеза, дальневосточную скарлатиноподобную лихорадку (ДСЛ) [1, 9, 10]. В своих предыдущих публикациях Koskela et al., (2015) и Seecharran et al. (2017) охарактеризовали CRISPR-локусы *Y. pseudotuberculosis* и предположили возможные механизмы приобретения CRISPR/Cas системы и её роль в эволюции бактерии [13, 18].

Цель исследования — сравнение CRISPR-систем двух штаммов, выделенных на различных территориях от пациентов с разными клиническими проявлениями псевдотуберкулеза, и определение специфических различий в спейсерном составе и в структуре cas-белков.

Материалы и методы

Изучены полногеномные последовательности штаммов *Y. pseudotuberculosis* IP329353 и IP31758 из базы данных NCBI Nucleotide (NC_006155 и NC_009708 соответственно). Штамм IP329353 выделен от больного псевдотуберкулезом с симптомами гастроэнтерита, штамм IP31758 — на Дальнем Востоке РФ от больного ДСЛ.

Для идентификации CRISPR-локусов и cas-генов использованы онлайн-приложения CRISPROne: <http://omics.informatics.indiana.edu/CRISPRone> и CRISPRDetect: http://brownlabtools.otago.ac.nz/CRISPRDetect/predict_crpr_array.html [7, 20]. Частота встречаемости спейсерных последовательностей в CRISPR-системах штаммов *Y. Pseudotuberculosis*, депонированных в базе данных GenBank и RefSeq, описана посредством алгоритма локального выравнивания и поиска BLAST. Скрининг

фагов и плазмид через спейсерные структуры проводился при помощи онлайн-приложения CRISPRTarget: http://bioanalysis.otago.ac.nz/CRISPRTarget/crispr_analysis.html [6]. Используются следующие критерии для отбора протоспейсерных последовательностей: совпадение нуклеотидов между спейсером и протоспейсером не менее 90% и наличие PAM "GG" со стороны 3'-конца (3'-end PAM-GG-IF, protospacer adjacent motif, мотив, прилежащий к протоспейсеру). Определение профаговых последовательностей в геномах бактерий проводилось через онлайн-приложение PHASTER: <http://phaster.ca> [4].

Результаты и обсуждение

Установлено, что CRISPR-система иерсиний включает в себя от одного до трёх локусов и комплекс *cas*-генов (CRISPR-система первого класса, тип IF) (рис. 2) [3, 15].

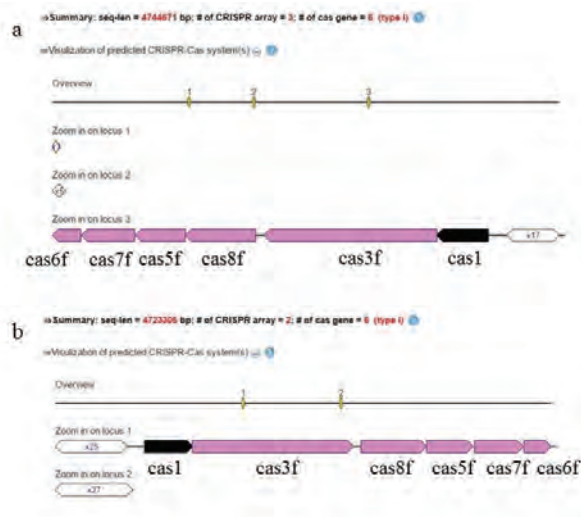


Рис. 2. Структура CRISPR-Cas системы *Y. Pseudotuberculosis*: а) штамм IP32953 и б) штамм IP31758. Белок *cas3f* представлен двумя белками: хеликазой *cas3* и эндонуклеазой *cas2*. Белки *cas1* и *cas2* участвуют в вырезании небольшого фрагмента (протоспейсера) из генетического материала МГЭ и интегрируют его в CRISPR-кассету. Комплекс Cascade *Y. pseudotuberculosis* образован белками *cas8f*, *cas5f*, *cas6f* и шестью мономерами белка *cas7f*. Cascade узнает чужеродную ДНК и, при наличии мотива, прилежащего к протоспейсеру (PAM, protospacer adjacent motif), и совпадении первых восьми нуклеотидов, активирует белок *cas3f*, который разрезает и запускает деградацию чужеродной нуклеиновой кислоты [5, 14, 15]

CRISPR-системы представлены шестью *cas*-генами и кассетами, количество которых различно: штамм IP32953 имеет три локуса (YP1, YP2 и YP3), а штамм IP31758 — два (YP1 и YP3) (см. рис. 2). Следует отметить, что кассеты расположены в геноме не последовательно и разбросаны по хромосоме, но при этом имеют четкую локализацию между генами: локус YP1 расположен между генами, ответственными за синтез альдо- и кеторедуктазы и образование ионного канала; локус YP2 локализован между генами, отвечающими за метаболизм аминокислот; локус YP3 — между генами транспортного белка и экзонуклеазой. Количество повторов и спейсеров в локусах различно, не было обнаружено гомологичных спейсерных последовательностей в локусах данных штаммов. Последовательности повторов, наоборот, полностью идентичны, несмотря на встречаемость замен в повторах в конце кассеты (рис. 3).



Рис. 3. Консенсусная последовательность повторов штаммов *Y. pseudotuberculosis* IP32953 и IP31758. Размер букв обратно пропорционален частоте замены нуклеотида

Pougach et al. в 2010 показали, что транскрипция кассет начинается с лидерной последовательности, поэтому все CRISPR фрагменты ориентированы со стороны лидерной последовательности [17, 19].

CRISPR-Cas система *Y. pseudotuberculosis* IP32953

В геноме штамма *Y. pseudotuberculosis* IP32953 обнаружено три локуса, удаленных друг от друга. Локус YP1 (2965418-2964428) расположен в непосредственной близости от *cas*-генов и состоит из 17 повторов, разделенных 16 спейсерами; локусы YP2 (1284328 — 1284476) и YP3 (1891010 — 1891277) небольшие по длине и включают в себя 2 и 4 спейсера соответственно. Спейсерные последовательности данного штамма обнаружены в локусах CRISPR-систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, находящихся в коллекции Парижского института Пастера (рис. 4A, 4B) [13].

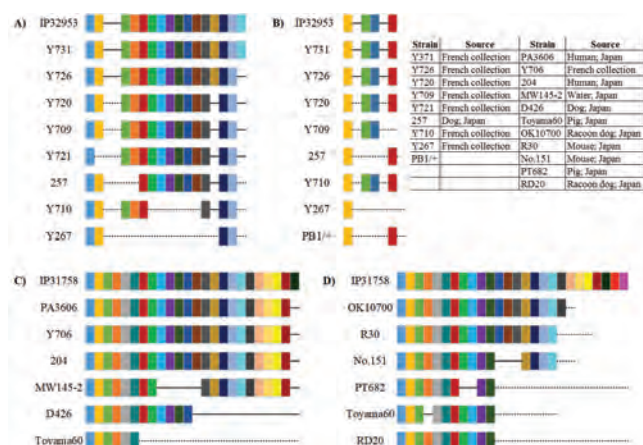


Рис. 4. Встречаемость спейсеров исследуемых CRISPR-систем в геномах *Y. pseudotuberculosis*, доступных в базе данных NCBI Nucleotide: А) CRISPR-локус YP1; В) CRISPR-локус YP3 *Y. pseudotuberculosis* IP32953; С) CRISPR-локус YP1; Д) CRISPR-локус YP3 *Y. pseudotuberculosis* IP31758

Скрининг гомологичных последовательностей в геномах бактериофагов и плазмид показал соответствия 8 спейсеров с бактериальными и плазмидными последовательностями (табл. 1).

Как правило, в месте локализации протоспейсера в геноме бактерии обнаружен профаг.

CRISPR-Cas система Y. pseudotuberculosis IP31758

В геноме штамма *Y. pseudotuberculosis* IP31758 обнаружено только 2 локуса: YP1 и YP3. Локус YP1 (1786721 – 1788193) также локализован в непосредственной близости от *cas*-генов, локус YP3 (2726751 – 2728338) удален от них. Локус YP2 идентифицирован программными методами. Но спейсеров в локусах представлено больше: 24 спейсера в локусе YP1 и 26 в локусе YP3. Использование алгоритма сравнения BLASTn позволило выявить гомологичные спейсерные последовательности в CRISPR-системах штаммах, циркулирующих пре-

Таблица 1

Соответствующие протоспейсерные последовательности спейсерам CRISPR-Cas-системы *Y. pseudotuberculosis* IP32953

Спейсер	PAM-3'	Протоспейсер	Бактериофаг	Совпадение
YP1-1	GG	CP009780 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PB1/+	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	1,00
YP1-4		CP009801 <i>Yersinia intermedia</i> Y228	NC_016158, <i>Escherichia</i> phage HK639 (intact)	1,00
		CP007448 <i>Yersinia enterocolitica</i> LC20	NC_022749, <i>Shigella</i> phage SfIV (intact)	1,00
		CP009364 <i>Yersinia frederiksenii</i> Y225	NC_019927, <i>Cronobacter</i> phage ENT47670 (intact)	0,97
		CP009997 <i>Yersinia kristensenii</i> Y231	NC_019927, <i>Cronobacter</i> phage ENT47670 (intact)	0,97
YP1-15	GG	CP009792 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> YPIII	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (questionable)	0,97
		CP007230 <i>Yersinia similis</i> strain 228	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (questionable)	0,97
YP1-16		CP009792 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> YPIII	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (questionable)	0,97
		CP007230 <i>Yersinia similis</i> strain 228	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (incomplete)	0,97
YP2-1	GG	NC_009705 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> IP31758 plasmid_153kb		0,91
YP2-2	GG	NZ_CP028488 <i>Yersinia massiliensis</i> strain GTA plasmid unnamed1		0,97
YP3-1	GG	CP013913.1 <i>Serratia fonticola</i> strain GS2	NC_019501, <i>Enterobacteria</i> phage IME10 (intact)	0,94
	GG	CP011602.1 <i>Kluyvera intermedia</i> strain CAV1151	NC_011976, <i>Salmonella</i> phage epsilon34 (intact)	0,91
YP3-4	GG	CP007230 <i>Yersinia similis</i> strain 228	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (incomplete)	0,97

PAM-3' – protospacer adjacent motif, мотив, прилежащий к протоспейсеру. CRISPR-Cas система типа IF узнает мотив 'GG'.

имущественно на территориях Дальнего Востока (Япония) (рис. 4C, 4D). В результате скрининга протоспейсеров в геномах бактериофагов и плазмид обнаружено девять соответствий спейсеров с бактериальными и фаговыми последовательностями. Протоспейсеров в плазмидах не обнаружено (табл. 2).

В данной работе проанализированы два штамма *Y. pseudotuberculosis*, принципиально различающиеся между собой. *Y. pseudotuberculosis* IP32953 был выделен на территории Франции, штамм

IP31758 — на территории Дальнего Востока России. Оба штамма выделены от больных, но клинические проявления псевдотуберкулеза отличаются по тяжести: штамм IP32953 вызывает типичную картину псевдотуберкулеза с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта; штамм IP31758 является возбудителем ДСЛ [9].

Koskela et al. (2015) и Seecharran et al. (2017) охарактеризовали структуру и механизм эволюции CRISPR-систем иерсиний и выдвинули гипотезу о вертикальном переносе систем, в пользу кото-

Таблица 2

Соответствующие протоспейсерные последовательности спейсерам CRISPR-Cas-системы *Y. pseudotuberculosis* IP31758

Спейсер	РАМ-3'	Протоспейсер	Бактериофаг	Совпадение
YP1-12		CP010067 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> str. PA3606		0,97
YP1-14	GG	CP009786 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> strain 1	NC_003444, <i>Enterobacteria</i> phage SfV (intact)	1,00
	GG	CP009792 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> YPIII	NC_021857, <i>Shigella</i> phage SfII (intact)	1,00
YP1-20	GG	CP009712 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> IP32953	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	0,97
YP3-2		CP009997 <i>Yersinia kristensenii</i> Y231	NC_019927, <i>Cronobacter</i> phage ENT47670 (intact)	0,94
YP3-4	GG	CP010067 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PA3606	NC_028699, <i>Salmonella</i> phage SEN34 (intact)	1,00
	GG	CP008943 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ATCC6904	NC_028699, <i>Salmonella</i> phage SEN34 (intact)	0,94
YP3-5		CP010067 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PA3606	NC_028699, <i>Salmonella</i> phage SEN34 (intact)	1,00
		CP010067 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PA3606	NC_019932, <i>Erwinia</i> phage ENT90 (intact)	0,94
		CP009780 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PB1/ +	NC_009542, <i>Aeromonas</i> phage phiO18P (intact)	0,97
	GG	CP009757 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> MD67	NC_005886, <i>Burkholderia</i> phage BcepB1A (questionable)	0,97
		CP009757 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> MD67	NC_009542, <i>Aeromonas</i> phage phiO18P (intact)	0,97
YP3-10		CP009846 <i>Yersinia enterocolitica</i> 8081	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	1,00
		CP009780 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PB1/ +	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	1,00
		CP009781 <i>Yersinia aldovae</i> 670-83	NC_009542, <i>Aeromonas</i> phage phiO18P (intact)	1,00
YP3-17	GG	CP007230 <i>Yersinia similis</i> strain 228	NC_016160, <i>Escherichia</i> phage HK75 (intact)	1,00
YP3-20	GG	CP009780 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> PB1/ +	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	1,00
	GG	CP009781 <i>Yersinia aldovae</i> 670-83	NC_009542, <i>Aeromonas</i> phage phiO18P (intact)	1,00
	GG	CP007448 <i>Yersinia enterocolitica</i> LC20	NC_022747, <i>Vibrio</i> phage VPUSM 8 (intact)	1,00

рой также свидетельствует отсутствие гомологичных спейсеров в CRISPR-Cas системах изученных штаммов [13, 18]. Кроме того, спейсерные последовательности штамма IP31758 специфичны преимущественно для CRISPR-Cas систем штаммов, выделенных на других территориях Дальнего Востока (Япония) (см. рис. 4), что согласуется с данными о различиях генетических детерминант вирулентности штаммов, распространенных в этом и других регионах мира [10]. Данные различия в составе локусов иерсиний могут быть использованы для идентификации и типирования штаммов.

Основная роль CRISPR-Cas систем — защита бактерий от внедрения чужеродных МГЭ. Поэтому 72 спейсера исследованных систем проанализированы с целью определения оригинальных протоспейсерных последовательностей. В результате выявлено всего 8 и 9 совпадений протоспейсер-спейсер систем штаммов *Y. pseudotuberculosis* IP32953 и *Y. pseudotuberculosis* IP31758 соответственно. Невозможность идентификации большинства спейсеров может быть объяснена:

- отсутствием секвенированных последовательностей в базе данных NCBI Nucleotide;

- частыми точечными мутациями в протоспейсерных последовательностях бактериофагов, которые позволяют им избежать узнавание фрагмента ДНК активным комплексом [8].

Однако отмечено, что спейсеры наиболее часто отбираются CRISPR-системой из консервативных частей фагов, например фрагменты гена, кодирующего структурный белок хвоста бактериофага. В результате при скрининге протоспейсеров в геномах бактериофагов встречаются совпадения не только с оригинальным бактериофагом, но и с другими вирусами, имеющими эту же последовательность ДНК. Данный факт, безусловно, затрудняет определение источника спейсера.

Большая часть протоспейсеров обнаружена в бактериальных геномах. Данные участки генома бактерий, как правило, соответствуют геномам профагов. Как известно, лизогенные бактериофаги способны спонтанно активироваться и образовывать новые вирусные частицы, способные к инфицированию бактерий [2]. Это приводит к тому, что часть бактериальных клеток может приобрести устойчивость к заражению лизогенными бактериофагами.

Плазмидные последовательности также могут быть источником спейсеров CRISPR-систем. В частности, локус YP2 штамма *Y. pseudotuberculosis* IP32953 состоит из двух спейсеров, один из которых на 91% совпадает с фрагментом плазмиды pVM82 *Y. pseudotuberculosis* IP31758. Данная плазида кодирует несколько факторов патогенности, участвующих в развитии инфекционного процесса [9, 16]. Возможной причиной приобретения дан-

ного спейсера является наличие в геноме плазмиды гена интегразы бактериофага, который является свидетелем предшествующих явлений горизонтального переноса в плазмидной последовательности. Таким образом, можно предположить, что приобретение спейсера к данной плазмиде может являться точкой расхождения штаммов иерсиний.

Недавнее открытие CRISPR-систем у бактерий привело к развитию многих практических направлений в бактериологии и медицине: определение устойчивости бактерий к бактериофагам, типирование штаммов, редактирование геномов и т.д. Более подробное изучение систем позволит использовать принципы их функционирования более эффективно.

Результаты проведенного исследования являются основой для использования CRISPR-типирования при мониторинге циркулирующих штаммов на отдельных территориях и выявления возможной связи структурно-функциональных характеристик сайтов CRISPR-Cas систем с клиническими проявлениями иерсиниозов.

Литература

1. Сомова, А. М. Дальневосточная scarлатиноподобная лихорадка: формирование представлений о патоморфогенезе «новой» болезни / А. М. Сомова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2017. — № 3 (70).
2. Каттер, Э. Бактериофаги. Биология и практическое применение / Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. — 2012.
3. Перетолчина Н. П. Биоинформационный анализ CRISPR/Cas системы штамма *Yersinia pseudotuberculosis* IP32953 / Н. П. Перетолчина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2016. — Т. 1. — № 5 (111).
4. Arndt, D., Grant, J. R., Marcu, A., Sajed, T., Pon, A., Liang, Y., & Wishart, D. S. (2016). PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. *Nucleic acids research*, 44(W1), W16-W21.
5. Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular cell*, 54(2), 234-244.
6. Biswas, A., Gagnon, J. N., Brouns, S. J., Fineran, P. C., & Brown, C. M. (2013). CRISPRTarget: bioinformatic prediction and analysis of crRNA targets. *RNA biology*, 10(5), 817-827.
7. Biswas, A., Staals, R. H., Morales, S. E., Fineran, P. C., & Brown, C. M. (2016). CRISPRDetect: a flexible algorithm to define CRISPR arrays. *BMC genomics*, 17(1), 356.
8. Datsenko, K. A., Pougach, K., Tikhonov, A., Wanner, B. L., Severinov, K., & Semenova, E. (2012). Molecular memory of prior infections activates the CRISPR/Cas adaptive bacterial immunity system. *Nature communications*, 3, 945.
9. Eppinger, M., Rosovitz, M. J., Fricke, W. F., Rasko, D. A., Kokorina, G., Fayolle, C., & Ravel, J. (2007). The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. *PLoS Genet*, 3(8), e142.
10. Fukushima H, Matsuda Y, Seki R, Tsubokura M, Takeda N, Shubin F.N., Paik IK, Zheng XB. (2001). Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-

pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(10), 3541-3547.

11. Hille, F., Richter, H., Wong, S. P., Bratovič, M., Ressel, S., & Charpentier, E. (2018). The Biology of CRISPR-Cas: Backward and Forward. *Cell*, 172(6), 1239-1259.

12. Koonin, E. V., Makarova, K. S., & Zhang, F. (2017). Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Current opinion in microbiology*, 37, 67-78.

13. Koskela, K. A., Mattinen, L., Kalin Mänttari, L., Vergnaud, G., Gorgé, O., Nikkari, S., & Skurnik, M. (2015). Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR based immunity in conjugation. *Environmental microbiology*, 17(11), 4306-4321.

14. Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Alkhnbashi, O. S., Costa, F., Shah, S. A., Saunders, S. J., & Horvath, P. (2015). An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature Reviews Microbiology*, 13(11), 722.

15. Medina-Aparicio, L., Dávila, S., Rebollar-Flores, J. E., Calva, E., & Hernández-Lucas, I. (2018). The CRISPR-Cas system in Enterobacteriaceae. *Pathogens and disease*.

16. Nörenberg, D., Wieser, A., Magistro, G., Hoffmann, C., Meyer, C., Messerer, M., & Schubert, S. (2013). Molecular analysis of a novel Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain containing virulence protein of *Y. pseudotuberculosis* among Far East scarlet-like fever serotype I strains. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(8), 583-594.

17. Pougach, K., Semenova, E., Bogdanova, E., Datsenko, K. A., Djordjevic, M., Wanner, B. L., & Severinov, K. (2010). Transcription, processing and function of CRISPR cassettes in *Escherichia coli*. *Molecular microbiology*, 77(6), 1367-1379.

18. Seecharran, T., Kalin-Manttari, L., Koskela, K., Nikkari, S., Dickins, B., Corander, J., Skurnik, M., & McNally, A. (2017). Phylogeographic separation and formation of sexually discrete lineages in a global population of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microbial genomics*, 3(10).

19. Westra, E. R., Buckling, A., & Fineran, P. C. (2014). CRISPR-Cas systems: beyond adaptive immunity. *Nature reviews Microbiology*, 12(5), 317-326.

20. Zhang, Q., & Ye, Y. (2017). Not all predicted CRISPR-Cas systems are equal: isolated cas genes and classes of CRISPR like elements. *BMC bioinformatics*, 18(1), 92.

References

1. Somova, L.M. (2017). Far eastern scarlet-like fever: formation of representations about pathomorphogenesis of «new» disease. *Health. Medical ecology. Science*, (3 (70)).

2. Kutter, E., & Sulakvelidze, A. (Eds.). (2004). *Bacteriophages: biology and applications*. CRC Press.

3. Peretolchina, N.P., Dzhioev, Y.P., Borisenko, A.Y., Voskresenskaya, E.A., Paramonov, A.I., Stepanenko, L.A., Kolbaseva O.V., Zlobin, V.I. (2016). Bioinformatic analysis of *Yersinia pseudotuberculosis* IP32953 CRISPR/Cas system. *Acta Biomedica Scientifica*, 1(5 (11)).

4. Arndt, D., Grant, J. R., Marcu, A., Sajed, T., Pon, A., Liang, Y., & Wishart, D. S. (2016). PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. *Nucleic acids research*, 44(W1), W16-W21.

5. Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular cell*, 54(2), 234-244.

6. Biswas, A., Gagnon, J. N., Brouns, S. J., Fineran, P. C., & Brown, C. M. (2013). CRISPRTarget: bioinformatic prediction and analysis of crRNA targets. *RNA biology*, 10(5), 817-827.

7. Biswas, A., Staals, R. H., Morales, S. E., Fineran, P. C., & Brown, C. M. (2016). CRISPRDetect: a flexible algorithm to define CRISPR arrays. *BMC genomics*, 17(1), 356.

8. Datsenko, K. A., Pougach, K., Tikhonov, A., Wanner, B. L., Severinov, K., & Semenova, E. (2012). Molecular memory of prior infections activates the CRISPR/Cas adaptive bacterial immunity system. *Nature communications*, 3, 945.

9. Eppinger, M., Rosovitz, M. J., Fricke, W. F., Rasko, D. A., Kokorina, G., Fayolle, C., & Ravel, J. (2007). The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. *PLoS Genet*, 3(8), e142.

10. Fukushima H, Matsuda Y, Seki R, Tsubokura M, Take-da N, Shubin F.N., Paik IK, Zheng XB. (2001). Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(10), 3541-3547.

11. Hille, F., Richter, H., Wong, S. P., Bratovič, M., Ressel, S., & Charpentier, E. (2018). The Biology of CRISPR-Cas: Backward and Forward. *Cell*, 172(6), 1239-1259.

12. Koonin, E. V., Makarova, K. S., & Zhang, F. (2017). Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Current opinion in microbiology*, 37, 67-78.

13. Koskela, K. A., Mattinen, L., Kalin Mänttari, L., Vergnaud, G., Gorgé, O., Nikkari, S., & Skurnik, M. (2015). Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR based immunity in conjugation. *Environmental microbiology*, 17(11), 4306-4321.

14. Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Alkhnbashi, O. S., Costa, F., Shah, S. A., Saunders, S. J., & Horvath, P. (2015). An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature Reviews Microbiology*, 13(11), 722.

15. Medina-Aparicio, L., Dávila, S., Rebollar-Flores, J. E., Calva, E., & Hernández-Lucas, I. (2018). The CRISPR-Cas system in Enterobacteriaceae. *Pathogens and disease*.

16. Nörenberg, D., Wieser, A., Magistro, G., Hoffmann, C., Meyer, C., Messerer, M., & Schubert, S. (2013). Molecular analysis of a novel Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain containing virulence protein of *Y. pseudotuberculosis* among Far East scarlet-like fever serotype I strains. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(8), 583-594.

17. Pougach, K., Semenova, E., Bogdanova, E., Datsenko, K. A., Djordjevic, M., Wanner, B. L., & Severinov, K. (2010). Transcription, processing and function of CRISPR cassettes in *Escherichia coli*. *Molecular microbiology*, 77(6), 1367-1379.

18. Seecharran, T., Kalin-Manttari, L., Koskela, K., Nikkari, S., Dickins, B., Corander, J., Skurnik, M., & McNally, A. (2017). Phylogeographic separation and formation of sexually discrete lineages in a global population of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microbial genomics*, 3(10).

19. Westra, E. R., Buckling, A., & Fineran, P. C. (2014). CRISPR-Cas systems: beyond adaptive immunity. *Nature reviews Microbiology*, 12(5), 317-326.

20. Zhang, Q., & Ye, Y. (2017). Not all predicted CRISPR-Cas systems are equal: isolated cas genes and classes of CRISPR like elements. *BMC bioinformatics*, 18(1), 92.

Авторский коллектив:

Перетолчина Надежда Павловна — аспирант Иркутского государственного медицинского университета; лаборант-исследователь Иркутского научно-исследовательского противочумного института; тел.: 8(3952) 24-30-16; 8(3952)22-01-43, e-mail: nadine1lenz@gmail.com

Джиоев Юрий Павлович — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета, к.б.н.; тел.: 8(3952)24-29-86, e-mail: alanir07@mail.ru

Борисенко Андрей Юрьевич — аспирант Иркутского государственного медицинского университета; тел.: 8(3952)24-30-16, e-mail: 89500720225@mail.ru

Степаненко Лилия Александровна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3952)24-29-86, e-mail: steplia@mail.ru

Воскресенская Екатерина Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии, руководитель Российского референс-центра по мониторингу иерсиниозов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)232-94-85, e-mail: tsenevapasteur@yandex.ru

Климов Валерий Тимофеевич — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института, к.б.н.; тел.: 8(3952)22-01-43, e-mail: 41klimov@mail.ru

Рева Олег Николаевич — доцент кафедры биохимии Центра биоинформатики и вычислительной биологии Университета Претории, PhD; тел.: +27-12-420-58-10, e-mail: oleg.reva@up.ac.za

Злобин Владимир Игоревич — заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, директор Научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета, д.м.н., академик РАН; тел.: 8(3952)24-30-16, e-mail: vizlobin@mail.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

И.В. Бабаченко¹, Ю.В. Нестерова¹, Ю.Ю. Чернышова², В.В. Карасев¹, Л.М. Починяева², Е.Л. Калисникова¹

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

²Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics

I.V. Babachenko¹, Yu.V. Nesterova¹, Yu.Yu. Chernyshova², V.V. Karasev¹, L.M. Pochinyaeva², E.L. Kalisnikova¹

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

²Children's city clinical hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: представить клинико-эпидемиологические и лабораторные характеристики современного коклюша у госпитализированных детей, а также оценить частоту коклюшной инфекции как этиологического фактора длительного кашля у детей и подростков.

Материалы и методы: проанализированы медицинские карты 545 стационарных больных, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) в период 2015–2017 гг. Детальный клинико-лабораторный анализ с последующим динамическим наблюдением реконвалесцентов проводили у 80 больных коклюшем в возрасте от 1 месяца до 18 лет. ДНК возбудителей коклюшной инфекции выделяли методом ПЦР с использованием коммерческого набора «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» (Москва); параллельно определяли бактериальную нагрузку методом количественного ПЦР-РТ (real time) с помощью тест-системы производства ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки. Реконвалесценты коклюша обследованы через 1, 3 и 6 месяцев после выписки.

Результаты: среди госпитализированных преобладали дети первых 2 лет жизни (70,8 %), 78 % составляли непривитые дети. Источниками инфекции для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77 % случаев, для дошкольников — в 67 %, для школьников — в 14 %. Пациенты средней степени тяжести составили 81,1 %, тяжелой — 10,3 %; легкой — 7 %. Из специфических осложнений отмечали нарушения ритма дыхания — в 11,6 %, в том числе остановки дыхания — в 2,8 %; пневмонии смешанной этиологии регистрировали в 6,2 % случаев. Внедрение метода ПЦР позволяет повысить лабораторное подтверждение до 87,2 %. У реконвалесцентов коклюша до 6 месяцев от выписки из стационара в 63,6 % случаев методом ПЦР-РВ выявлялись геном-эквиваленты ДНК *B. pertussis*. У пациентов с длительным кашлем ДНК коклюшной палочки выявляли у дошкольников в 11,14 % случаев, у пациентов 7–12 лет — в 25,93 %, у подростков — в 20 % случаев.

Abstract

The aim of the study was to present clinical, epidemiological and laboratory characteristics of modern pertussis in hospitalized children, as well as to assess the frequency of pertussis infection as an etiological factor of long-term cough in children and adolescents.

Materials and methods: medical records of 545 patients hospitalized in Children's city clinical hospital №5 named after N.F. Filatov (Saint-Petersburg) in the period 2015–2017 were analyzed. Detailed clinical and laboratory analysis with subsequent follow-up of patients was carried out in 80 patients with pertussis aged 1 month to 18 years. The DNA of the causative agents of pertussis infection was identified by PCR using a commercial kit "AmpliSens Bordetella multi-FL" (Moscow); parallel was determined the bacterial load by quantitative PCR-RT (real time) using test systems production, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Moscow), allowing to detect a single genome-equivalents (GE) of *B. pertussis* in smears from the nasopharynx. Pertussis convalescents were examined 1, 3 and 6 months after discharge.

Results. Among hospitalized children dominated the first 2 years of life (70.8 %), 78 % were unvaccinated children. The sources of infection for children of the first two years of life were family members in 77 % of cases, for preschoolers-in 67 %, for schoolchildren-in 14 %. Patients of moderate severity were 81.1 %, severe — 10.3 %; mild — 7 %. Of the specific complications, respiratory rhythm disturbances were noted in 11.6 %, including respiratory arrest-in 2.8 %; pneumonia of mixed etiology was recorded in 6.2 % of cases. Introduction of PCR method allows to increase laboratory confirmation up to 87.2 %. In 63.6 % of cases pertussis of pertussis were detected by PCR genome-equivalents of DNA in 6 months from hospital discharge. In patients with long-term cough, pertussis wand DNA was detected in preschool children in 11.14 % of cases, in patients 7–12 years — in 25.93 %, in adolescents-in 20 % of cases.

Conclusion. Whooping cough is a common infection among schoolchildren and adolescents, despite the high coverage of young children with preventive vaccinations. Pertussis convalescents can release the DNA of the pathogen for

Заключение. Коклюш является распространенной инфекцией среди школьников и подростков, несмотря на высокий охват детей раннего возраста профилактическими прививками. Реконвалесценты коклюша могут длительно выделять ДНК возбудителя, что может иметь эпидемиологическое значение для непривитых и утративших поствакцинальный иммунитет детей и взрослых в очагах инфекции.

Ключевые слова: коклюш, дети, вакцинация.

a long time, which may have epidemiological significance for unvaccinated and those children and adults, who have lost postvaccinal immunity, in the foci of infection.

Keywords: whooping cough, children, vaccination.

Введение

Высокий уровень охвата детей вакцинопрофилактикой, регистрируемый в России в середине 2000-х гг. (96–98%), не позволил кардинально решить проблему ликвидации заболеваемости коклюшной инфекцией [1, 2]. В группе «управляемых капельных» инфекций коклюш сохраняет свое лидирующее положение. В материалах государственных докладов за 2016 г. и 2017 г. подчеркивается значимость коклюшной инфекции в структуре инфекционной заболеваемости и обусловленный ею экономический ущерб: 274 961,7 тыс. рублей в 2016 г. и 185 290,4 — в 2017 г. [3, 4]. Анализ экономического ущерба от коклюша, по данным И.В. Михеевой и др. (2018), вырос в 7 раз по сравнению с 2005 г. и занял 19-ю позицию среди 35 экономически обсчитанных инфекционных заболеваний [2, 4].

Отмечавшийся в 2016 г. рост показателей заболеваемости коклюшем на 27,2% и дальнейшее их снижение на 34,4% в 2017 г. отражают сохранившиеся, несмотря на массовый охват вакцинопрофилактикой (96–98%) детей декретированного возраста, важные закономерности эпидемического процесса, цикличность и сезонность, не характерные для эффективно управляемых инфекций [2, 3, 4, 5]. В 2017 г. был официально зарегистрирован 1 случай летального исхода от коклюша у ребенка раннего возраста. В 2018 г. (январь — июнь) вновь отмечен рост заболеваемости в 2,2 раза, с общим числом зарегистрированных больных до 4788 человек, причем наблюдается тенденция к увеличению доли детей первых двух лет жизни, у которых наиболее часто отмечаются тяжелое и негладкое течение болезни и неблагоприятные исходы [2]. Как видно из рисунка 1, периодически отмечающееся снижение показателей заболеваемости, особенно заметное у детей в возрасте до 14 лет, не свидетельствует о существенных положительных изменениях в течение последних 17 лет.

Особенностью регистрации коклюша в Российской Федерации является доминирование в

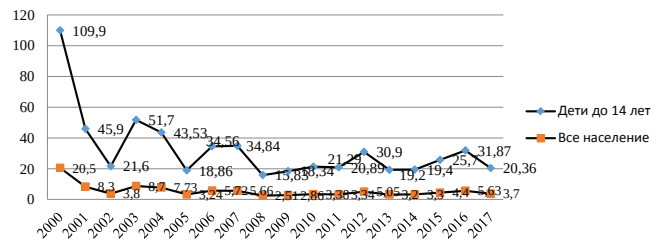


Рис. 1. Показатели заболеваемости коклюшем в России 2000–2017 гг. (на 100 000 чел.)

структуре зарегистрированных больных детей в возрасте до 14 лет, как в абсолютном количестве, так и по показателям заболеваемости (см. рис. 1). Это обусловлено не отсутствием заболеваемости коклюшем подростков и взрослых, но низкой настороженностью терапевтов, пульмонологов и других специалистов, работающих с подростками и взрослыми, считающими коклюш исключительно «детской инфекцией», вопреки современным тенденциям вовлечения в эпидемический процесс старших возрастных категорий [5–8]. Анализ возрастной структуры коклюша среди зарегистрированных случаев заболевания в странах Европы и США показал, что с 1998 по 2007 г. доля заболевших коклюшем подростков 15 лет и старше и взрослых неуклонно возрастала с 20–30% до 50% [9].

Гиподиагностике коклюша в России способствует также недостаточная обеспеченность лечебных учреждений современными лабораторными методами, позволяющими верифицировать коклюшную инфекцию, в том числе при позднем обращении за медицинской помощью и при атипичном течении заболевания у недавно привитых детей, а также подростков и взрослых.

Цель исследования — представить клинико-эпидемиологические и лабораторные характеристики современного коклюша у госпитализированных детей, а также оценить частоту коклюшной инфекции как этиологического фактора длительного кашля у детей и подростков.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова) г. Санкт-Петербурга и клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период 2015–2017 гг. Проанализированы медицинские карты стационарных больных, госпитализированных в профильное инфекционное отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. Углубленное обследование и детальный клинико-лабораторный анализ с последующим динамическим наблюдением реконвалесцентов проводили у 80 больных коклюшем детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Наблюдение за больными в остром периоде заболевания осуществляли на базе ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, за реконвалесцентами — на базе ДНКЦИБ.

Диагноз «коклюш» ставили на основании клинико-эпидемиологических данных, характерных гематологических изменений, подтверждали исследованием мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL» (Москва). Наряду с этим, в остром периоде заболевания, согласно стандартам и клиническим рекомендациям, всем детям проводили двукратное бактериологическое обследование с интервалом 24–48 ч, а также двукратное серологическое обследование в динамике с интервалом 7–10 дней с помощью реакции агглютинации (РА) на базе ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, где пациенты получали лечение. Бактериальную нагрузку определяли методом количественного ПЦР-РТ (real time) на базе лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии ДНКЦИБ с помощью тест-систем производства ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки [10]. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет менее 0,1 ГЭ ДНК *B. pertussis* [10]. Реконвалесценты коклюша через 1, 3 и 6 мес. после выписки из стационара были обследованы на базе ДНКЦИБ клинически и методом ПЦР-РТ.

Выявление этиологической структуры длительного кашля у детей и подростков проводили у пациентов дневного стационара клиники ДНКЦИБ. Обследованы 60 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, кашлявших один месяц и более без эффекта от симптоматической терапии. У детей определяли наличие наиболее частых инфекционных патогенов, вызывающих длительный (один и более месяцев) кашель, а также исключали аллергическую и ЛОР-патологию. С этой целью проводили молекулярно-генетическое обследование мазков из верхних дыхательных путей на наличие дезокси-

рибонуклеиновых кислот (ДНК) возбудителей коклюшной инфекции (*Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*) с помощью качественной ПЦР с использованием коммерческого набора «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL». Наряду с этим, в мазках длительно кашляющих пациентов определяли ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumonia* методом ПЦР и их антигенов методом иммуноцитохимии (ИЦХ), а также выявляли антитела классов IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для исключения аллергической природы кашля определяли уровень общего IgE. Всех пациентов осматривал оториноларинголог и по показаниям — невролог.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010 и методов статистического анализа, принятых в биологии и медицине. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В период 2015–2017 гг на профильном отделении ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова было пролечено 545 детей, из которых 176 чел. (32,3%) — в 2015 г., 216 (39,6%) — в 2016 г. и 153 (28,1%) — в 2017 г., что отражало динамику заболеваемости коклюшем в этот период времени. В возрастной структуре преобладали (53,9%) дети первого года жизни (294/545). Пациенты в возрасте 1–2 лет составляли 18,3% (100/545), 3–6 лет — 17,3% (94/545), 7–14 лет — 10,5% (57/545). Таким образом, пациенты первых двух лет жизни в среднем составили 72,3% (394/545). Более редкая госпитализация школьников и подростков отражает меньшую тяжесть заболевания детей старшего возраста, а также меньшую настороженность в отношении коклюша у школьников и подростков. Среди госпитализированных детей 78% (425/545) были не привиты от коклюша либо имели неполный курс вакцинации (32/545; 5,9%). 15,2% (83/545) больных имели законченный курс вакцинации, однако заболели дети школьного возраста и подростки, утратившие постпрививочный иммунитет.

Возрастная структура группы из 80 больных коклюшем, наблюдавшихся в динамике, также преимущественно включала детей первых двух лет жизни (72,5%; 58/80), причем пациенты первого года составляли 61,4%. Школьники и подростки в группе динамического наблюдения составили 20,9%.

У всех больных при поступлении отмечали характерный приступообразный кашель. Среди па-

циентов в возрасте первых двух лет жизни ($n = 58$) 90% были не привиты от коклюша, среди детей старше 7 лет непривитыми были 66%, 34% пациентов были привиты в анамнезе.

Источниками инфекции, как показал анамнез, для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77% случаев, для дошкольников — в 67% случаев. У пациентов в возрасте 7 лет и старше в 52% случаев источник заражения установить не удалось, лишь в 14% случаев источник был в семье, в 34% — в школе.

68,7% детей были госпитализированы на 1–2-й неделях судорожного кашля. Среди поступивших в стационар на поздних сроках 15,7% были госпитализированы на 3-й неделе, 11,8% — на 4-й неделе и 3,8% — на 5-й неделе. В ранние сроки (на 1-й и 2-й неделях периода судорожного кашля — ПСК) госпитализировали преимущественно детей первых двух лет жизни: 49% и 42% против 20% и 27,5% детей старше 7 лет ($p < 0,05$). Дети школьного возраста были госпитализированы преимущественно на 2-й и 3-й неделях ПСК (27,5% и 28%), а также в более поздние сроки: на 4-й неделе (12,5%) и позднее 5-й недели — 12%. Госпитализация больных коклюшем детей старшего возраста была обусловлена развитием осложнений и присоединением сопутствующих респираторных инфекций. Анализ характера кашля показал, что у 95% пациентов отмечали характерный приступообразный кашель, причем у 61,25% приступы кашля сопровождались репризами, у 12,5% детей первых месяцев жизни — цианозом лица. У 5% пациентов кашель носил сухой навязчивый характер. У всех пациентов доминировала средняя степень тяжести коклюша. Однако в 9,9% случаев регистрировали тяжелую степень тяжести заболевания, преимущественно у детей первого года жизни, в 1,9% — легкую. У пациентов старше 7 лет 93,3% составили формы средней степени тяжести и 6,7% — легкие. У 16% (13/80 чел.) госпитализированных больных имели место осложнения коклюша: дыхательные расстройства — у 7,5%, кровоизлияния в склеры — у 2,5%; пневмония — у 6,2% (5/80). Дыхательные расстройства во всех случаях возникали у невакцинированных детей первого года жизни, причем среди них частота нарушений ритма дыхания составила 13% (6/46), в том числе апноэ — 6,5% (у 3 чел.). Сопутствующие респираторные инфекции осложняли течение коклюша у 35% пациентов.

Проведенный нами анализ тяжести коклюша, а также частоты и характера осложнений с учетом всех госпитализированных в профильное отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение 2015–2017 гг. больных ($n = 545$) подтвердил характер распределения госпитализированных пациентов по

степени тяжести, но позволил выявить большую частоту и спектр специфических и неспецифических осложнений коклюша.

Среди госпитализированных пациентов типичную форму коклюша регистрировали в 98,3% случаев (536/545), у 9 детей (1,7%) отмечали стертую форму заболевания с наличием сухого навязчивого кашля в течение 3–4 недель. В большинстве случаев причиной госпитализации являлось наложение острой респираторной инфекции (ОРИ) с появлением лихорадки и усилением кашля. Среди госпитализированных больных типичной формой коклюша преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания (442/545; 81,1%; $p < 0,001$ по сравнению с больными тяжелой и легкой степенью тяжести). Больные с тяжелой степенью тяжести составили 10,3% (56/545); с легкой степенью тяжести — 7% (38/545).

Частота и характер осложнений коклюша у госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение 2015–2017 гг. больных представлены в таблице 1.

Осложнения, обуславливавшие негладкое течение коклюша, регистрировали в 63,1% случаев, однако у 1 пациента иногда отмечали несколько специфических и неспецифических осложнений, в результате чего негладкое течение заболевания имело место у половины госпитализированных больных. При этом специфические осложнения (нарушения ритма дыхания: его задержки и остановки — 11,6%; проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в склеры и носовые кровотечения — 2,4%), а также пневмония (8,1%) встречались с частотой, близкой к описанной ранее в группе динамического наблюдения. В таблице 1 обращает на себя внимание несколько большее число регистрации отитов и синуситов в 2017 г. по сравнению с предыдущими годами и существенное количество выделенных в качестве осложнений коклюша бронхитов. Признаки поражения бронхов в большинстве случаев имеют место и в периоде разгара коклюша, однако в качестве осложнений бронхит выделяют при появлении лихорадки, явлений бронхообструкции или нехарактерных для коклюша гематологических изменений. В большинстве случаев развитие бронхита обусловлено наложением вторичной вирусной инфекции. Бронхит в качестве осложнения регистрировали у 38,2% больных (см. табл. 1), что согласуется с данными о частоте сопутствующей респираторной вирусной инфекции в группе динамического наблюдения (35%).

Гематологические изменения у больных коклюшем в группе динамического наблюдения ($n = 80$) представлены на рисунке 2.

Таблица 1

Частота и характер осложнений коклюша у госпитализированных пациентов в период 2015–2017 гг.

Осложнения	годы							
	2015, n = 176		2016, n = 216		2017, n = 153		2015–2017, n = 545	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Апноэ	2	2,3	8	3,7	5	3,3	15	2,8
Задержки дыхания	16	9,1	14	6,5	18	11,8	48	8,8
Кровоизлияния	0	0	2	0,9	3	2,0	5	0,9
Носовые кровотечения	0	0	3	1,4	5	2,3	8	1,5
Пневмония	10	5,7	18	8,3	16	10,5	44	8,1
Ателектаз	0	0	0	0	3	2,0	3	0,6
Синусит	0	0	0	0	5	3,3	5	0,9
Отит	2	1,1	4	1,8	12	7,8	18	3,3
Бронхит	58	32,9	78	36,1	72	47,1	208	38,2

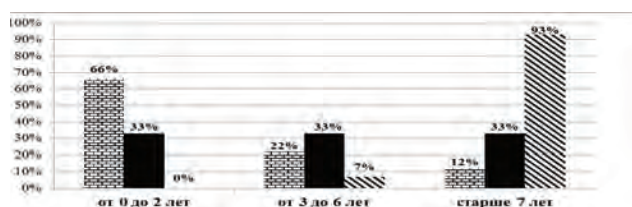


Рис. 2. Частота выявления и характер гематологических изменений у больных коклюшем в зависимости от возраста (n = 80)

Гематологические изменения, характерные для больных с типичным коклюшем (лейкоцитоз за счет лимфоцитоза), преимущественно регистрировали у детей первых двух лет жизни (66%). Изолированный лимфоцитоз одинаково часто выявляли во всех возрастных группах, что объясняется корреляцией гематологических изменений со степенью тяжести коклюша и более частым выявлением изолированного лимфоцитоза у привитых. Отсутствие типичных изменений в гемограмме отмечалось преимущественно у детей школьного возраста и подростков, которые госпитализировались на поздних сроках заболевания на фоне развития неспецифических осложнений или присоединения вторичных инфекций, что изменяло типичную гематологическую картину.

Частота этиологического подтверждения коклюша зависит от применяемого лабораторного метода, сроков проведенного обследования, возраста пациентов и их вакцинального статуса [6, 7, 11]. В Санкт-Петербурге в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение последних 14 лет применяется метод ПЦР для подтверждения диагноза «коклюш» [6]. В течение последних 4 лет для постановки ПЦР используют отечественную тест-систему, позволяющую верифицировать ДНК трех видов бордетелл (*B. pertussis*, *B. paraptussis*, *B. bronchiseptica*). Доли

различных методов в подтверждении диагноза у госпитализированных больных представлены на рисунке 3. Методом ПЦР диагностировали коклюш в 76,8% случаев. Важно отметить также комплексный диагностический подход, применяемый в стационаре. У непривитых детей, в том числе первого полугодия жизни, поступавших на 1–2-й неделях от начала заболевания, не получавших антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, бактериологический метод, обладающий 100% специфичностью, позволял выделить культуру бордетелл. Единичные положительные результаты бактериологического метода отмечались и у детей школьного возраста, привитых в анамнезе и утративших специфический иммунитет. У недавно привитых от коклюша детей культуральный метод показал свою неэффективность. В целом, бактериологическим методом диагноз был подтвержден у 1,7% госпитализированных больных.

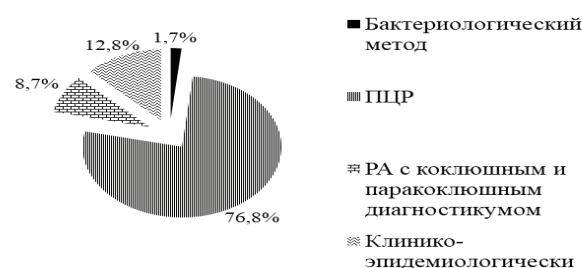


Рис. 3. Доли различных методов в подтверждении диагноза у больных коклюшем (%; n = 545)

Применяемый в ряде случаев серологический метод (реакция агглютинации с коклюшным и паракклюшным антигенами) обладает невысокой эффективностью (диагноз подтвержден у 8,7% пациентов), не позволяет верифицировать диагноз

у детей первых месяцев жизни и в ранние сроки заболевания, что обосновывает переход учреждений практического здравоохранения на иммуноферментный анализ (ИФА), обладающий более высокой чувствительностью и специфичностью [7] и рекомендуемый к применению Санитарными правилами «Профилактика коклюша» (СП 3.1.2.3162-14). Согласно данным J.M. Kline et al. (2013), частота подтверждения диагноза «коклюш» культуральным методом составляет 5–10% (специфичность – 100%, чувствительность – 15%), молекулярно-генетическим (ПЦР) – 80–90% (специфичность – 85%, чувствительность – 45%), серологическим (ИФА) – 80% (специфичность – 89%, чувствительность – 65%) [8].

Комплексное применение методов этиологической диагностики позволило повысить частоту лабораторного подтверждения диагноза до 87,2%. При невозможности применения или отрицательных результатах лабораторных методов также допустимо поставить клинический диагноз на основании типичной клинической картины и гематологических изменений, а также при наличии тесных эпидемических контактов с больным с подтвержденным коклюшем, что применялось в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в 12,8% случаев.

Лабораторное подтверждение диагноза «коклюш» у пациентов группы динамического наблюдения также преимущественно обеспечивалось методом ПЦР, однако процент положительных результатов, полученных различными лабораторными методами, зависел от возраста и вакцинального статуса (рис. 4).



Рис. 4. Процент подтверждения диагноза «коклюш» разными методами этиологической диагностики у больных группы динамического наблюдения (n = 80) в зависимости от возраста

У детей первых двух лет жизни методом ПЦР подтверждено 92% случаев коклюша, у детей 3–6 лет – 67%, старше 7 лет – всего 34%, что во многом объясняется более поздней госпитализацией старших детей. Серологическое исследование методом РА в динамике преимущественно подтверждало диагноз у детей старше 7 лет (в 74% случаев). У детей раннего и дошкольного

возраста оно доказало свою неэффективность. Бактериологический метод позволил подтвердить диагноз лишь у 5% пациентов раннего возраста и 7% – старше 5 лет, что демонстрирует его крайне низкую диагностическую эффективность на современном этапе. Количественный метод ПЦР-РВ был эффективен во всех возрастных группах пациентов и не зависел от сроков госпитализации и вакцинального статуса.

Постановка количественной ПЦР-РТ позволила выявить ГЭ ДНК *B. pertussis* у всех наблюдавшихся в динамике пациентов, в отличие от качественной ПЦР. Бактериальная нагрузка определялась в динамике и представлена на рисунке 5. Обращает на себя внимание, что в единичных мазках, как при поступлении в стационар (5/80; 6,3%), так и при выписке (4/62; 6,5%), фрагментов ДНК выявлено не было, хотя в динамике у этих пациентов выявляли генетические маркеры *B. pertussis*, что позволяло свидетельствовать о 100% эффективности количественной ПЦР-РВ. Нельзя исключить, что в подобных случаях отрицательный результат был обусловлен дефектами отбора или транспортировки материала.

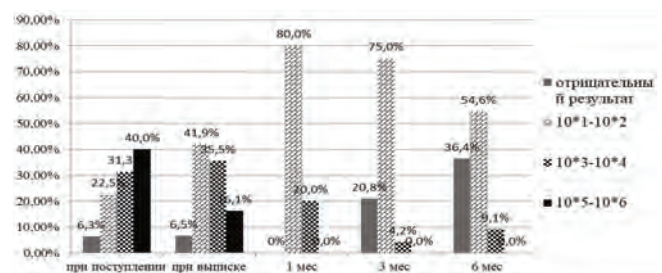


Рис. 5. Динамика бактериальной нагрузки (в ГЭ-ДНК, коп/мл) и доля (%) пациентов с различным количеством ГЭ-ДНК *B. pertussis* в остром периоде и периоде реконвалесценции

Анализ показал, что у 71,3% пациентов при поступлении в стационар ДНК определяли в значительном количестве: 10^5 и более копий/мл – у 40,0%, 10^{3-4} копий/мл – у 31,3% больных детей. У 22,5% больных коклюшем количество выделенного генетического материала составляло единичные копии (10^{1-2} копий/мл).

После проведения этиопатогенетической терапии при выписке из стационара через 7–14 дней кашель утратил приступообразный характер и стал сухим коротким лишь у 20% детей. У остальных детей типичный кашель сохранялся, хотя приступы стали более короткими и редкими.

Изучение динамики бактериальной нагрузки при выписке из стационара показало, что реконвалесценты продолжали выделять ГЭ ДНК *B. pertussis*, причем в количестве 10^5 и более копий/мл – 16,1%, 10^{3-4} копий/мл – 35,5% пациентов. У 41,9%

обследованных определяли единичные копии. Отрицательный результат ПЦР-РВ через 3 мес. после выписки из стационара выявляли у 20,8%, через 6 мес. — у 36,4% реконвалесцентов коклюша. В большинстве случаев у обследованных детей в динамике регистрировали низкие количества и единичные ГЭ (10^{1-2}) копий ДНК возбудителя коклюша: через 1 мес. — 80%, через 3 мес. — 75%, через 6 мес. — 54,6% соответственно (см. рис. 5). Длительное (в течение 3–6 мес.) обнаружение в мазках реконвалесцентов генетического материала патогенных бордетелл свидетельствует о возможности постинфекционного носительства возбудителя коклюша.

Полученные данные расширяют представления об эпидемиологии коклюшной инфекции, подтверждая возможность персистенции *B. pertussis*, что может создавать условия для длительного сохранения очагов коклюша. Длительное сохранение в мазках из носоглотки реконвалесцентов ГЭ ДНК *B. pertussis* свидетельствует также о недостаточной эффективности антибактериальной терапии, применявшейся с учетом клинических рекомендаций и зарубежных гайдлайнов.

Внедрение в практическое здравоохранение современных методов диагностики коклюша (ПЦР) и модифицированных тест-систем, позволяющих одновременно выявлять не только возбудитель коклюша, но и паракоклюша и бронхисептикоза, также способствует выявлению доли коклюшной инфекции в структуре заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем.

На базе клиники ДНКЦИБ было обследовано 60 длительно кашляющих детей (длительность кашля — 3–6 недель). На основании комплексного клинико-лабораторного обследования были установлены причины длительного кашля у детей (рис. 6).



Рис. 6. Структура причин длительного кашля у детей и подростков (%)

Анализ показал, что коклюшная инфекция в моно- и микст-вариантах с помощью метода ПЦР была выявлена у 26,7% длительно кашляющих пациентов. Уточнение этиологической структуры длительно кашляющих детей с учетом возраста позволило установить достоверные различия ($p < 0,05$) по относительному количеству пациентов с впервые выявленным коклюшем между дошкольниками и школьниками (7–12 лет), а также подростками (13–17 лет) (табл. 2).

Установлено, что у дошкольников, большинство из которых имели прививку против коклюша в анамнезе, ДНК коклюшной палочки выявляли в 11,1% случаев, у пациентов 7–12 лет — в 25,9%, у подростков — в 20% случаев. Паракоклюш выявляли в 13,3% случаев у подростков 13–17 лет, у школьников 7–12 лет коклюш в сочетании с паракоклюшем и респираторным микоплазмозом выявляли в 3,7% случаев в каждой группе. Таким образом, распространенность коклюшной инфекции среди длительно кашляющих школьников и подростков составляет более 33%, несмотря на наличие в анамнезе прививок против коклюша у 72% обследованных пациентов. Полученные данные согласуются с ранее описанными данными о распространенности коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет [12]. Достоверно более низкая частота выявления коклюша как этиологического фактора длительного кашля у детей дошкольного возраста свидетельствует о защитной роли специфической профилактики, что является дополнительным аргументом необходимости включения в Национальный календарь профилактических прививок бустерной ревакцинации детей в 6–7 лет.

Выводы

1. Среди госпитализированных в период 2015–2017 гг. больных коклюшем преобладали дети первых 2 лет жизни (70,8%); доля школьников и подростков в возрастной структуре была 10,5%. 78% составляли непривитые дети; законченный курс вакцинации отмечали у 15,2% пациентов, причем их возраст был старше 7 лет.

2. Источниками инфекции для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77% случаев; для дошкольников — в 67% случаев; для школьников — в 14% случаев. У пациентов в возрасте 7 лет и старше в 52% случаев источник заражения установить не удалось.

3. Достоверно преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания (81,1%; $p < 0,001$). Больные с тяжелой степенью тяжести

Таблица 2

Причины длительного кашля у детей в зависимости от возраста (%)

Причины	Возраст						Р
	1 – 6 лет (1)		7 – 12 лет (2)		13 – 17 лет (3)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Коклюш	2	11,1%	7	25,9%	3	20%	1 – 2 <0,05 1 – 3 <0,05
Паракоклюш	0	0%	0	0%	2	13,3%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Коклюш + респираторный микоплазмоз	0	0%	1	3,7%	0	0%	—
Коклюш + паракоклюш	0	0%	1	3,7%	0	0%	—
Респираторный микоплазмоз	6	33,3%	5	18,5%	2	13,3%	1 – 3 <0,05
Респираторный хламидиоз	1	5,6%	4	14,8%	1	6,7%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Респираторный аллергоз	5	27,8%	3	11,1%	1	6,7%	1 – 3 <0,05
Хронический аденоидит	3	16,7%	1	3,7%	0	0%	1 – 2 <0,05 1 – 3 <0,05
Невроз	0	0%	3	11,1%	1	6,7%	1 – 2 <0,05
Не установлена	1	5,6%	2	7,4%	5	33,3%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Итого	18	100%	27	100%	15	100%	—

составили 10,3%; легкой – 7%. Из специфических осложнений наиболее часто отмечали нарушения ритма дыхания – в 11,6%, в том числе остановки дыхания – в 2,8%; пневмонии смешанной этиологии регистрировали в 8,1% случаев. Среди неспецифических осложнений преобладали бронхиты (38,2%), что соответствовало частоте выявления сопутствующих респираторных инфекций.

4. Внедрение современных методов диагностики, в том числе ПЦР с перспективными отечественными тест-системами, позволяет повысить лабораторное подтверждение коклюша у больных до 87,2%, а также верифицировать коклюш у пациентов с затяжным и длительным кашлем. Установлено, что у дошкольников ДНК коклюшной палочки выявляли в 11,1% случаев, у пациентов 7 – 12 лет – в 25,9%, у подростков – в 20% случаев.

5. У реконвалесцентов коклюша в течение периода наблюдения (до 6 месяцев от выписки из стационара) в 63,6% случаев методом ПЦР-РВ выявляются фрагменты ДНК *B. pertussis*, что свидетельствует о возможности персистенции бактерий и их эпидемиологической роли у непривитых и утративших поствакцинальный иммунитет детей и взрослых в очагах инфекции.

Литература

1. Миндлина, А.А. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / А.А. Миндлина, Р.В. Полибин // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 560 – 569
2. Михеева, И.В. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений

/ И.В. Михеева, Т.С. Салтыкова, М.А. Михеева // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С.14 – 23.

3. 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>

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году», 01 июня 2018 г. – http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

5. van den Brink G., Wishaupt J.O., Douma J., et al. *Bordetella pertussis*: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2014, 14:526 Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/526>.

6. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко [и др.]. – М: Комментари, 2014. – 176 с.

7. Попова, О.П. Современные аспекты коклюша у детей / О.П. Попова, А.В. Горелов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 192 с.

8. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., et al. Pertussis: A Re-emerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2013/1015/p507.pdf>

9. Zepp F., Heininger U., Mertsola J., et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe (Review). Lancet 2011; 11: 557-570. Available from: <https://www.thelancet.com/infection/Vol.11.July.2011.pdf>

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

11. Гасилина, Е.С. Коклюш у детей – клинко-эпидемиологическая характеристика в Самарской области / Е.С. Гасилина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 3. – С. 54 – 60.

12. Иоозефович, О.В. Распространённость коклюша у длительно кашляющих детей 6-17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС вакциной / О.В. Иоозефович, С.М. Харит, С.П. Каплина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — Т. 66, № 5. — С. 56–59.

References

1. Mindlina, A.YA. O neobkhodimosti sovershenstvovaniya taktiki immunoprofilaktiki koklyusha/ A.YA. Mindlina, R.V. Polibin // Pul'monologiya . — 2016. — № 5(26) — S. 560-569
2. Mikheyeva, I.V. Tselesoobraznost' i perspektivy vaktsinoprofilaktiki koklyusha bez vozrastnykh ogranicheniy / I.V. Mikheyeva, T.S. Saltykova, M.A. Mikheyeva // Zhurnal infektologii. — 2018. — №4 (10). — S.14-23.
3. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu», 26 maya 2017 g. Available from: <http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>
4. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu», 01 iyunya 2018 g. Available from: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf
5. van den Brink G., Wishaupt J.O., Douma J., et al. Bordetella pertussis: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2014, 14:526. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/526>.
6. Koklyush u detey. [Whooping cough in children] / I.V. Babachenko [et al]. — M: Kommentariy, 2014. — 176 s.

7. Popova, O.P. Sovremennyye aspekty koklyusha u detey [Modern aspects of pertussis in children] / O.P. Popova, A.V. Gorelov. — M.: GEOTAR-Media, 2017. — 192 s.

8. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., et al. Pertussis: A Re-emerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2013/1015/p507.pdf>

9. Zepp F., Heininger U., Mertsola J., et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe (Review). Lancet 2011; 11: 557-570. Available from: <https://www.thelancet.com/infection/Vol.11.July.2011.pdf>

10. Patent № 2506316 Rossiyskaya Federatsiya. Sposob diagnostiki koklyusha i opredeleniya avirulentnykh mutantov vzbuditelya i diagnosticheskiy nabor [Method for the diagnosis of pertussis and the determination of avirulent mutants of the pathogen and diagnostic kit]/ Karatayev G.I., Sinyashina L.N., Medkova A.YU.; opubl. 10.02.2014.

11. Gasilina, Ye.S. Koklyush u detey — kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika v Samarskoy oblasti [Whooping cough in children — clinical and epidemic characteristics in the Samara region]. Ye.S. Gasilina, S.M. Kitaychik, I.A. Gorelova [et al]. // Zhurnal infektologii. — 2018. — 3 (10). — S.54-60.

12. Iozefovich, O.V. Rasprostranennost' koklyusha u dlitel'no kashlyayushchikh detey 6-17 let, privitykh v rannem vozraste AKDS vaktsinoy [The prevalence of whooping cough in long-coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with DTP vaccine]/ O.V. Iozefovich, S.M. Kharit, S.P. Kaplina // Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika . — 2012. — 5 (66). — S.56-59.

Авторский коллектив:

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

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

Чернышова Юлия Юрьевна — заведующая инфекционным отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)400-04-11, e-mail: Ylia9213648@gmail.com

Карасев Вадим Викторович — заместитель главного врача по медицинской части Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-24-23, e-mail: zummer01@mail.ru

Починяева Любовь Михайловна — заместитель главного врача по медицинской части Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)400-04-11, e-mail: expert@db5.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

ОПТИМИЗАЦИЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ – ПАЦИЕНТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА

С.И. Дворак¹, Д.А. Гусев¹, Т.Н. Суборова², Н.Г. Захарова¹, Н.В. Сизова¹, Ю.И. Буланьков²

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

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

Optimization of starting empirical antibacterial therapy in patients with HIV infection – specialized hospital patients

S.I. Dvorak¹, D.A. Gusev¹, T.N. Suborova², N. G. Zakharova¹, N.V. Sizova¹, Yu.I. Bulan'kov²

¹ City Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: провести анализ адекватности схемы эмпирической антибактериальной терапии у больных с осложненными формами ВИЧ-инфекции в специализированном стационаре и предложить комплекс мероприятий по ее оптимизации.

Материалы и методы: у больных ВИЧ-инфекцией в стадии прогрессирования с инфекционными осложнениями бактериальной этиологии изучены клинико-гематологическая характеристика, результаты бактериологических исследований, факторы риска инфицирования резистентными и полирезистентными возбудителями, проведена оценка адекватности эмпирической антибактериальной терапии.

Результаты: проведен анализ бактериальных инфекционных осложнений у 21 ВИЧ-инфицированного с поздними стадиями заболевания. Установлено, что профили стартовой АБТ только в 47 % случаев совпадают с результатами антибиотикограммы. Для повышения эффективности эмпирической антибактериальной терапии разработана стратификация групп риска выявления полирезистентных бактериальных возбудителей. В основе стратификации: выраженность иммунодефицита, наличие ранее проводимой антибактериальной терапии, период и место выявления инфекционного осложнения, локализация инфекционного процесса.

Заключение: использование в клинической практике дифференцированного подхода к назначению антибактериальных препаратов для стартовой эмпирической терапии у больных ВИЧ-инфекцией может повысить качество лечения инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пациенты стационара, бактериальные осложнения, микробный пейзаж, резистентные бактерии, стратификация пациентов, эмпирическая антибактериальная терапия.

Abstract

Objective: to analyze the adequacy of the scheme of empirical antibiotic therapy in patients with complicated forms of HIV infection in a specialized hospital and propose a set of measures for its optimization.

Materials and methods: Clinical and demographic characteristics, results of bacteriological studies, risk factors of infection with resistant and multiresistant pathogens were studied in patients with HIV infection at the stage of progression with infectious complications of bacterial etiology, and the adequacy of empirical antibiotic therapy was evaluated.

Results: The analysis of bacterial infectious complications in 21 HIV-infected patients with advanced stages of the disease was carried out. It was established that the profiles of the starting ABT only in 47 % of cases coincide with the results of the antibiogram. To increase the effectiveness of empirical antibacterial therapy, stratification of risk groups for the detection of multiresistant bacterial pathogens has been developed. The basis of stratification: the severity of immunodeficiency, the presence of previously conducted antibacterial therapy, the period and place of detection of infectious complications, the localization of the infectious process.

Conclusion: the use in clinical practice of a differentiated approach to the appointment of antibacterial drugs for starting empirical therapy in patients with HIV infection can improve the quality of treatment of infectious complications in patients with immunosuppression.

Key words: HIV infection, hospital patients, bacterial complications, microbial landscape, resistant bacteria, stratification of patients, empirical antibacterial therapy.

Введение

ВИЧ-инфекция наносит тяжелый экономический ущерб, обусловленный затратами на диагностику, диспансеризацию, госпитализацию и ле-

чение больных. Общее число россиян, живущих с ВИЧ-инфекцией, приблизилось к 1 млн и составило в 2018 г. 998 тыс. человек [1]. Следует отметить, что в последние годы отмечается значительный рост

числа больных с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях болезни, растет потребность в стационарной помощи для ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей. Оказание медицинской помощи в стационарных условиях больным ВИЧ-инфекцией осуществляется по медицинским показаниям (тяжелое и среднетяжелое течение ВИЧ-инфекции; необходимость дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных исследований для проведения дифференциальной диагностики: назначения или возобновление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), отсутствие клинического эффекта от лечения, проводимого в амбулаторных условиях). ВИЧ-инфекция на стадии глубокой иммуносупрессии тесно связана с развитием заболеваний, вызываемых условно-патогенными возбудителями [2, 3]. Кроме того, часть пациентов могут иметь в анамнезе повторные госпитализации и использование антибактериальных препаратов, что повышает риск инфицирования резистентными и полирезистентными возбудителями. Развитие инфекционных осложнений (ИО) у больных с тяжелым иммунодефицитом повышает риск летального исхода, требует незамедлительного лечения, поэтому стартовая антибактериальная терапия (АБТ) носит характер эмпирической [4]. Адекватная эмпирическая АБТ предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Этот подход, предложенный в национальных клинических рекомендациях [5], был адаптирован нами для пациентов с иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – провести анализ адекватности схемы эмпирической АБТ у больных с осложненными формами ВИЧ-инфекции в специализированном стационаре и предложить комплекс мероприятий по ее оптимизации.

Материалы и методы

Исследование проводилось в специализированном стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Ретроспективно выполнен анализ 45 историй болезни пациентов, у которых имелись клинические признаки наличия ИО. У пациентов проводили отбор клинического материала, выполняли бактериологические исследования, назначали эмпирическую АБТ и при необходимости корректировали схему АБТ на основании полученных результатов.

Изучали клинико-демографические данные пациентов, наличие сопутствующей патологии, степень иммунодефицита, сведения о предшествую-

щей госпитализации в последние 3–6 месяцев и АБТ в последние 90 дней, условия возникновения и нозологические формы осложнения.

Клинический диагноз бактериального осложнения был установлен у 21 больного. Проводили оценку соответствия эмпирической АБТ и результатов бактериологических исследований этой группы пациентов, полученные данные использовали для разработки клинического протокола стартовой (эмпирической) АБТ пациентов стационара.

Был проанализирован спектр возбудителей (26 клинических изолятов), выделенных от пациентов с клиническим диагнозом бактериальной инфекции. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek-2 (bioMérieux, Франция). Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом, результаты оценивали на основании критериев интерпретации, представленных в отечественных рекомендациях [6]. Бактериологические исследования выполняли в Центре доказательной медицины (Санкт-Петербург). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Excel 2010 for Windows.

Результаты и обсуждение

Исследуемую группу составили пациенты в возрасте от 21 до 61 года (средний возраст $40,4 \pm 1,3$ года), среди них было 26 (57,8%) мужчин и 19 (42,2%) женщин. Основным диагнозом у 43 пациентов была ВИЧ-инфекция, у двоих – обострение хронического гепатита С (табл. 1). На момент госпитализации преобладала 4В стадия ВИЧ-инфекции, диагностированная у 30 (69,8%) пациентов. У 10 (23,3%) пациентов установлена стадия 4Б, у 2 (4,7%) – 4А и у 1 (2,3%) – острая ВИЧ-инфекция стадии 2В с вторичными проявлениями. У 88,4% пациентов ($n = 38$) ВИЧ-инфекция была в фазе прогрессирования и только 5 (11,6%) больных находились в фазе ремиссии на АРТ. Клиника вторичных заболеваний отмечена у 5 (11,6%) пациентов. На момент госпитализации средний уровень РНК ВИЧ в крови пациентов составлял $6,1 \log 10 \pm 5,6 \log 10$ коп/мл, средний показатель CD4-лимфоцитов – $186,80 \pm 39,85$ кл/мкл, что свидетельствовало о выраженной иммуносупрессии.

Клинический диагноз бактериального осложнения был установлен у 21 больного. Из них основную группу составили пациенты с инфекциями нижних дыхательных путей ($n = 14$). Инфекции мочевыводящих путей были диагностированы у 5 пациентов, у 2 пациентов имелись инфекции кожи и мягких тканей (табл. 2).

Спектр возбудителей, выделенных от больных с установленным диагнозом, был разнообразным и включал представителей 12 видов (табл. 3).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=45)

Показатели		Значения Абс. число (%)
Возраст (лет), М ± m		40,4±1,3
Пол	Мужчины, n (%)	26 (57,8)
	Женщины, n (%)	19 (42,2)
Основной диагноз	ВИЧ-инфекция, n (%)	43 (95,6)
	ХВГС, n (%)	2 (4,4)
Стадия ВИЧ-инфекции	2В, n (%)	1 (2,3)
	4А, n (%)	2 (4,7)
	4Б, n (%)	10 (23,3)
	4В, n (%)	30 (69,8)
Оппортунистические заболевания	Пневмоцистная пневмония	2
	CMV-пневмонит	1
	Сальмонеллезная септицемия	1
	Саркома Капоши	1
	Всего	5 (11,6)
Среднее количество CD4-лимфоцитов (клеток / мл)		186,80±39,85
РНК-ВИЧ < 50 копий/мл		5(11, 6%)
РНК-ВИЧ > 50 копий/мл		40 (88,4%)
Средний уровень РНК-ВИЧ (копий/мл)		6,1log10±5,6 log10
Имели опыт ВААРТ	Ремиссия на АРТ, прогрессия на АРТ, прервана АРТ	22 (51,2)
	Наивные больные	21 (48,8)
Ко-инфекция ВИЧ + ХВГ, n (%)		33 (76,7)
Сопутствующие соматические заболевания, n (%)		17 (39,5)

Таблица 2

Характеристика локализации инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование (n=21)

Характеристика инфекции	Нозология	Значения, абс. число (%)
Инфекции нижних дыхательных путей (n = 14; 66,7%)	Пневмония	11 (52,4)
	Хронический бронхит (обострение)	3 (14,3)
Инфекции мочевыводящих путей (n = 5; 23,8%)	Хронический пиелонефрит (обострение)	3 (14,3)
	Хронический цистит (обострение)	2 (9,5)
Инфекции кожи и мягких тканей (n = 2; 9,5%)	Инфицированная рана плеча	1 (4,7)
	Инфильтрат ягодичной области	1 (4,7)

Таблица 3

Спектр возбудителей, выделенных у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническим диагнозом бактериальной инфекции (n=21)

Микроорганизм	Количество изолятов	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	38,5
<i>Escherichia coli</i>	3	11,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	11,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	7,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,8
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	3,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	3,8
<i>Citrobacter freundii</i>	1	3,8
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	3,8
<i>Serratia marcescens</i>	1	3,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,8
Всего	26	100

В микробном пейзаже возбудителей бактериальных осложнений преобладали грамотрицательные микроорганизмы, которые составили 80,8% (n = 21) от общего числа выделенных штаммов. Среди них преобладали энтеробактерии, удельный вес которых составлял две трети от числа грамотрицательных бактерий (61,5%; n = 16) и был немногим более половины от общего числа выделенных микроорганизмов. Наиболее распространенной оказалась *Klebsiella pneumoniae* (n = 10), доля которой составила 38,5% от общего количества штаммов. Удельный вес других микроорганизмов был ниже: так, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* — по 11,5%, *Pseudomonas aeruginosa* — 7,7%. Остальные 8 видов бактерий были выделены в единичных случаях, удельный вес каждого из них не превышал 4%. Таким образом, структура возбудителей бактериальных осложнений была крайне разнообразной с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно энтеробактерий.

Анализ структуры антибактериальных препаратов, использовавшихся для эмпирической АБТ, показал, что на старте лечения использовались антибиотики 6 разных классов. Наиболее часто назначались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — 11 больным (52,3%), почти каждому третьему пациенту (n = 6; 28,5%) — фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин). Защищенные аминопенициллины (амок-

сциллин/клавуланат), линкозамиды (клиндамицин), гликопептиды (ванкомицин), тетрациклины (тигекцилин) назначались в единичных случаях, удельный вес каждого составлял 4,8%.

Сравнительный анализ антибиотикограмм выделенных возбудителей и препаратов, назначенных в режиме эмпирической АБТ, показал, что у 10 больных после получения результатов бактериологического исследования не требовалось корректировать схему лечения. У остальных пациентов (n = 11) было выявлено несоответствие назначенного препарата и спектра чувствительности возбудителя к антибиотику. Таким образом, средний показатель совпадения результатов антибиотикограммы с назначенной эмпирической АБТ составил 47,6%. Полученные результаты послужили поводом для подробного анализа причин неадекватности схемы эмпирической антимикробной терапии.

Выраженная иммуносупрессия в сочетании с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей ИО бактериальной этиологии была отмечена у 18 пациентов из числа ВИЧ-инфицированных, имевших ИО (табл. 4).

Таблица 4

Факторы риска наличия полирезистентных возбудителей бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных с ИО (n=21)

Фактор риска наличия полирезистентных возбудителей	Значения абс. ч. (%)
Перевод из другого стационара	2 (9,5)
Имелись данные о госпитализации в предшествующие 3 — 6 месяцев	9 (42,9)
Имелись данные об антибактериальной терапии за последние 90 дней	7 (33,3)
Пациенты с количеством CD4-клеток менее 200 клеток /мл	17 (80,9)
Пациенты с тяжелой ко-инфекцией ХВГ (сопутствующим циррозом печени или гепатокарциномой)	13 (61,9)

Признаки ИО у больных, госпитализируемых в стационар, могут быть диагностированы уже в амбулаторных условиях. Больные с тяжелым течением ВИЧ-инфекции могут поступить в специализированный стационар с бактериальным осложнением переводом из другого лечебно-диагностического учреждения (ЛПУ). Кроме того, ИО может развиваться у пациента, уже находящегося на стационарном лечении. В первом случае наиболее вероятными будут внебольничные возбудители, во втором — микроорганизмы других стационаров, в третьем — микроорганизмы стационара, в котором лечится пациент.

В соответствии с литературными данными [5] рекомендуется относить пациентов к одному из трех типов в зависимости от наличия факторов риска участия в развитии ИО бактериальных возбудителей, устойчивых к антибиотикам. Так, к первому типу относят пациентов, не имеющих факторов риска, ко второму — имеющих в анамнезе обращение за медицинской помощью в течение последних 6 месяцев и получавших АБТ в последние 90 дней. К III типу относят пациентов, имеющих в анамнезе неоднократные госпитализации и/или неэффективные курсы АБТ. В соответствии с данными рекомендациями мы разделили пациентов на группы, а затем в каждой группе изучили свойства возбудителей ИО и провели оценку совпадения препаратов стартовой антибактериальной терапии и результатов бактериологического исследования.

В данном исследовании к I типу были отнесены 3 пациента, не имевших факторов риска, с осложнениями, развившимися вне стационара (группа 1). От пациентов этой группы были выделены традиционные для внебольничных инфекций микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*), стартовая антибактериальная терапия цефтриаксоном была адекватна у всех больных (табл. 5).

У части пациентов остальных групп после получения результатов бактериологического исследования потребовалась коррекция схемы терапии. Так, во вторую группу были включены 5 пациентов II типа с ИО, впервые выявленными при госпитализации. От пациентов этой группы были выделены возбудители, которые характеризовались высокой частотой природной и приобретенной устойчивости к антибиотикам, назначенным на старте лечения: *K. pneumoniae* (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз), *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *S. aureus* (MRSA). Несоответствие результатов бактериологического исследования и антибиотиков, назначенных в режиме эмпирической АБТ, привело к необходимости коррекции схемы лечения у 80% больных этой группы (табл. 6).

Третью группу составили 12 пациентов с ИО, развившимися в период лечения в стационаре, а также 1 пациентка, поступившая в отделение реанимации и интенсивной терапии (пациенты III типа [5]). Спектр возбудителей бактериальных инфекций у этих больных включал полирезистентные штаммы *K. pneumoniae* (продуценты БЛРС и карбапенемаз), *E. coli* (продуценты БЛРС), *S. marcescens* (продуцент БЛРС), *S. haemolyticus* (MRCNS), *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (табл. 7).

Таблица 5

Адекватность стартовой АБТ у больных 1-й группы

Диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Внебольничная пневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Внебольничная пневмония	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Левифлоксацин	Чувствительный
Инфицированная рана правого плеча	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный

Таблица 6

Адекватность стартовой АБТ у больных 2 группы

Клинический диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Двусторонняя мелкоочаговая бронхоневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Двусторонняя пневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Внебольничная пневмония	<i>Enterobacter asburiae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Хронический бронхит (обострение)	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Цефтриаксон	Устойчивый
Двусторонняя деструктивная пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Левифлоксацин	Устойчивый
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Левифлоксацин	Чувствительный

Таблица 7

Адекватность стартовой АБТ у больных 3-й группы

Клинический диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Амоксициллин/клавуланат	Чувствительный
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Хронический цистит, обострение	<i>Escherichia coli</i>	Норфлоксацин	Чувствительный
Хронический цистит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Тигециклин	Умеренно-чувствительный
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ципрофлоксацин	Устойчивый
	<i>Citrobacter freundii</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	<i>Serratia marcescens</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Септическая пневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Пневмония	<i>Acinetobacter baumannii</i> продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Бронхит	<i>Escherichia coli</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
Пневмония	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Клиндамицин	Устойчивый
Бронхопневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
	<i>Escherichia coli</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
Инфильтрат правой ягодичной области	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Ципрофлоксацин	Устойчивый

По продолжительности стационарного лечения до развития клинических признаков бактериального осложнения пациенты III типа подразделялись на два подтипа: IIIa, находившихся на лечении до 7 суток, и IIIб, у которых ИО развились в более поздние сроки. ВИЧ-инфицированные, отнесенные к подтипу IIIa, составили подгруппу 3а (n = 3), а отнесенные к подтипу IIIб — подгруппу 3б (n = 10). У пациентов разных подгрупп были выявлены различия по степени соответствия результатов бактериологического исследования назначенной АБТ. Так, стартовая АБТ не потребовала смены у 30% пациентов подгруппы 3а, а также у 45% — подгруппы 3б. Таким образом, было установлено, что соответствие стартовой антибактериальной терапии результатам бактериологического исследования составило от 20 до 100% в разных группах пациентов (табл. 8).

В настоящее время проблема глобального распространения полирезистентных возбудителей, особенно грамотрицательных бактерий, приобрела черты национальной угрозы для Российской Федерации. Так, по данным исследования «МАРАФОН», выявлена крайне высокая распространенность устойчивости к современным

цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>75%) и прежде всего у *K. pneumoniae*, что исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae* [7]. Частота выделения грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, достигла 60% [8]. Неоднократные госпитализации лиц с иммунодефицитом могут способствовать контаминации пациентов полирезистентной микрофлорой, способной вызвать тяжелые ИО [9]. В связи с этим особую актуальность приобретает рациональное назначение антимикробных препаратов с учетом вероятной устойчивости возбудителя. Эмпирическая АБТ у больных ВИЧ-инфекцией должна быть основана на стратификации пациентов по риску инфицирования полирезистентными возбудителями и локализации ИО (табл. 9). Так, перечень антибактериальных препаратов, которые могут быть рекомендованы для лечения ИО дыхательных путей и легких, различается у пациентов разных групп. Повышение риска участия в развитии осложнений полирезистентных возбудителей определяет необходимость назначения все более активно действующих препаратов широкого профиля (табл. 10).

Таблица 8

**Соответствие стартовой АБТ и результатов бактериологического исследования
в группах пациентов (n=21)**

Стратификация пациентов по риску наличия полирезистентных возбудителей	1 группа (n = 3)	2 группа (n = 5)	3 группа (n = 13)	
			подгруппа 3а	подгруппа 3б
Нозологическая форма бактериальной инфекции	Внебольничная пневмония, инфицированная рана плеча	Бронхопневмония, деструктивная пневмония, хронический бронхит (обострение)	Хронический пиелонефрит, хронический цистит (обострение), пневмония	Хронический пиелонефрит, хронический цистит, (обострение), бронхопневмония, септическая пневмония
Возбудители	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС и карбапенемаз), <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС), <i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i> (продуцент карбапенемаз)	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС и карбапенемаз, <i>E. coli</i> (продуценты БЛРС), <i>A. baumannii</i> (продуцент карбапенемаз), <i>S. marcescens</i> (продуцент БЛРС), <i>S. haemolyticus</i> (MRCNS), <i>P. aeruginosa</i>
АБТ, назначаемые в схеме эмпирической АБТ	Цефтриаксон, левофлоксацин, ципрофлоксацин	Цефтриаксон, левофлоксацин	Норфлоксацин, цефтриаксон	Цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, норфлоксацин, ципрофлоксацин, клиндамицин, тигециклин
Соответствие эмпирической АБТ и результатов бактериологического исследования	100%	20%	30%	45%

Таблица 9

Стратификация ВИЧ-инфицированных пациентов с ИО по риску инфицирования полирезистентными возбудителями

Признак	ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО			
	I типа	II типа	IIIa типа	IIIб типа
Характер инфекции	Внебольничная без факторов риска	Внебольничная, тип с «внешними» факторами риска БЛРС или ПРВ	Нозокомиальная без «внешних» факторов риска	Нозокомиальная с «внутренними» факторами риска ПРВ
Контакт с ЛПУ	Не было стационарного лечения в течение последних 3 мес.	Неоднократные госпитализации, перевод из другого стационара	Длительность нахождения в стационаре ≤7 дней (вне ОРИТ)	Длительные повторные госпитализации, длительность нахождения в стационаре >7 дней, (нахождение в ОРИТ)
Предшествующая АБТ	Не было	Предшествующая терапия цефалоспорины III поколения или фторхинолонами	Не получали АБТ	Неэффективная предшествующая АБТ. Повторные курсы несколькими АМП
Дополнительные факторы риска	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; уровень CD4 < 200 кл/мкл	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; CD4 < 200 кл/мкл	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; уровень CD4 < 200 кл/мкл; Факторы риска MRSA ¹ ; <i>P. aeruginosa</i> ² ; карбапенем-устойчивых энтеробактерий ³
Риск наличия резистентности бактерий	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС, MRSA, НФГОБ	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС, карбапенемаз, НФГОБ, продуценты карбапенемаз, MRSA

¹ Факторы риска MRSA: наличие внутрисосудистого катетера; назальное носительство MRSA; в/в наркоманы;

² Факторы риска *P. aeruginosa*: нахождение в ОРИТ; ИВА дольше 4 суток; наличие бронхоэктазов, муковисцидоза; наличие уретрального катетера; ³ Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий (предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы.

Спектр препаратов, предназначенных для лечения инфекций мочевыводящих путей, также различался у пациентов разных типов (табл. 11).

Дифференцированный подход к выбору препаратов для стартовой АБТ может способствовать более эффективной терапии ИО, так как сокращает её длительность, улучшает течение основного заболевания, препятствует распространению устойчивых бактерий в стационарах [10, 11]. Микробный пейзаж стационара постоянно изменяется, поэтому рекомендации по эмпирической АБТ у пациентов с иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией и ИО, имеющих различные факторы риска полирезистентности возбудителей, требуют периодического обновления.

Заключение

Таким образом, спектр возбудителей бактериальных осложнений у ВИЧ-инфицированных больных был разнообразным с превалированием грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно энтеробактерий. Наиболее распространенным возбудителем инфекционных осложнений оказалась *Klebsiella pneumoniae*. Профили стартовой АБТ только в 47% случаев совпадали с результатами антибиотикограммы. Факторами риска участия полирезистентных возбудителей в развитии ИО у ВИЧ-инфицированных больных можно считать выраженность иммунодефицита, наличие ранее проводимой антибактериальной

Таблица 10

Выбор стартовой АБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей с учетом стратификации по риску наличия полирезистентных возбудителей

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО нижних дыхательных путей			
I типа	II типа	III типа	
		подтипа IIIa	подтипа IIIб
Антистрептококковые цефалоспорины III поколения ¹ Ингибиторозащищенные аминопенициллины ² Фторхинолоны ³	Ингибиторозащищенные Аминопенициллины ¹ Карбапенем без антисинегнойной активности ⁴ Фторхинолоны ³	Карбапенем II группы ⁵ Ингибиторозащищенные аминопенициллины ² Ингибиторозащищенные цефалоспорины ⁶ При риске MRSA к любой терапии добавить Линезолид или Ванкомицин или Телаванцин	Карбапенем II группы ⁵ ; Ингибиторозащищенные Цефалоспорины ⁶ Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью ⁷ При риске MRSA к любой терапии добавить Линезолид или Ванкомицин или Телаванцин При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий — проводить комбинированную терапию Карбапенемом II группы в максимальной дозе, Колистином (или Тигециклином) ± Аминогликозидом

¹Цефотаксим, Цефтриаксон; ²Амоксициллин/клавуланат, Ампициллин/сульбактам; ³Левифлоксацин, Моксифлоксацин; ⁴Эртапенем; ⁵Имипенем, Меропенем, Дорипенем; ⁶Цефоперазон/сульбактам; ⁷Пиперациллин/тазобактам.

Таблица 11

Выбор стартовой АБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с учетом стратификации по риску наличия полирезистентных возбудителей

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО мочевыводящих путей			
I типа	II типа	III типа	
		подтипа IIIa	подтипа IIIб
При инфекциях верхних отделов мочевых путей антистрептококковые цефалоспорины III поколения ¹ ; аминогликозиды ² ; фторхинолоны ³ ; ингибиторозащищенные аминопенициллины ⁴ При инфекциях нижних отделов мочевых путей (цистит, уретрит): нитрофураны; цефалоспорины II поколения ⁵ ; норфлоксацин, фосфомицин трометамол	Карбапенем без антисинегнойной активности ⁶ ; фосфомицин; ингибиторозащищенные цефалоспорины ⁷	Карбапенем без антисинегнойной активности ⁶ ; ингибиторозащищенные цефалоспорины ⁷ ; фосфомицин в/в; нитрофураны ± амикацин; фосфомицин	Карбапенем II группы ⁸ ; ингибиторозащищенные цефалоспорины ⁷ ± амикацин; колистин + амоксициллин/клавуланат или левифлоксацин

¹Цефотаксим, Цефтриаксон; ²Гентамицин; ³Левифлоксацин, Офлоксацин; ⁴Амоксициллин/клавуланат; ⁵Цефиксим, Цефтибутен; ⁶Эртапенем; ⁷Цефоперазон/сульбактам, Цефтазидим/авибактам; ⁸Имипенем, Меропенем, Дорипенем.

терапии, период и место выявления инфекционного осложнения, локализацию инфекционного процесса. Использование в клинической практике дифференцированного подхода к назначению антибактериальных препаратов для стартовой эмпирической терапии у больных ВИЧ-инфекцией может повысить качество лечения инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией.

Литература

1. Справка Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 23.11.2018. — URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
3. Дворак, С.И. Определение и мониторинг устойчивости к антибиотикам бактерий, выделенных у больных ВИЧ-инфекцией / С.И. Дворак [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 106.
4. Manno D. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno, M. Puoti, L. Signorini et al. // Infection. — 2009. Aug; 37(4):334-9.
5. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. — М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с.
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Клинические рекомендации. — М. МАКМАХ, 2015. — <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
7. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2017. — Т. 19, № 1. — С. 49–56.
8. Суборова, Т.Н. Распространенность устойчивости к меропенему у грамотрицательных бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара / Т.Н. Суборова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18, № 2, прил. 1. — С. 41.
9. Полухина, О.В. Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / О.В. Полухина, Д.А. Гранов, Т.Н. Суборова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2012. — Т. XIV, № 4. — С. 27–32.
10. Гусаров, В.Г. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2014. — Т. 9 (3). — С. 108–112.

Авторский коллектив:

Дворак Светлана Ивановна — врач-эпидемиолог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-908-62-29, e-mail: sdvorac@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)786-35-55

11. Гусаров, В.Г. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 20 (5). — С. 11–18.

References

1. Spravka Federal'noj sluzhby' po nadzoru v sfere zashhity' prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ot 23.11.2018. URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Dzh. Bartlett, Dzh. Gallant, P. Fam. Klinicheskie aspekty' VICH-infekcii. 2009–2010. — М.: R.Valent, 2010. — 490 s.
3. Dvorak, S.I. Opredelenie i monitoring ustojchivosti k antibiotikam bakterij, vy'delenny'x u bol'ny'x VICH-infekciej / S.I. Dvorak, N.G. Zaxarova, E.V. Stepanova, V.V. Rassoxin // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2014. — Т.6, №4. — С. 106.
4. Manno D. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno, M. Puoti, L. Signorini et al. // Infection. — 2009. Aug; 37(4):334-9.
5. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi / Rossijskie klinicheskie rekomendacii / Pod red. S. V. Yakovleva, N. I. Briko, S. V. Sidorenko, D. N. Procenko. — М.: Izdatel'stvo «Pero», 2018. — 156 s.
6. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam // Klinicheskie rekomendacii. — М. МАКМАХ, 2015. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
7. Suxorukova, M.V. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'ny'x shtammov Enterobacteriaceae v stacionarax Rossii: rezul'taty' mnogocentrovogo e'pidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013-2014 / M.V. Suxorukova [i dr.] // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. — 2017. — Т.19, №1. — С. 49-56.
8. Suborova, T.N. Rasprostranennost' ustojchivosti k meropenemu u gramotriczatel'ny'x bakterij, vy'delenny'x iz krovi pacientov mnogoprofil'nogo voenno-medicinskogo stacionara / T.N. Suborova [i dr.] // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya. — 2016. — Т.18, №2, pril. 1. — С. 41.
9. Poluxina, O.V. Chastota razvitiya i svojstva vozбудitelej infekcionny'x oslozhnenij u pacientov, perenesshix ortotopicheskuyu transplantaciju pečeni / O.V. Poluxina, D.A. Granov, T.N. Suborova // Vestnik transplantologii i iskusstvenny'x organov. — 2012. — Т. XIV, № 4. — С.27-32.
10. Gusarov, V.G. Antibiotikorezistentnost': puti resheniya problemy' v mnogoprofil'nom stacionare / V.G. Gusarov, M.N. Zamyatin, B.A. Teply'x, I.V. Oprishhenko, N.M. Gogiberidze, E.E. Nesterova, N.N. Lashenkova, B.A. Teply'x, Yu.I. Goroxovatskij, M.N. Zamyatin // E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. — 2015. — Т. 20 (5). — С.11-18.

Суборова Татьяна Николаевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.б.н.; тел.: +7-911-988-86-70, e-mail: microbiologMA@list.ru

Захарова Наталья Георгиевна — клинический фармаколог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)251-08-35

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-244-39-92, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БАКТЕРИЕМИИ *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Курмуков, А.М. Пронина, Ш.Р. Кашия, Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, И.В. Терещенко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Burkholderia cenocepacia bacteremia in the oncology clinic: clinical features and outcomes

I.A. Kurmukov, A.M. Pronina, Sh.R. Kashiya, N.S. Bagirova, N.V. Dmitrieva, Z.V. Grigor'yevskaya, I.N. Petuhova, I.V. Tereshchenko

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Цель: описание клинического течения и исходов при бактериемии *Burkholderia cenocepacia* у пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

Материалы и методы: десять взрослых пациентов с микробиологически подтвержденной катетер-ассоциированной бактериемией *Burkholderia cenocepacia*. Идентификация микроорганизмов проводилась масс-спектрометрическим анализом белковой фракции микробной клетки; чувствительность к антимикробным препаратам определяли на микробиологических анализаторах «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Германия) или «VITEK 2» (Франция).

Результаты: в большинстве случаев клиническая картина бактериемии была неявной, что затруднило быстрое выявление инфекции кровотока стандартными клиническими инструментами диагностики. Постоянным симптомом была лихорадка; лейкоцитоз или лейкопения, которые можно было бы связать с инфекцией, не зафиксированы. Во всех случаях антибиотикотерапию начинали с первых суток появления симптомов инфекции. Септический шок осложнил течение бактериемии только в одном наблюдении. У всех пациентов с имплантированными венозными порт-системами они были колонизированы и в последующем удалены. После микробиологической идентификации коррекция эмпирической антибиотикотерапии потребовалась в 7 случаях. Все пациенты были излечены и продолжили плановое ранее противоопухолевое лечение.

Заключение: учитывая низкую вероятность спорадических случаев, выявление в медицинском учреждении более 1 случая бактериемии *Burkholderia cenocepacia* за небольшой промежуток времени должно быть поводом для проведения санитарно-эпидемиологического расследования. Эмпирическая антибиотикотерапия, применяющаяся в настоящее время при фебрильной нейтропении, клинически эффективна в большинстве случаев *Burkholderia cenocepacia*, однако пероральный прием антибиотиков не обеспечивает эрадикацию возбудителя из внутреннего просвета венозных катетеров. Идентификация возбудителя и определение чув-

Abstract

Aim of the study: To determine clinical course of *Burkholderia cenocepacia* bacteremia and outcomes in patients receiving cancer therapy.

Materials and methods: We indentified 10 adult patients with culture-verified catheter-related *Burkholderia cenocepacia* bacteremia. Pathogens were identified with protein mass spectrometry of bacteria cells. Testing for the «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Germany) did antibiotic sensitivity or «VITEK 2» (France).

Results: In the majority of cases course of bacteremia was indolent; this fact precluded its rapid identification with standard procedures for diagnosing bloodstream infection. All patients developed fever but we revealed neither leukocytosis nor leucopenia which could be attributed to active infection. However, antibiotic treatment was initiated during the 24 h after the first signs of infection in all cases. In one patient bacteremia was complicated with septic shock. We revealed that *Burkholderia cenocepacia* was able to form biofilms and persist in implanted venous port systems after treatment and in order to eradicate the pathogen venous catheters had to be removed despite effective antibacterial treatment. Initial treatment was prescribed empirically and further antibacterial treatment was adjusted based on sensitivity testing results in 7 patients. *Burkholderia cenocepacia* eradication rate was 100 % and all patients were cured and were able to continue prescribed cancer therapy afterwards.

Conclusion: given to the low frequency of *Burkholderia cenocepacia* sporadic infections, clinicians must be aware of the possibility of drugs and medical supplies contamination with this pathogen. If one reveals ≥ 1 case of *Burkholderia cenocepacia*-associated infection the internal investigation must be initiated. Empiric antimicrobial therapy widely prescribed to treat febrile neutropenia in cancer patients is effective in these cases. However, it cannot eradicate the pathogen from inner lumen of implanted venous catheters. Identification of the possible pathogen in blood cultures and antibiotics sensitivity testing using microbiological analyzers prompts the diagnosis of bacteremia and prescription of most effective therapy.

ствительности к антимикробным препаратам с помощью микробиологических анализаторов способствует быстрой диагностике инфекции кровотока и адекватной коррекции эмпирической антибиотикотерапии.

Ключевые слова: *Burkholderia cenocepacia*; бактери-емия; госпитальная эпидемиология; внутрибольничная инфекция; антибиотикорезистентность; полностью имплантируемые порт-системы.

Введение

Burkholderia cenocepacia, грамотрицательная неферментирующая бактерия, важный представитель бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* (геновар III), относится к условно-патогенным бактериям и в Российской Федерации имеет существенное значение как возбудитель инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [1]. Частота инфекции кровотока, вызванной *B. cenocepacia* у пациентов без муковисцидоза, в общем очень невелика и ограничена, как правило, либо спорадическими случаями внебольничного инфицирования при внутривенных инъекциях (например, у героиновых наркоманов), либо внутрибольничными эпидемическими вспышками, обычно вследствие нарушения санитарно-эпидемических правил приготовления или использования растворов для внутривенных инфузий [2]. Клиническая и эпидемическая важность *B. cenocepacia* связана с удивительной природной и приобретаемой устойчивостью к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам, применяемым в медицине [3], а вызванная этим возбудителем бактериемия — высокой атрибутивной летальностью [4]. В феврале — марте и августе 2018 г. в клиниках НИИ клинической онкологии бактериемия *B. cenocepacia* была выявлена у 10 пациентов. Проведенный после первых двух выявленных случаев бактериемии аудит полученного пациентами противоопухолевого и сопроводительного лечения, санитарное обследование использовавшихся для лечения помещений и оборудования существенных нарушений не обнаружил. При повторных микробиологических исследованиях содержимого флаконов и ампул (фабричного производства и с ненарушенной упаковкой), отобранных из списка лекарств и тех же производственных серий, которые получали пациенты с выявленной бактериемией, из раствора, содержавшегося в одной из ампул дексаметазона, был получен рост *Enterobacter kobei*, в связи с чем весь препарат «подозрительной» серии был изъят из обращения. Одновременно прекратились и новые случаи заражения *B. cenocepacia*. При повторном выявлении бактериемии *B. cenocepacia* в середине августа 2018 г. было проведено аналогичное санитарно-эпидемическое расследование

Key words: *Burkholderia cenocepacia*; bloodstream infection; hospital epidemiology; nosocomial infection; antimicrobial resistance; totally implantable venous access port.

и микробиологическое исследование препаратов производственных серий, полученных пациентами. Из содержимого одной ампулы дексаметазона был получен рост *Ralstonia pickettii* (*Ralstonia mannitolilytica*). В течение месяца после изъятия из обращения дексаметазона этой серии (иной, чем при первой эпидемической вспышке, но того же производителя) новые случаи заражения *B. cenocepacia* не выявлены.

Цель исследования — описание случаев бактериемий *B. cenocepacia*, выявленных в феврале — августе 2018 г. у пациентов, получавших противоопухолевое лечение в нашей клинике.

Материалы и методы

Десять взрослых пациентов (медиана возраста 53,5 года), получавших лечение по поводу злокачественных новообразований, с микробиологически подтвержденной бактериемией *Burkholderia cenocepacia*. Все пациенты получали дексаметазон «подозрительных» серий либо в связи с противоопухолевой химиотерапией (9 пациентов), либо в раннем послеоперационном периоде (1 пациент).

Микробиологическое исследование проведено в лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии нашего института. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов использовали масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе «MALDI-TOF Microflex LT» (Германия) с общей базой данных, включающей более 5000 микроорганизмов. Результат видовой идентификации считали высоковероятным при индексе достоверности не менее 2,300. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов «Microscan WalkAway 40/96 Plus» (Германия) и «VITEK 2» (Франция).

Проспективно фиксировали клинические и лабораторные данные при развитии клинических проявлений инфекции: витальные функции, наличие возможных очагов инфекции, уровень лейкоцитов и выраженность сдвига лейкограммы влево, уровень прокальцитонина, результаты микробиологического исследования биологических жидкостей и удаленных устройств венозного доступа, а также проводившееся антибактериальное лечение,

его эффективность и длительность. Ретроспективно установили момент введения дексаметазона «подозрительных» серий (то есть вероятного инфицирования) и время, прошедшее до первых клинических проявлений. Для объективизации симптомов и понимания возможности клинического предположения инфекции кровотока для каждого пациента на момент развития лихорадки оценивали проявления синдрома системного воспалительного ответа

(ССВО) [5] и клинической вероятности инфекции кровотока [6]. Демографические и исходные данные пациентов приведены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Основным и постоянным клиническим проявлением инфекции кровотока, вызванной *V. septicemia*, была лихорадка (табл. 2). У 4 пациентов лихорадка возникла в первые сутки после

Таблица 1

Общие сведения о пациентах, включенных в исследование

Пациент*	Возраст (полных лет)	Пол	Диагноз опухолевого заболевания	Лечение опухолевого заболевания
A	44	Женский	Рак яичников (низкодифференцированная аденокарцинома)	Комбинированное лечение (2014 – 2018); химиотерапия
B	57	Женский	Рак молочной железы	Химиотерапия (неoadъювантный режим)
C	44	Женский	Рак яичников (серозная аденокарцинома)	Комбинированное лечение (2015 – 2018); химиотерапия
D	69	Женский	Рак слепой кишки	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
E	50	Женский	Рак поджелудочной железы	Химиотерапия
F	69	Мужской	Рак поджелудочной железы	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
G	58	Женский	Рак желудка	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия
I	42	Мужской	Гепатоцеллюлярный рак	Хирургическое лечение — правосторонняя гемигепатэктомия
K	30	Женский	Синовиальная саркома	Комбинированное лечение (2016 – 2018); химиотерапия
L	68	Мужской	Рак желудка	Комбинированное лечение (2017 – 2018); химиотерапия

*Пациенты кодированы буквами латинского алфавита последовательно, в соответствии с датой вероятного инфицирования.

Таблица 2

Клинические и лабораторные проявления бактериемии *V. septicemia*

Пациент	Время, прошедшее от начала инфузии до развития лихорадки	Основные клинические проявления	ССВО ^{а1}	PittBS ^{а1}	РСТ ^{а1} , [нг/мл]	Микробиологическое исследование крови
A ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	1	Н/И	Н/И
A ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
B ^{а1}	Через 20 мин	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
C ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	1	Н/И	Н/И
C ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка, артериальная гипертензия	2	0	Н/И	BC
D ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	3	0	Н/И	Н/И
D ^{а1}	В течение 1-го часа	Лихорадка, артериальная гипертензия	3	2	138,75	BC
E ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка	3	2	0,95	BC

Окончание таблицы 2

Пациент	Время, прошедшее от начала инфузии до развития лихорадки	Основные клинические проявления	ССВО ^{а1}	PittBS ^{а1}	РСТ ^{а1} , [нг/мл]	Микробиологическое исследование крови
F ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка, одышка	4	1	Н/И	Н/И
F ^{а1}	—	Септический шок	4	3	5,7	BC
G ^{а1}	Через 20 минут	Лихорадка	2	2	0,12	BC
I ^{а1}	Через 4 суток	Лихорадка	3	2	Н/И	BC
K ^{а1}	В течение 1-х суток	Лихорадка	4	1	4,38	BC
L ^{а1}	Через 3 суток (амбулаторно)	Лихорадка	2	1	Н/И	Н/И
L ^{а1}	—	Лихорадка, пневмония	1	0	0,05	BC

BC — *V. septicemia*; Н/И — исследование не проводилось;

^{а1} эпизод лихорадки после заражения;

^{а1} повторное использование перманентного сосудистого доступа (во время следующего курса противоопухолевого лечения);

^{а1} микробиологическое подтверждение бактериемии через 10 суток от момента заражения;

^{а1} ССВО — синдром системного воспалительного ответа, количество выявленных критериев;

^{а1} PittBS — Pittsburgh Bacteremia Score (оценка вероятности инфекции кровотока по клиническим данным), сумма баллов;

^{а1} РСТ — максимальный уровень прокальцитонина в первые 48 ч клинических проявлений.

инфицирования, сопровождалась ознобом и повышением артериального давления. Отсроченное, более чем через 2 суток после введения инфицированного раствора, возникновение лихорадки отмечено у 6 пациентов. Ни у кого лихорадка не сопровождалась значительным лейкоцитозом или лейкопенией. При повторном использовании инфицированного венозного доступа лихорадка рецидивировала, всегда появляясь уже в первые часы. Уровень прокальцитонина варьировал в очень широких пределах, и небольшое число наблюдений не позволяет определить его значение в ранней диагностике бактериемии *V. septicemia*.

Была установлена резистентность выделенных штаммов возбудителя к тикарциллину/клавулановой кислоте и пиперациллину (исследованы все штаммы), а также к аминогликозидам (исследованы только штаммы, выделенные из крови пациентов E, I, K). Высокая чувствительность была обнаружена в обоих случаях тестирования к пиперациллину/тазобактаму (исследованы только штаммы, выделенные из крови пациентов I и K). Данные в отношении чувствительности выделенных из крови штаммов к другим антибактериальным препаратам приведены в таблице 3.

Таблица 3

Чувствительность выделенной из крови культуры *V. septicemia* к основным антибактериальным препаратам

Культура крови пациента	Карбапенемы	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим)	Фторхинолоны	СФМ/ТП
A	R	R	R	S
B	S	R	S	S
C	S	S	S	S
D	R	R	S	S
E	S	R	S ^{а1} / R ^{а1}	R
F	S	R	S	R
G	S	R	S	R
I	S	R	S	R
K	S	R	S	R
L	S	R	S	R

СФМ/ТП — сульфаметаксазол/триметоприм; R — резистентная; S — чувствительная;

^{а1} в отношении левофлоксацина; ^{а1} в отношении ципрофлоксацина.

Всем пациентам антибиотикотерапия была назначена не позднее первых суток развития лихорадки, при этом эмпирическая антибиотикотерапия госпитализированным больным основывалась на внутрибольничных эпидемических данных, а амбулаторным пациентам — на стандартных рекомендациях о проведении антибиотикотерапии при фебрильной нейтропении в амбулаторной практике. Одному пациенту (F) первичная антибиотикотерапия была назначена в другом лечебном учреждении.

Проведенное лечение, включавшее антибиотикотерапию и удаление сосудистого доступа, отражено в таблице 4.

У 5 пациентов признаки инфекции возникли отсроченно, после выписки из стационара. В соответствии с полученными рекомендациями четверо из них (A, C, D, L) принимали амоксициллин/клавулановую кислоту и цiproфлоксацин внутрь, что привело к быстрому купированию симптомов ин-

фекции и не изменило запланированный график госпитализаций для проведения химиотерапии. Ни у кого из них перманентный сосудистый доступ — полностью имплантируемая порт-система (ПИПС) — до следующего курса противоопухолевого лечения не использовался. Возобновление инъекций или инфузий через ПИПС у всех этих пациентов привело к рецидиву лихорадки, а при посеве крови была выявлена бактериемия *B. cephalosporii*. Одной пациентке (C) ПИПС при рецидиве лихорадки была удалена немедленно, после чего проводилась антибиотикотерапия левофлоксацином внутрь; лихорадка после удаления порт-системы прекратилась и больше не рецидивировала. В трех остальных случаях эмпирическая антибиотикотерапия была скорректирована после получения результатов чувствительности возбудителя; во всех этих случаях антибактериальные препараты вводились через порт-системы до их удаления, а затем — в периферические вены. Один

Таблица 4

Антимикробное лечение и венозный доступ

Пациент	Эмпирическая антибиотикотерапия (длительность в сутках)	Антибиотикотерапия 2-й линии (длительность в сутках)	Результат лечения	Примечание
A ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (5)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
A ^{bl}	Меропенем в/в (4)	СФМ/ТП в/в (6)	Выздоровление	ПИПС удалена
B ^{al}	Пиперацillin/ тазобактам в/в (5)	—	Выздоровление	Катетер удален немедленно
C ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (7)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
C ^{bl}	Левифлоксацин внутрь (5)	—	Выздоровление	ПИПС удалена немедленно
D ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (5)	СФМ/ТП внутрь (8)	Нормотермия	ПИПС не использовался
D ^{bl}	ЦФ/СБ в/в (1)	Меропенем в/в (6) и СФМ/ТП внутрь (9)	Выздоровление	ПИПС удалена
E ^{al}	Ванкомицин и ЦФ/СБ в/в (3)	Меропенем в/в (4)	Выздоровление	ПИПС удалена
F ^{al}	Азитромицин внутрь и цефепим в/в (4)	—	Септический шок	ПИПС использовался
F ^{bl}	—	Меропенем в/в (10)	Выздоровление	ПИПС удалена во время 2-й линии терапии
G ^{al}	Моксифлоксацин внутрь (7)	—	Выздоровление	ПИПС удалена
I ^{al}	Имипенем/ циластатин (5)	—	Выздоровление	Катетер удален на 4-е сутки
K ^{al}	ЦФ/СБ в/в (1)	Меропенем в/в (14)	Выздоровление	ПИПС удалена
L ^{al}	ЦПФ + АК/КК внутрь (7)	—	Нормотермия	ПИПС не использовался
L ^{bl}	ЦФ/СБ в/в и кларитромицин внутрь (3)	Меропенем в/в (7) и левофлоксацин в/в (5)	Выздоровление	ПИПС удалена

в/в — внутривенно; ЦПФ — цiproфлоксацин; АК/КК — амоксициллин/клавулановая кислота, СФМ/ТП — сульфаметаксазол/триметоприм, ЦФ/СБ — цефоперазон/сульбактам; ПИПС — полностью имплантируемая порт-система;

^{al} эпизод лихорадки после заражения;

^{bl} рецидив лихорадки при использовании ПИПС во время следующего курса противоопухолевого лечения;

^{bl} микробиологическое подтверждение бактериемии.

пациент (F) в первые сутки лихорадки был госпитализирован в больницу по месту проживания, где получал цефепим внутривенно и азитромицин перорально. Для проведения инфузионной терапии использовалась ПИПС. Несмотря на лечение, состояние пациента ухудшалось, через четверо суток развился септический шок. После перевода в отделение реанимации нашей клиники были выполнены посевы крови и смена антибиотикотерапии на меропенем, который также вводился через порт-систему до ее удаления. Шок разрешился в течение следующих 3 суток лечения.

У 6 пациентов лихорадка после инфицирования появилась еще во время стационарного лечения, в связи с чем посевы крови и внутривенное назначение антибактериальных препаратов были проведены сразу же; в двух случаях потребовалась коррекция эмпирической антибиотикотерапии после получения результатов чувствительности возбудителя к антибиотикам. Одной пациентке (B), получавшей химиотерапию, внутривенные вливания проводились через катетер периферической вены; в этом случае замена сосудистого доступа была проведена немедленно при появлении лихорадки, а забор крови на микробиологическое исследование был проведен только из периферической вены. У одного пациента (I) инфицирование произошло в раннем послеоперационном периоде, а в качестве венозного доступа использовался не-туннелируемый катетер центральной вены. Остальным пациентам (E, G, K, L) антибактериальные препараты вводились через порт-системы до их удаления, а затем — в периферические вены.

Во всех случаях рост культуры *B. ceposerasia* в крови, забранной из венозных катетеров, опережал рост культуры из периферической крови: медиана времени роста культуры из крови, забранной для исследования из катетера (ПИПС), составила 9 ч 48 мин (от 4 ч 13 мин до 14 ч 16 мин), а медиана разности времени — 13 ч (от 3 ч 28 мин до 15 ч 37 мин), что соответствует формальным критериям катетер-ассоциированной инфекции кровотока [7].

Сложность лечения пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *B. ceposerasia*, и включенных в наше описание, была связана с несколькими факторами: отсутствием в большинстве случаев яркой клинической картины бактериемии непосредственно во время заражения; наличием в большинстве наблюдений не только искусственного пути заражения, но и искусственного вторичного очага инфекции в виде перманентного сосудистого доступа (постоянной имплантированной порт-системы); множественной резистентностью к антибиотикам, а при второй эпидемической вспышке — и к триметоприм-сульфометаксазолу. Эти факторы определенно препятствовали бы-

строй клинической диагностике инфекции кровотока (у 6 пациентов), назначению адекватной (как по антибиотикорезистентности, так и по пути введения антибиотиков) эмпирической антибиотикотерапии (у 7 пациентов), а в 7 наблюдениях привели к колонизации перманентных венозных сосудистых доступов и рецидивам эпизодов бактериемии при их последующем использовании.

Внутривенный путь непреднамеренного заражения описывается в большинстве сообщений об эпидемических вспышках бактериемии комплексом *B. cepacia* в лечебных учреждениях; при этом очень редко удается установить непосредственный источник заражения, но изъятие из обращения всех потенциально инфицированных препаратов всегда прекращает эпидемическую вспышку [2, 4, 8]. Описанная нами серия является по существу двумя эпидемическими вспышками, соответствовавшими заражению пациентов одного из отделений химиотерапии нашей клиники в феврале (первые четыре наблюдения) и четырех отделений (двух хирургических и двух отделений химиотерапии) во второй половине августа 2018 г. (последние шесть наблюдений). Наиболее вероятной причиной бактериемии в описываемых нами случаях стало непреднамеренное внутривенное введение инфицированного раствора дексаметазона: содержимое некоторых из исследованных ампул двух производственных серий этого препарата было нестерильным; бактериемия *B. ceposerasia* была выявлена только у пациентов отделений, где использовался препарат этих двух серий; после изъятия препаратов «подозрительных» серий случаи выявления бактериемии *B. ceposerasia* прекратились.

Точность микробиологического диагноза, безусловно, зависит от метода идентификации бактерий. В описываемых наблюдениях не удалось провести молекулярный анализ бактерий выделенных из крови культур. Однако использование автоматизированной системы идентификации возбудителей на основании времяпролетной масс-спектрометрии при индексе достоверности выше 2,300 сводит ошибку верификации *B. ceposerasia* во всех выделенных культурах к минимуму. В описанных наблюдениях быстрая идентификация возбудителя при микробиологическом исследовании позволила своевременно провести коррекцию эмпирической антибиотикотерапии (во всех случаях — в течение первых 3 суток после выполнения посева крови), что, безусловно, способствовало эффективности лечения.

В большей части наших наблюдений временной промежуток от момента инфицирования до появления яркой клинической картины бактериемии превышал 2 суток (см. табл. 2). Отсроченный иммунный ответ, по-видимому, является характер-

ной особенностью при заражении *B. ceposerpacia* и может быть обусловлен отсутствием у большинства пациентов предшествующего контакта с возбудителем (и соответственно, отсутствием антител). Во всяком случае, описывая случаи бактериемии комплексом *B. serapia*, выявленные по базе крупнейшей сети госпиталей в США за 17 лет (248 пациентов), El. Chakhtoura et al. отметили, что после непреднамеренного внутривенного введения зараженных растворов у пациентов с муковисцидозом (эти пациенты имели антитела к *B. serapia*) клинические проявления инфекции кровотока возникали немедленно, а у большинства пациентов без муковисцидоза — через несколько часов или суток. [9]. Использование в сопроводительном лечении стероидных и нестероидных противовоспалительных средств (в нашей когорте — у всех пациентов), миелосупрессивное действие цитостатической терапии (у 9 из 10 пациентов) модифицировало иммунный ответ и «смягчало» симптомы бактериемии, значительно снижая чувствительность стандартных клинических инструментов диагностики инфекции кровотока. В частности, оценка более чем 4 балла по Питтсбургской шкале инфекции кровотока (PittBS), соответствующая высокой вероятности инфекции кровотока, не была зарегистрирована нами ни у кого из пациентов, что существенно отличается от обычно регистрируемой чувствительности этого показателя в отношении пациентов с бактериемией [10]. У наших пациентов, получавших химиотерапию, лихорадка всегда развивалась на несколько дней раньше, чем проявлялась гематологическая токсичность, и назначение им антибиотикотерапии, соответствовавшей протоколу эмпирической антибиотикотерапии при фебрильной нейтропении [11], приводило к купированию основных проявлений инфекции еще до развития нейтропении. В отличие от часто отмечаемой при бактериемии *B. ceposerpacia* высокой госпитальной летальности [9], ни один пациент нашей серии не погиб, а после успешного излечения инфекции всем была продолжена планировавшаяся ранее противоопухолевая терапия.

Особого внимания в связи с бактериемией *B. ceposerpacia* заслуживает вопрос сохранения или удаления венозного доступа и других внутрисосудистых искусственных устройств. Объем наших наблюдений, очевидно, недостаточен для однозначных выводов. Бактериологическое исследование удаленных катетеров порт-системы было проведено только в 6 случаях, в 4 из них был получен рост *B. ceposerpacia*. Все эти пациенты к моменту удаления ПИПС получали антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью возбудителя, пяти пациентам антибиотики вводились через порт-систему. Вероятно, латентный период после

инфицирования до клинических проявлений бактериемии и начала антибиотикотерапии оказался достаточным и для колонизации таких устройств, и для формирования колоний *B. ceposerpacia* биопленок. Образование биопленок — один из важных факторов высокой устойчивости колоний некоторых бактерий, в том числе комплекса *B. serapia*, к неблагоприятным для них воздействиям окружающей среды. В случае *B. ceposerpacia* в настоящее время установлен не только вторичный положительный мессенджер — циклический ди-гуанозин-монофосфат (общий вторичный мессенджер образования биопленок для многих видов бактерий), но и его эффекторы, и весь каскад реакций, регулирующих создание биополимер-стабилизирующего экзополисахарида биопленки. Считается, что используемый *B. ceposerpacia* тип регуляции, включающий двойную последовательную транскрипцию с участием альтернативного сигма-фактора RpoN ($\sigma 54$) и энхансер-связывающего белка VerB, в условиях положительного кворум-сенсинга позволяет бактериям эффективно обеспечивать и другие процессы жизнедеятельности, в том числе размножение, даже при крайне ограниченных ресурсах или цитостатических (бактериостатических) воздействиях [12]. С этой биологической особенностью, вероятно, связано то, что во всех четырех случаях клинически успешного эмпирического лечения перорально применявшимся ципрофлоксацином *B. ceposerpacia* оказалась способной к длительному сохранению во внутреннем просвете полностью имплантированных порт-систем, вызывая рецидив бактериемии при повторном использовании сосудистого доступа. Из соображений безопасности при подозрении бактериемии *B. ceposerpacia* следует, по-видимому, незамедлительно удалять (переставлять) венозные катетеры, а после подтверждения диагноза — по возможности и все другие, в том числе имплантируемые и перманентные внутрисосудистые устройства, поверхность которых может быть местом колонизации *B. ceposerpacia*.

Выводы

1. Учитывая низкую вероятность спорадических случаев, выявление в медицинском учреждении более 1 случая бактериемии *Burkholderia ceposerpacia* за небольшой промежуток времени должно быть поводом для проведения санитарно-эпидемиологического расследования и устранения всех сколько-нибудь подозрительных источников инфицирования.

2. Эмпирическая антибиотикотерапия, аналогичная применяемой в настоящее время в случаях фебрильной нейтропении, клинически эффективна в большинстве случаев *B. ceposerpacia*, однако пероральный прием антибиотиков не обеспечива-

ет эрадикацию возбудителя из внутреннего просвета венозных катетеров (ПИПС).

3. Применение для идентификации возбудителя и определения чувствительности к антимикробным препаратом микробиологических анализаторов способствует и быстрой диагностике инфекции кровотока, и адекватной коррекции эмпирической антибиотикотерапии, а в результате — благоприятному исходу лечения.

Литература

1. Voronina OL, Kunda MS, Ryzhova NN, et al. On Burkholderiales order microorganisms and cystic fibrosis in Russia. BMC Genomics. 2018;9;19(Suppl 3):74.
2. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, et al. Virulence Associated with Outbreak-Related Strains of Burkholderia cepacia Complex among a Cohort of Patients with Bacteremia. Clinical Infectious Diseases 2004;38:1243 — 50.
3. Romero-Gómez MP, Quiles-Melero MI, Peña García P, et al. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia caused by contaminated chlorhexidine in a hemodialysis unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(4):377-8.
4. Ku NS, Han SH, Kim CO, et al. Risk factors for mortality in patients with Burkholderia cepacia complex bacteraemia. Scand J Infect Dis. 2011;43(10):792-7.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest 1992;101:1644-55.
6. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):322-32.
7. Багирова, Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия / Н.С. Багирова // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3 (10). — С. 164 — 171.
8. Bressler AM, Kaye KS, LiPuma JJ, et al. Risk factors for Burkholderia cepacia complex bacteremia among intensive care unit patients without cystic fibrosis: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:951 — 8.
9. El Chakhtoura NG, Saade E, Wilson BM, et al. A 17-Year Nationwide Study of Burkholderia cepacia Complex Bloodstream Infections Among Patients in the United States Veterans Health Administration. Clin Infect Dis. 2017;15;65(8):1253-1259.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. 2016;91(10):1362-1371.

11. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2016;27(Suppl 5):111 — 118.

12. Fazli M, Rybtke M, Steiner E, et al. Regulation of Burkholderia cenocepacia biofilm formation by RpoN and the c-di-GMP effector BerB. Microbiologyopen. 2017;6(4).

References

1. Voronina OL, Kunda MS, Ryzhova NN, et al. On Burkholderiales order microorganisms and cystic fibrosis in Russia. BMC Genomics. 2018;9;19(Suppl 3):74.
2. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, et al. Virulence Associated with Outbreak-Related Strains of Burkholderia cepacia Complex among a Cohort of Patients with Bacteremia. Clinical Infectious Diseases 2004;38:1243 — 50.
3. Romero-Gómez MP, Quiles-Melero MI, Peña García P, et al. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia caused by contaminated chlorhexidine in a hemodialysis unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(4):377-8.
4. Ku NS, Han SH, Kim CO, et al. Risk factors for mortality in patients with Burkholderia cepacia complex bacteraemia. Scand J Infect Dis. 2011;43(10):792-7.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest 1992;101:1644-55.
6. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):322-32.
7. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия. Злокачественные опухоли. 2014. № 3 (10). С. 164-171
8. Bressler AM, Kaye KS, LiPuma JJ, et al. Risk factors for Burkholderia cepacia complex bacteremia among intensive care unit patients without cystic fibrosis: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:951 — 8.
9. El Chakhtoura NG, Saade E, Wilson BM, et al. A 17-Year Nationwide Study of Burkholderia cepacia Complex Bloodstream Infections Among Patients in the United States Veterans Health Administration. Clin Infect Dis. 2017;15;65(8):1253-1259.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. 2016;91(10):1362-1371.
11. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2016;27(Suppl 5):111 — 118.
12. Fazli M, Rybtke M, Steiner E, et al. Regulation of Burkholderia cenocepacia biofilm formation by RpoN and the c-di-GMP effector BerB. Microbiologyopen. 2017;6(4).

Авторский коллектив:

Курмуков Илгар Анварович — ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Пронина Анна Михайловна — врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: belmar9@yandex.ru

Кашия Шалва Робертович — руководитель отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: k_shalva@mail.ru

Багирова Наталия Сергеевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: nbagirova@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна — руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)324-18-40, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Григорьевская Злата Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: zlatadoc@list.ru

Петухова Ирина Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: irinapet@list.ru

Терещенко Инна Васильевна — научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; тел.: 8(499)324-18-50, e-mail: in.ter68@inbox.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПО ПРИЗЫВУ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВАКЦИН

П.В. Куликов¹, С.Д. Жоголев¹, Р.М. Аминев¹, К.Д. Жоголев¹, А.А. Кузин¹, С.Р. Рубова², А.Н. Горенчук², Е.А. Михеева³

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

²985 Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Западного военного округа, Санкт-Петербург, Россия

³Военно-морская академия имени Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург, Россия

Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines

P.V. Kulikov¹, S.D. Zhogolev¹, R.M. Aminev¹, K.D. Zhogolev¹, A.A. Kuzin¹, S.R. Rubova², A.N. Gorenchuk², E.A. Mikheeva³

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

²985 Center of the state sanitary epidemiological surveillance of the Western military district, Saint-Petersburg, Russia

³Naval Academy named after Soviet Navy Admiral N.G. Kouznetsov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости и определение этиологии внебольничной пневмонии военнослужащих по призыву в современный период, оценка эпидемиологической эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах в сравнении с эффективностью неконъюгированных пневмококковых полисахаридных вакцин.

Материалы и методы: проанализированы заболеваемость внебольничной пневмонией военнослужащих по призыву в период с 2008 по 2017 г. и результаты ПЦР-диагностики проб мокроты и мазков из зева 694 больных пневмонией военнослужащих по обнаружению фрагментов ДНК/РНК 14 различных возбудителей. Проведена оценка эпидемиологической эффективности пневмококковых конъюгированной и неконъюгированных полисахаридных вакцин в группах военнослужащих общей численностью 1727 человек.

Результаты: установлено, что за последние восемь лет заболеваемость внебольничными пневмониями военнослужащих по призыву снизилась в 2,7 раза. Однако достигнутый в 2017 г. уровень заболеваемости (25,7 %) все еще очень высок в сравнении с заболеваемостью военнослужащих по контракту (5,3 %) и населения (4,2 %).

При определении этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву с помощью ПЦР-диагностики установлено превалирование *S. pneumoniae* и аденовирусов, генетический материал которых был обнаружен в 56,3 % и 35,9 % обследованных проб соответственно. 56,1 % пневмоний имели смешанную, в основном вирусно-бактериальную этиологию.

Среди вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной за 5-месячный период наблюдения

Abstract

The purpose of the study is to analyze morbidity and to determine etiology of community-acquired pneumonia of conscripts, to examine the epidemiological effectiveness of pneumococcal conjugate and non-conjugate polysaccharide vaccines for the prevention of community-acquired pneumonia in soldiers.

Materials and methods. The incidence of community-acquired pneumonia of conscripts in the period from 2008 to 2017 was examined. PCR diagnosis of samples sputum and smears from the pharynx of 694 patients with pneumonia of conscripts was carried out to detect fragments of DNA/RNA of 14 different pathogens. Epidemiologic efficacy of conjugated and non-conjugated pneumococcal vaccine was studied in groups from a total population of 1727 soldiers.

Results. It is established that over the past 8 years, the incidence of community-acquired pneumonia of military conscripts decreased by 2.7 times. However, the level of morbidity achieved in 2017 (25.7 %) is still very high compared to the incidence of contract soldiers (5.3 %) and the population (4.2 %).

When determining the etiology of pneumonias in military conscripts by means of PCR diagnosis, the prevalence of *S. pneumoniae* and adenoviruses was established, the genetic material of which was detected in 56.3 % and 35.9 % of the examined samples, respectively. 56.1 % of pneumonia had mixed, mainly viral-bacterial etiology.

Among those who were vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine, the incidence of community-acquired pneumonia was 4.5 times lower in the 5 – month follow – up period than in the comparison group ($p < 0.001$) (effectiveness was 77.7 %), and among those who were vaccinated with non-conjugate polysaccharide vaccines it was 2.8 times lower ($p < 0.001$) (effectiveness was 64.3 %).

заболеваемость внебольничной пневмонией была в 4,5 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (показатель эффективности составил 77,7%), а среди вакцинированных неконъюгированными полисахаридными вакцинами — в 2,8 раза меньше ($p < 0,001$) (показатель эффективности — 64,3%). Установлено, что при применении пневмококковой конъюгированной вакцины в коллективах военнослужащих формируется коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и развитию заболеваний не только у привитых, но и у непривитых.

Заключение: оба типа пневмококковых вакцин — конъюгированная, впервые примененная у военнослужащих, и обычно применяемая неконъюгированная полисахаридная вакцина — показали высокую эпидемиологическую эффективность в отношении профилактики внебольничных пневмоний и в равной степени могут быть рекомендованы для вакцинации призывников за месяц до призыва и новобранцев, не привитых перед призывом на военную службу.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, военнослужащие по призыву, заболеваемость, этиология, ПЦР-диагностика, пневмококковая полисахаридная вакцина 23-валентная, пневмококковая конъюгированная вакцина 13-валентная, эффективность.

Введение

Внебольничные пневмонии (ВП) в настоящее время сохраняют актуальность для Вооруженных сил Российской Федерации. Военно-эпидемиологическая значимость пневмоний определяется высоким уровнем заболеваемости военнослужащих по призыву, вероятностью тяжелого клинического течения с угрозой летальных исходов, опасностью таких серьезных осложнений, как экссудативный плеврит и миокардит, увеличением частоты развития затяжных форм и повторных заболеваний, длительностью трудопотери, склонностью к эпидемическому распространению в войсках с охватом в короткое время (декабрь — февраль) значительной доли личного состава, прежде всего из числа новобранцев, наличием увольняемости и смертности.

Наиболее частым возбудителем ВП по-прежнему остается пневмококк. В России из официально зарегистрированных 500 тыс. случаев пневмонии в год пневмококковую этиологию имеют 76% взрослых и 90% детей [1].

С 2000 по 2016 г. для профилактики ВП в войсках применялась 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23), содержащая очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков [2]. С 2017 г. применяется ее аналог — вакцина, содержащая те же 23 серотипа пневмококков [3]. Обе эти вакцины неконъюгированные. В настоящее время у нас в стране, как и

It was found that the use of pneumococcal conjugate vaccine in military teams formed a collective immunity that prevents the circulation of pneumococci and the development of diseases not only in vaccinated persons, but also in unvaccinated persons.

Conclusion. Both types of pneumococcal vaccines — conjugate, first used in the military, and usually used non-conjugate polysaccharide vaccine, have shown high epidemiological effectiveness in the prevention of community-acquired pneumonia and can equally be recommended for vaccination of recruits a month before the call to military service and of young soldiers, not vaccinated before the call.

Key words: community-acquired pneumonia, conscription soldiers, morbidity, etiology, PCR diagnosis, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, efficacy.

за рубежом, все большее распространение получает конъюгированная пневмококковая вакцина 13-валентная (ПКВ13), разрешенная к применению в России в 2011 г. ПКВ13 является полисахаридной, как и ППВ23, но, в отличие от них, полисахариды 13 серотипов пневмококков, входящих в эту вакцину, индивидуально конъюгированы с дифтерийным белком — носителем CRM197 и адсорбированы на фосфате алюминия. Вакцина ПКВ13, в отличие от ППВ23, способна формировать Т-зависимый антипневмококковый иммунитет у детей раннего возраста (до 2 лет) и обладает рядом других преимуществ, позволяющих рекомендовать применение вакцины как детям с раннего возраста, так и взрослым: она более иммуногенна, вызывает более прочный иммунитет, чем ППВ23, формирует коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков в организованных коллективах. Хотя в состав ПКВ13 входит меньшее число серотипов пневмококков, чем в ППВ23, она содержит основные серотипы, вызывающие ВП у военнослужащих, причем до 90% серотипов, наиболее часто вызывающих пневмококковые бактериемию, сепсис, менингит, инвазивную пневмонию, острый средний отит и др. [4–6]. В настоящее время производство ПКВ13 из зарубежных комплектующих налажено у нас в стране, что уменьшило ее стоимость. В этой связи вакцина ПКВ13 представляется перспективной для профилактики пневмоний у военнослужащих.

Цель исследования — проведение анализа заболеваемости внебольничной пневмонией военнослужащих по призыву за 10-летний период, изучение ее современной этиологии, а также оценка эпидемиологической эффективности применения в воинских коллективах 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у военнослужащих в сравнении с эффективностью неконъюгированных пневмококковых полисахаридных вакцин.

Материалы и методы

Сведения о заболеваемости военнослужащих пневмонией и другими острыми болезнями органов дыхания за 2008–2017 гг. получали из документов медицинской отчетности, принятой в Вооруженных силах Российской Федерации.

Этиологию пневмоний у военнослужащих по призыву определяли молекулярно-генетическим методом на базе лаборатории центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора Западного военного округа. Проанализированы результаты ПЦР-диагностики мокроты и мазков из зева больных пневмонией, поступивших на лечение в Военно-медицинскую академию и 442 Клинический военный госпиталь в Санкт-Петербурге в 2014–2017 гг. Пробы обследовались на наличие фрагментов ДНК/РНК 14 различных возбудителей бактериальной и вирусной природы (табл. 1).

Исследование по оценке эпидемиологической эффективности пневмококковых вакцин в воинских коллективах проводилось на базе двух учебных центров: УЦ № 1 и УЦ № 2, расположенных в Северо-Западном регионе, с ноября 2017 г. по май 2018 г.

В учебных центрах вакцинация вновь прибывших военнослужащих осуществлялась в соответствии с Календарем профилактических прививок в Вооруженных силах Российской Федерации (2015 г.). Военнослужащие, не охваченные вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфек-

ции до призыва на военную службу, в первые дни после прибытия в учебные центры (УЦ № 1 и УЦ № 2) были вакцинированы против гриппа и пневмококковыми полисахаридными вакцинами ППВ23, а личный состав двух подразделений (по одному в каждом учебном центре) был привит пневмококковой конъюгированной вакциной ПКВ13. Никто из привитых конъюгированной вакциной перед призывом в ВС пневмококковую вакцину не получал.

Для настоящего исследования были определены три группы военнослужащих, отличающихся по виду и применению пневмококковых вакцин (табл. 2).

Таблица 1

Объем исследований при ПЦР-диагностике ВП у военнослужащих в период с 2014 по 2017 г.

Фрагменты ДНК/РНК возбудителей	Число проб, абс.
<i>S. pneumoniae</i>	448
Аденовирусы	574
Риновирусы	153
<i>Haemophilus influenzae</i>	432
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	358
Энтеровирусы	86
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	358
Вирусы гриппа А	694
Вирусы гриппа В	694
Метапневмовирусы	146
РС-вирусы	595
Вирусы парагриппа	235
Бокавирусы	106
<i>Legionella pneumophila</i>	96

Таблица 2

Организация исследования по сравнению эффективности пневмококковых полисахаридных конъюгированной (ПКВ13) и неконъюгированных (ППВ23) вакцин для профилактики внебольничных пневмоний у военнослужащих

Группы наблюдения	Число лиц в группе	Из них привитые		Из них непривитые	
		абс.	%	абс.	%
Группа «ПКВ13»	571	407	71,3	164	28,7
Группа «ППВ23»	663	472	71,2	191	28,8
Непривитые (группа сравнения)	493	—	—	493	100,0

Каждая группа включала 2 подразделения, по одному из каждого учебного центра. Группа «ПКВ13», где применялась 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13), состояла из двух подразделений общей численностью 571 военнослужащих. В этой группе были привиты пневмококковой конъюгированной вакциной 407 военнослужащих, то есть 71,3% от численности группы. В группу «ППВ23», где применялись неконъюгированные 23-валентные пневмококковые полисахаридные вакцины (ППВ23), вошли два подразделения общей численностью 663 чел. Количество привитых обеими неконъюгированными полисахаридными вакцинами составило 472 чел., или 71,2% от численности группы «ППВ23». Таким образом, процент охвата вакцинацией в группах «ПКВ13» и «ППВ23» был практически одинаковым. Группа сравнения состояла из двух подразделений общей численностью 493 военнослужащих. Личный состав в группе сравнения против пневмококковой инфекции не прививался.

Возрастной состав всех групп был одинаков — 18 — 22 года. Условия службы и быта сравниваемых групп военнослужащих в каждом учебном центре были схожими.

По окончании обучения в учебном центре в мае 2018 г. были собраны и проанализированы данные о заболеваемости пневмонией военнослужащих за прошедшие 5 месяцев после вакцинации во всех шести подразделениях, попарно включенных в три группы, и проведена оценка эпидемиологической эффективности вакцин.

Индекс эффективности (K) и показатель (коэффициент) эффективности вакцин (E) рассчитывали по известным формулам: $K = b/a$ и $E = 100(b-a)/b$ (%), где « a » — заболеваемость в группе привитых той или иной вакциной в относительных показателях (%), « b » — заболеваемость в группе сравнения в относительных показателях (%) (Беляков В.Д., 1976).

Статистическую оценку значимости связи с проводимой вакцинацией в группах определяли по четырехпольной таблице сопряженности (критерий χ^2 Пирсона) Расчет критерия χ^2 с малым количеством наблюдений производился с поправкой Йетса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05 ($\chi^2 = 3,84$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После подъема заболеваемости ВП военнослужащих по призыву с 2008 г. по 2010 г. в дальнейшие годы регистрировалось последовательное снижение ее уровня. За 8 лет заболеваемость

пневмонией снизилась с 69,6 ‰ в 2010 г. до 25,7 ‰ в 2017 г., т.е. в 2,7 раза, или на 63% (рис. 1). Средний темп снижения заболеваемости составил -12,6% в год. Однако достигнутый уровень заболеваемости все еще очень высок в сравнении с уровнем заболеваемости военнослужащих по контракту, составившим, 5,3 ‰, и уровнем заболеваемости населения, составившим по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2017 году», 4,2 ‰.

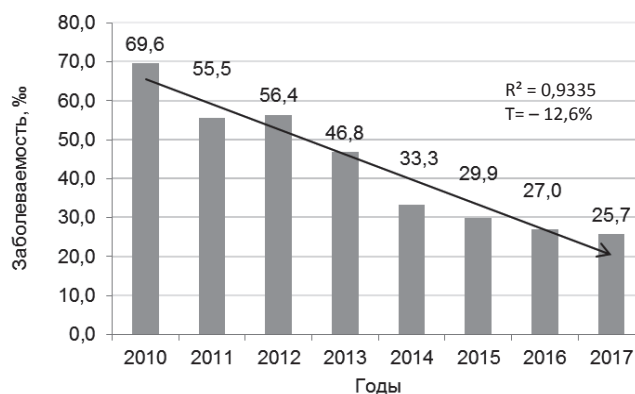


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями военнослужащих по призыву в ВС РФ (2010–2017 гг.).

Обобщенные данные результатов ПЦР-диагностики проб, тестированных на наличие генетического материала различных возбудителей пневмонии (фрагменты ДНК либо РНК) от больных пневмонией военнослужащих по призыву в период с 2014 по 2017 г. представлены на рисунке 2.

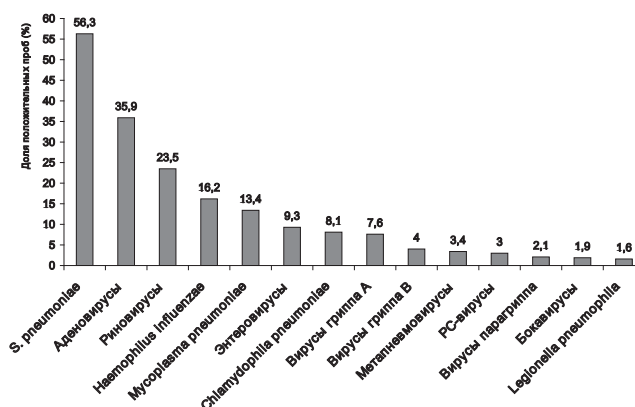


Рис. 2. Этиология ВП у военнослужащих по результатам ПЦР-диагностики в период с 2014 по 2017 гг.

Доля проб от больных пневмонией военнослужащих по призыву, в которых были обнаружены фрагменты ДНК *S. pneumoniae*, была наибольшей — 56,3% от числа обследованных проб на данный возбудитель. Фрагменты ДНК других возбудителей выявлялись реже: *Haemophilus influenzae* — в 16,2% проб, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* — в 13,4% и 8,1% проб соответственно. Из агентов вирусной природы лидировали аденовирусы. Доля проб, в которых были обнаружены фрагменты ДНК аденовирусов, составила 35,9%, РНК риновирусов — 23,5%, вирусов гриппа А и В — 7,6% и 4,0% соответственно, РС-вирусов — 3,0%, вирусов парагриппа — 2,1%, метапневмовирусов — 3,4%, ДНК бокавируса — 1,9%, *Legionella pneumophila* — 1,6%, РНК энтеровирусов — 9,3%.

Большая часть пневмоний (56,1%) имела смешанную, в основном вирусно-бактериальную этиологию, на которую пришлось 76,1% от числа смешанных инфицирований.

В состав микстов в 70,9% случаев входило 2 возбудителя. Реже определялись 3 патогена (29,1%), включая 1 случай, когда было выявлено сразу 4 патогена. Чаще всего одним из возбудителей в составе микстов был пневмококк, определяемый в 72,2% микст-инфицирований. На втором месте по частоте определения в составе микстов были аденовирусы, обнаруженные в 41,4% случаев. Пневмококко-аденовирусные ассоциации составили 36,2% от числа всех микстов.

При проведении исследований по апробации 13-валентной конъюгированной вакцины ПКВ13 для профилактики ВП у военнослужащих и по сравнению эффективности этой вакцины и неконъюгированных полисахаридных пневмококковых вакцин показано, что после вакцинации как ПКВ13, так и ППВ23 частота развития общих и местных побочных реакций не превышала 3–4%.

После вакцинации за 5 месяцев наблюдения среди военнослужащих, вакцинированных ПКВ13, заболеваемость ВП составила 17,20 ‰, среди вакцинированных ППВ23 — 27,54 ‰, а в группе сравнения, полностью состоящей из непривитых, — 77,08 ‰ (рис. 3).

Представленные показатели заболеваемости ВП среди привитых обоими типами пневмококковых вакцин были достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (табл. 3). Уровень заболеваемости среди вакцинированных ПКВ13 был в 4,5 раза меньше, а среди вакцинированных ППВ23 — в 2,8 раза меньше, чем в группе сравнения.

Показатель эпидемиологической эффективности ПКВ13 составил 77,7%, а ППВ23 — 64,3%.

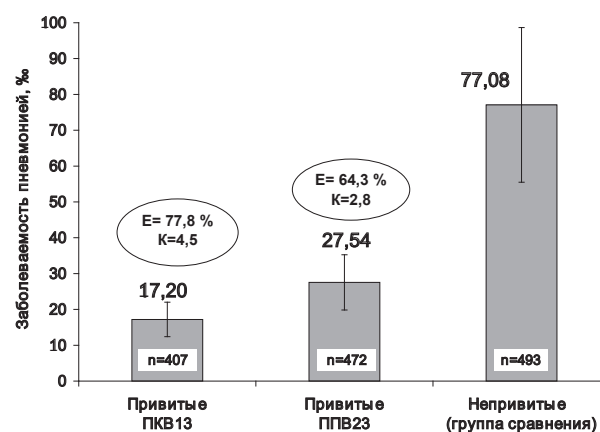


Рис. 3. Заболеваемость внебольничной пневмонией военнослужащих по призыву среди привитых ПКВ13 и ППВ23 и в группе непривитых в 5-месячный период после вакцинации (E — показатель эффективности, K — индекс эффективности, n — численность группы)

Таблица 3

Оценка влияния вакцинации на заболеваемость внебольничными пневмониями у вакцинированных и невакцинированных военнослужащих за 5 месяцев наблюдения

Сравниваемые группы	Оценка значимости связи
Вакцинированные ПКВ13 и группа сравнения	$\chi^2 = 16,829$, $p = 0,000041^*$
Вакцинированные ППВ23 и группа сравнения	$\chi^2 = 11,821$, $p = 0,000586^*$
Вакцинированные ПКВ13 и вакцинированные ППВ23	$\chi^2 = 1,052$, $p = 0,305153^{**}$
Невакцинированные в группе ПКВ13 и группа сравнения	$\chi^2 = 4,367$, $p = 0,036632^*$; χ^2 (с поправкой Йетса) = 3,639, $p = 0,0493^*$
Невакцинированные в группе ППВ23 и группа сравнения	$\chi^2 = 0,162$, $p = 0,68715^{**}$
Невакцинированные в группе ПКВ13 и невакцинированные в группе ППВ23	$\chi^2 = 1,003$, $p = 0,316501^{**}$; χ^2 (с поправкой Йетса), 0,461 $p = 0,497^{**}$

* — различия достоверны; ** — различия не достоверны.

Хотя заболеваемость среди вакцинированных ПКВ13 была меньше, чем среди вакцинированных ППВ23, в 1,6 раза, различие в уровне заболеваемости в этих группах при имеющейся численности личного состава оказалось незначимым ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

Как указано в таблице 1, в группах «ПКВ13» и «ППВ23» было привито против пневмококковой инфекции приблизительно по 71% военнослужащих, а по 29% остались невакцинированными. При сравнении заболеваемости ВП среди непривитых в группах «ПКВ13» и «ППВ23» получены следующие результаты.

В группе «ПКВ13» у невакцинированных против пневмококковой инфекции заболеваемость внебольничной пневмонией составила 30,49 ‰, в группе «ППВ23» — 68,06 ‰, а в группе сравнения — 77,08 ‰ (рис. 4).

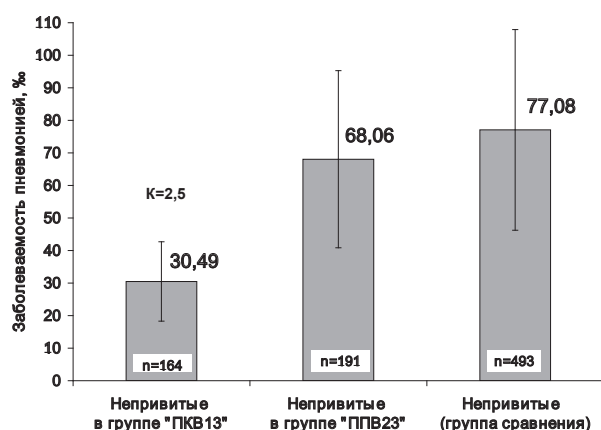


Рис. 4. Заболеваемость внебольничной пневмонией военнослужащих, не охваченных вакцинацией против пневмококковой инфекции, в группах, где проводилась вакцинация ПКВ13 и ППВ23, и в группе сравнения, где вакцинация не проводилась

Показатели заболеваемости у невакцинированных против пневмококковой инфекции в группе «ПКВ13» были в 2,5 раза меньше, чем в группе сравнения. Различия этих показателей были достоверными ($p < 0,05$).

Различия показателей заболеваемости ВП среди непривитых в группе «ППВ23» и в группе сравнения были незначимыми ($p > 0,05$). Уровень заболеваемости среди невакцинированных в группе «ПКВ13» был в 2,2 раза меньше, чем среди невакцинированных в группе «ПКВ23». Однако в связи с малой численностью выборки различия этих показателей также оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, даже при неполном охвате вакцинацией ПКВ13 лиц организованного коллектива (в нашем исследовании охват вакцинацией составил около 70%) среди непривитых уровень заболеваемости ВП был ниже, чем в группе сравнения, где вакцинация никому не проводилась. Полученные данные свидетельствуют о том, что при вак-

цинации ПКВ13, в отличие от вакцинации ППВ23, формируется коллективный антипневмококковый иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и уменьшающий риск инфицирования не только привитых, но и непривитых.

В период с 2010 по 2017 гг. наблюдалось последовательное снижение заболеваемости ВП военнослужащих по призыву. Однако достигнутый в 2017 г. уровень заболеваемости (25,7 ‰) все еще очень высок в сравнении с заболеваемостью военнослужащих по контракту (5,3 ‰) и населения (4,2 ‰).

Лабораторные исследования больных пневмонией военнослужащих по призыву, проведенные методом ПЦР-диагностики, показали, что частота выявления генетического материала (фрагментов ДНК и РНК) возбудителей пневмонии бактериальной и вирусной природы у обследованных в основном соответствовала частоте определения бактериальных и вирусных агентов при комплексном применении бактериологического метода, иммуноферментного анализа (ИФА) и метода флюоресцирующих антител [7, 8, 9, 10]. При этом при ПЦР-диагностике практически все возбудители определялись чаще, чем при комплексном исследовании другими методами. Однако ПЦР-диагностика некоторых возбудителей (*S. aureus*, *S. pyogenes* и др.) не проводилась ввиду отсутствия диагностикумов. При ПЦР-диагностике, так же, как и при комплексном лабораторном обследовании, другими методами чаще всего определялась пневмококковая и аденовирусная этиология пневмонии, причем нередко выявлялось сочетанное инфицирование этими возбудителями.

При апробации применения конъюгированной пневмококковой вакцины в воинских коллективах установлено, что она по эффективности не уступает неконъюгированным полисахаридным вакцинам и даже их несколько превосходит, несмотря на меньшее число входящих в нее серотипов пневмококков. Показано также, что ПКВ13 при применении в коллективах военнослужащих формирует коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и развитию заболеваний не только у привитых, но и у непривитых.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [11, 12, 13] и позволяют рекомендовать применение ПКВ13 призывникам за месяц до призыва на военную службу и новобранцам, не охваченным прививками против пневмококковой инфекции перед призывом при отсутствии ППВ23.

Выводы

1. Внебольничные пневмонии остаются актуальной проблемой для военнослужащих по призыву, уровень заболеваемости среди которых в 4–6

раз выше, чем у военнослужащих по контракту и населения.

2. Как показала ПЦР-диагностика, в настоящее время сохраняется ведущая роль пневмококков и аденовирусов в этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву с преобладанием смешанного вирусно-бактериального инфицирования, что согласуется с данными, полученными другими лабораторными методами исследования.

3. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина не уступает по эффективности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцине для профилактики внебольничных пневмоний у военнослужащих и при ее отсутствии может применяться для вакцинации призывников за месяц до призыва на военную службу и новобранцев, не охваченных прививками против пневмококковой инфекции перед призывом.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. Проект / А. Г. Чучалин [и др.]. — М., 2018. — 17 с.

2. Жоголев, С. Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих / С. Д. Жоголев [и др.] // Воен.-мед. журн. — 2013. — № 11. — С. 55–60.

3. Жоголев, С. Д. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых полисахаридных конъюгированной и неконъюгированных вакцин для профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих / С. Д. Жоголев [и др.] // Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих и населения в современных условиях: материалы 5-ого съезда врачей медико-профилактического профиля ВС РФ (22-23 ноября 2018 года, Санкт-Петербург) — Вестник Российской Воен.-мед. акад. — 2018. — № 4 (64). Приложение 1. — С. 56–59.

4. Баранов, А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации / А. А. Баранов [и др.]. — М., 2015. — 24 с.

5. Резолюция междисциплинарного совета экспертов «Современные подходы к вакцинопрофилактике у взрослых и пациентов групп риска» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013 — № 2. — С. 87–90.

6. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей // А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова. — М., 2015. — 21 с.

7. Жоголев, К. Д. Изменение этиологии внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву за 30-летний период / К. Д. Жоголев [и др.] // VI Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика. Материалы международной научной конференции (22 мая 2018, г. Луга). — СПб.: ЛГУ имени А.С. Пушкина. — 2018. — С. 167–170.

8. Жоголев, К. Д. Применение иммунологических и молекулярно-генетических методов для этиологической диагностики внебольничных пневмоний у военнослужащих / К. Д. Жоголев [и др.] // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19. — С. 254.

9. Журкин, М. А. Расширенная этиологическая диагностика внебольничных пневмоний у военнослужащих / М. А. Журкин [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 66.

10. Харитонов, М. А. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих / М. А. Харитонов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2016. — № 2 (54). — С. 61–65.

11. Жоголев, С. Д. Апробация 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих / С. Д. Жоголев [и др.] // Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии: материалы всероссийской научно-практической конференции к 135-летию со дня рождения академика В. М. Аристовского (30–31 марта 2017, Санкт-Петербург) / под ред. проф. В. Б. Сбойчакова и д.м.н. В. В. Малышева. — СПб.: изд-во «Человек и его здоровье». — С. 148–149.

12. Жоголев, С. Д. Применение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих / С. Д. Жоголев [и др.] // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 472.

13. Жоголев, С. Д. Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия для снижения заболеваемости внебольничными пневмониями у военнослужащих / С. Д. Жоголев [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 64.

References

1. Chuchalin, A. G. Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Proekt./ A. G. Chuchalin, N. I. Briko, S. N. Avdeev [i dr.] // <http://nasci.ru/?id=2899> — М.: 2018. — 17 s.

2. Zhogolev, S. D. Epidemiologiya i profilaktika vnebol'nichnykh pnevmonij u voennosluzhashikh / S. D. Zhogolev, P. I. Ogarkov, K. D. Zhogolev [i dr.] // Voен.-med. zhurn. — 2013. — № 11. — S. 55–60.

3. Zhogolev, S. D. Sravnitel'naya otsenka ehffektivnosti pnevmokokkovykh polisakharidnykh kon'yugirovannoy i nekon'yugirovannykh vakszin dlya profilaktiki vnebol'nichnoy pnevmonii u voennosluzhashikh / S. D. Zhogolev, P. V. Kulikov, K. D. Zhogolev [i dr.] // Obespechenie sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya voennosluzhashhikh i naseleniya v sovremennykh usloviyakh: materialy 5-ogo s'ezda vrachev mediko-profilakticheskogo profilya VS RF (22-23 noyabrya 2018 goda, Sankt-Peterburg) — Vestnik Rossijskoj Voenn.-med. akad. — 2018. — № 4 (64) Prilozhenie 1 — S. 56-59.

4. Baranov, A. A. Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii / A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, N. I. Briko [i dr.] — М.: 2015. — 24 s.

5. Rezolyutsiya mezhdistsiplinarnogo soveta ekspertov «Sovremennye podkhody k vaksino profilaktike u vzroslykh i patsientov grupp riska» // EHpidemiologiya i vaksinoprofilaktika. — 2013 — №2. — S. 87-90.

6. Baranov, A. A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaksinoprofilaktike pnevmokokkovoy infektsii u detej // A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, — М.: 2015. — 21 s.

7. Zhogolev, K. D. Izmenenie ehtiologii vnebol'nichnykh pnevmonij u voennosluzhashhikh po prizyvu za 30-letnij period / K. D. Zhogolev, S. D. Zhogolev, P. V. Kulikov [i dr.] // VI Luzhskie nauchnye chteniya. Sovremennoe nauchnoe znanie: teoriya i praktika. Materialy mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii (22 maya 2018, g. Luga). — Spb.: LGU imeni A.S. Pushkina. — 2018. — S. 167–170.

8. Zhogolev, K. D. Primenenie immunologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov dlya ehtiologicheskoy diagnostiki vnebol'nichnykh pnevmonij u voennosluzhashhikh / K. D. Zhogolev, M. A. Zhurkin, S. R. Rubova, S. D. Zhogolev,

М. А. Kharitonov, V. B. Sbojchakov, R. M. Aminev // Meditsinskaya immunologiya. — 2017. — Т. 19. — С. 254.

9. Zhurkin, M. A. Rasshirennaya ehtiologicheskaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonij u voennosluzhashhikh / M. A. Zhurkin, M. A. Kharitonov, K. D. Zhogolev [i dr.] // Problemy meditsinskoj mikologii. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 66.

10. Kharitonov, M. A. Rol' sovremennykh metodik ehtiologicheskoy diagnostiki v izuchenii struktury vzbuditelej vnebol'nichnoj pnevmonii u voennosluzhashhikh / M. A. Kharitonov [i dr.] // Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. — 2016. — № 2 (54). — С. 61–65.

11. Zhogolev, S. D. Aprobatsiya 13-valentnoj pnevmokokkovoj kon'yugirovannoj vaksiny dlya profilaktiki vnebol'nichnoj pnevmonii u voennosluzhashhikh / S. D. Zhogolev, K. D. Zhogolev, R. M. Aminev, [i dr.] // Innovatsii v meditsinskoj, farmatsevtiches-

koj, veterinarnoj i ehkologicheskoy mikrobiologii: materialy vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii k 135-letiyu so dnya rozhdeniya akademika V. M. Aristovskogo (30-31 marta 2017, Sankt-Peterburg) / pod red. prof. V. B. Sbojchakova i d.m.n. V. V. Malyшева. — SPb.: izd-vo «CHelovek i ego zdorov'e». — С. 148–149.

12. Zhogolev, S. D. Primenenie 13-valentnoj pnevmokokkovoj kon'yugirovannoj vaksiny dlya profilaktiki vnebol'nichnoj pnevmonii u voennosluzhashhikh / S. D. Zhogolev, R. M. Aminev, K. D. Zhogolev [i dr.] // Meditsinskaya immunologiya. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 472.

13. Zhogolev, S. D. Sanitarno-protivoehpidemicheskie (profilakticheskie) meropriyatiya dlya snizheniya zabolevaimosti vnebol'nichnymi pnevmoniyami u voennosluzhashhikh / S. D. Zhogolev, R. M. Aminev, K. D. Zhogolev [i dr.] // Problemy meditsinskoj mikologii. — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 64.

Авторский коллектив:

Куликов Павел Валентинович — адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: kpvsel@mail.ru

Жоголев Сергей Дмитриевич — профессор кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: szhogolev@rambler.ru

Аmineв Рустам Мусавирович — начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, доцент; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: syezd2@mail.ru

Жоголев Константин Дмитриевич — профессор кафедры микробиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, доцент; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: kzhogolev@rambler.ru

Кузин Александр Александрович — доцент кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: paster-spb@mail.ru

Рубова Светлана Райхатовна — заведующая отделением особо опасных инфекций микробиологического отдела 985 Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора Западного военного округа; тел.: 8(812)527-98-27, e-mail: rubova.svetlana@mail.ru

Горенчук Алексей Николаевич — начальник эпидемиологического отдела 985 Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора Западного военного округа; тел.: 8(812)527-98-27, e-mail: gera_82@mail.ru

Михеева Екатерина Александровна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Военно-морской академии имени Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова; тел.: 8(812)431-94-78, e-mail: buzinka08@rambler.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И Г. МОСКВЫ

Т.С. Салтыкова¹, Б.А. Жигарловский¹, А.В. Иваненко², Н.А. Волкова², В.И. Антонова²,
Н.И. Брико¹

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

² Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Москва, Россия

Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow

T.S. Saltykova¹, B.A. Zhigarlovsky¹, A.V. Ivanenko², N.A. Volkova², V.I. Antonova², N.I. Briko¹

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

² The center of hygiene and epidemiology in Moscow, Moscow, Russia

Резюме

Цель: дать эпидемиологическую характеристику заболеваемости ОРВИ и гриппом в РФ и г. Москве.

Материалы и методы: ретроспективный анализ динамики показателей заболеваемости ОРВИ и гриппом, а также смертности проводился по данным формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2007–2017 гг. При анализе этиологической структуры возбудителей ОРВИ и гриппа в г. Москве использовались протоколы еженедельных лабораторных исследований возбудителей ОРВИ и гриппа, проводимых в Центре гигиены и эпидемиологии в г. Москве.

Результаты: эпидемический процесс ОРВИ на территории России характеризуется стабилизацией заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 0,4%, а для Москвы характерна умеренная тенденция к снижению заболеваемости со среднегодовым темпом снижения -2,3%. Самая высокая заболеваемость ОРВИ отмечается среди детей до 1 года, 1–2 лет и 3–6 лет. Как для России, так и для Москвы характерна выраженная тенденция к снижению заболеваемости гриппом. В целом по России и Москве в структуре заболеваемости ОРВИ наибольший удельный вес составляют дети до 17 лет. В отличие от ОРВИ, наибольшую долю заболевших гриппом в РФ и г. Москве составляют взрослые, но максимальные показатели заболеваемости регистрируются среди детей. Эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом в г. Москве начинается на 10–12 недель раньше, чем в РФ в целом. Для Москвы наиболее актуальными возбудителями ОРВИ, помимо вирусов гриппа, являются вирусы парагриппа (1–3 типов) и аденовирусы.

Заключение: для эпидемического процесса ОРВИ как в Москве, так и в РФ характерно вовлечение детей до 1 года, 1–2 лет и 3–6 лет. В г. Москве в 2016 и 2017 гг. отмечается значительное увеличение заболеваемости гриппом среди детей до 1 года и 1–2 лет. И в Москве, и в России среди вирусов гриппа, в зависимости от сезона, преобладали вирусы A(H1N1)pdm2009 и A(H3N2). В отличие

Abstract

Aim: Give an epidemiological description of the incidence of acute respiratory viral infection and influenza in the Russian Federation and Moscow.

Materials and methods: The form of the federal state statistical observation № 2 "Information on infectious and parasitic diseases" for 2007–2017. When analyzing the etiological structure of the agents of ARVI and influenza in Moscow, protocols were used for weekly laboratory tests of agents of ARVI and influenza conducted by the Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow.

Results: The epidemic process of ARVI in Russia is characterized by a stabilization of morbidity with an average annual growth rate of 0,4%, and Moscow has a moderate tendency to reduce morbidity with an average annual rate of decline of 2,3%. The highest incidence of ARVI is observed among children under 1 year, 1–2 years and 3–6 years. The greatest proportion in the structure of the incidence of ARVI is children under 17 years. Both for Russia and for Moscow, there is a pronounced tendency to reduce the incidence of influenza. In contrast to ARVI, the largest proportion of people with influenza in Russia and in Moscow are adults, but the highest incidence rates are registered among the children. The epidemic rise of the incidence of ARVI and influenza in Moscow starts 10–12 weeks earlier than in the Russia as a whole.

Conclusion: For the epidemic of ARVI in Moscow and in Russia it is typical to involve children under 1 year, 1–2 years and 3–6 years. In Moscow in 2016 and 2017 there is a significant increase in the incidence of influenza among children under 1 year and 1–2 years. In contrast to the Russian Federation for Moscow among the causative agents of non-influenza etiology, dominated parainfluenza viruses (1–3 types) and adenoviruses.

от РФ, для г. Москвы среди возбудителей негриппозной этиологии наиболее актуальны вирусы парагриппа (1-3 типов) и аденовирусы.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, заболеваемость, смертность.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — это собирательное понятие большой группы острозаразных заболеваний вирусной этиологии, характеризующихся преимущественно катаральным воспалением верхних дыхательных путей и сопровождающихся симптомами инфекционного токсикоза [1, 2, 3], а именно лихорадкой, кашлем, болью в горле, чиханием, насморком и нарушением общего состояния разной степени выраженности [4].

ОРВИ является самым распространенным заболеванием во всем мире. Так, взрослый человек ежегодно болеет 2–4 раза [5], дошкольники — от 6 до 10 раз в год, а школьники — до 12 раз [6].

В настоящее время, не считая вирусов гриппа, известно более 200 возбудителей ОРВИ, способных вызывать гриппоподобные заболевания [7]. К наиболее распространенным возбудителям относятся риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы и аденовирусы [8]. Некоторые из них были открыты совсем недавно (метапневмовирус, бокавирус) [9].

По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире в среднем около 1 млрд человек заболевают гриппом [7], а от респираторных заболеваний, вызванных гриппом, умирают 290 000–650 000 человек ежегодно [10].

Среди всех инфекционных болезней, актуальных для РФ, наибольшую экономическую значимость представляет именно группа острых респираторных вирусных инфекций. Ежегодно на территории нашей страны регистрируется от 27,7 до 33,8 млн случаев ОРВИ и гриппа. Экономический ущерб от данной нозологической группы (не учитывая грипп) увеличился с 376 млрд руб. в 2014 г. до 513 млрд руб. в 2017 г., в то же время ущерб от гриппа уменьшился с 2,93 млрд руб. в 2014 г. до 1,39 млрд руб. в 2017 г. При этом в период с 2005 по 2017 г. рейтинговая оценка ОРВИ по величине экономического ущерба среди инфекционных заболеваний не изменялась и осталась максимальной [11, 12, 13].

Из всего спектра возбудителей ОРВИ только в отношении гриппа разработана специфическая профилактика, которая и сыграла важную роль в существенном снижении заболеваемости как в целом на территории РФ, так и в отдельных федеральных округах и городах.

Key words: ARVI, influenza, incidence, mortality.

Цель исследования — анализ эпидемиологических особенностей ОРВИ и гриппа в г. Москве и на территории РФ в последние годы.

Материалы и методы

Было проведено описательное эпидемиологическое ретроспективное исследование, в ходе которого был выполнен анализ заболеваемости и смертности от острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ) и гриппа в разрезе возрастных групп населения РФ и г. Москвы по данным формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2007–2017 гг. Анализ этиологической структуры возбудителей проводился с использованием протоколов результатов еженедельных лабораторных исследований в рамках мониторинга за циркуляцией возбудителей ОРВИ и гриппа, проводимых в Центре гигиены и эпидемиологии в г. Москве с применением методов быстрой лабораторной диагностики (реакции иммунофлюоресценции и/или ПЦР) за 3 эпидемических сезона (2014–2015, 2015–2016 и 2016–2017 гг.).

Для оценки выраженности тенденции эпидемического процесса использовались значения среднегодового темпа снижения (СТС) или среднегодового темпа прироста (СТП), рассчитанные методом наименьших квадратов для каждой возрастной группы. При интерпретации данных показателей использовалась градация, предложенная в 1981 г. В.Д. Беляковым, согласно которой, если СТП или СТС находится в пределах 0–1%, то тенденция отсутствует, от 1,1% до 5% — умеренная тенденция и больше 5% — тенденцию рассматривают как выраженную [14].

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости ОРВИ совокупного населения Российской Федерации (РФ) характеризуется отсутствием тенденции со СТП = 0,4% и расценивается как стабильная (таб.). Из всех возрастных групп только в группе взрослых отмечается умеренная тенденция к снижению заболеваемости ОРВИ со СТС = -1,6%. Следует обратить внимание на тот факт, что в группе детей 15–17 лет СТП составил 1%. Формально такая ситуация расценивается как стабильная, но данное значение соответствует верхней границе оценки отсутствия тенденции.

Таблица

Среднегодовой темп снижения/прироста заболеваемости в структуре заболеваемости ОРВИ на территории РФ и г. Москвы

Возрастные группы	Среднегодовой темп снижения/прироста (%)			
	ОРВИ		Грипп	
	РФ	Москва	РФ	Москва
Совокупное население	0,4	-2,3	-24,5	-27,7
Взрослые	-1,6	-4,9	-23,3	-24,4
Дети 15 – 17 лет	1	-3,3	-26,6	-29,1
Дети 7 – 14 лет	-0,4	-3,5	-27,7	-30,8
Дети 3 – 6 лет	0,1	-0,9	-25,7	-28,6
Дети 1 – 2 года	-0,4	-3,1	-22	-26
Дети до 1 года	0,2	-1,8	-15,4	-19,9

Наименьшие показатели заболеваемости ОРВИ в РФ регистрировались среди взрослых и колебались от 7771,6 на 100 тыс. населения (2007 г.) до 7266,8 на 100 тыс. населения (2017 г.) (рис. 1.)



Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости ОРВИ взрослого и детского населения РФ и г. Москвы в период 2007 – 2017 гг.

Заболеваемость детей до 17 лет в РФ в 8 и более раз превышала заболеваемость взрослых и за исследуемый период составляла от 68225,8 (2007 г.) до 79352,7 (2017 г.) на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости ОРВИ среди детей преобладают группы детей до 1 года, 1 – 2 лет и 3 – 6 лет, где и регистрируются максимальные показатели заболеваемости.

За анализируемый период удельный вес возрастных групп в структуре заболеваемости ОРВИ на территории РФ ежегодно изменялся (рис. 2). Так, доля взрослого населения за исследуемый период уменьшилась с 32,3% (2007 г.) до 26,8% (2017 г.), а доля детей до 17 лет увеличилась с 67,7% (2007 г.) до 73,2% (2017 г.) (см. рис. 2). Среди детского населения наибольшее изменение долевого участия отмечалось в группе детей 3 – 6 лет: с 20,9%

(2007 г.) до 26,4% (2017 г.) и в группе детей 15 – 17 лет с 8% (2007 г.) до 5,2% (2017 г.).

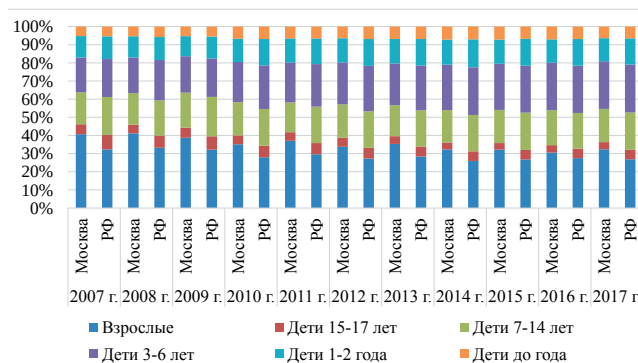


Рис. 2. Удельный вес (%) возрастных групп в структуре заболеваемости ОРВИ в РФ и г. Москве в период 2007 – 2017 гг.

За период наблюдения с 2007 по 2017 г. для многолетней динамики заболеваемости ОРВИ совокупного населения г. Москвы характерна умеренная тенденция к снижению со СТС = -2,3% (см. табл.). За 11 лет темп снижения заболеваемости составил -20,7%. При этом фактические показатели заболеваемости колебались от 23 823,9 случая на 100 тыс. населения (2007) до 21 283,8 случая на 100 тыс. населения (2017 г.). Во всех возрастных группах отмечалась умеренная тенденция к снижению заболеваемости, кроме группы детей 3 – 6 лет, где ситуация по заболеваемости ОРВИ остается стабильной со СТС = -0,9%, т.е. колебания заболеваемости несут незначительный и обусловлены случайными причинами (см. табл.)

При анализе заболеваемости ОРВИ в разрезе возрастных групп населения г. Москвы был выявлен ряд особенностей. Максимальные показатели заболеваемости ОРВИ регистрировались в группе детей до 1 года, 1 – 2 лет и 3 – 6 лет (рис. 3).

При этом в постпандемический период (2010, 2011, 2012 гг.) отмечалось повышение показателя заболеваемости у детей до 1 года. Так, в 2011 г. наибольшая заболеваемость среди всех возрастных групп была зафиксирована именно в этой группе и составила 200 714 случаев на 100 тыс. населения.

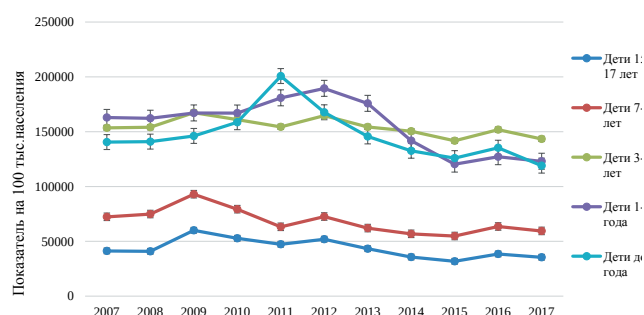


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости ОРВИ детского населения г. Москвы в период 2007–2017 гг.

В 2012 и 2013 гг. показатель заболеваемости ОРВИ в группе детей 1–2 лет достоверно отличался от такового в других возрастных группах и составил 189 466 и 175 786 на 100 тыс. населения соответственно. В последние 2 года (2016 и 2017 гг.) наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в группе детей 3–6 лет и составили 151 869 (2016 г.) и 143 375,5 (2017 г.) на 100 тыс. населения соответственно. Удельный вес взрослых в структуре заболеваемости ОРВИ в г. Москве ежегодно снижался с 40,7% (2007) до 32,4% (2017) (рис. 4). На этом фоне доля детей до 17 лет увеличилась с 59,3% (2007) до 67,6% (2017) преимущественно за счет увеличения вовлечения в эпидемический процесс детей 3–6 лет (с 19,2% в 2007 г. до 26,3% в 2017 г.).

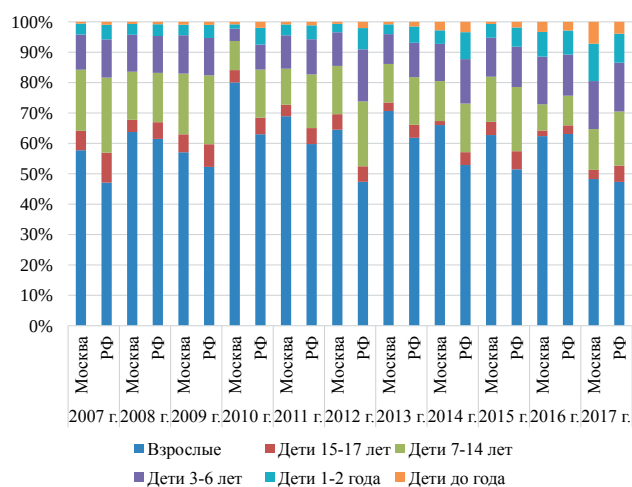


Рис. 4. Удельный вес (%) возрастных групп в структуре заболеваемости гриппом в РФ и г. Москве за период 2007–2017 гг.

На территории РФ отмечается существенное снижение заболеваемости гриппом с 353,9 (2007 г.) до 34,8 (2017 г.) на 100 тыс. населения. За анализируемый период, для заболеваемости гриппом совокупного населения РФ характерна выраженная тенденция к снижению со СТС = -24,5%. Данная тенденция отмечается во всех возрастных группах, и СТС составляет от -15,4% (дети до 1 года) до -27,7% (дети 7–14 лет).

Показатель заболеваемости взрослых, в сравнении с детским населением, был минимальным и колебался от 206,5 (2007 г.) до 20,6 на 100 тыс. населения (2017 г.) (рис. 5). В отличие от ОРВИ, наибольшую долю среди заболевших гриппом составляли взрослые (до 63,1% в 2016 г.). При этом в 2007, 2012 и 2017 гг. доля взрослых была ниже, чем детского населения, и составила 47,1%, 47,4% и 47,3% соответственно (см. рис. 4).

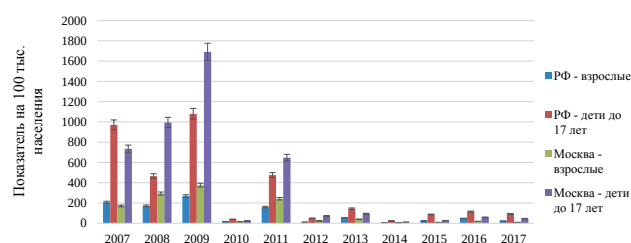


Рис. 5. Многолетняя динамика заболеваемости гриппом взрослого и детского населения РФ и г. Москвы в период 2007–2017 гг.

Анализ многолетней динамики заболеваемости гриппом совокупного населения г. Москвы показал, что показатель заболеваемости снизился с 253,3 (2007 г.) до 14,1 (2017 г.) на 100 тыс. населения. Последний раз высокие показатели заболеваемости гриппом на территории г. Москвы были зарегистрированы в 2011 г., когда показатель заболеваемости в сравнении с 2010 г. увеличился на территории Москвы в 18 раз и составил 300,4 на 100 тыс. населения.

При этом отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости гриппом за весь исследуемый период со СТС = -27,7% (см. табл.) среди всех возрастных групп. Наибольший показатель СТС отмечен в группе детей 7–14 лет (-28%).

Эпидемический процесс гриппа на территории г. Москвы по большей части характеризуется вовлечением детей 3–6 лет и 7–14 лет. В отличие от ОРВИ, заболеваемость детей до 1 года находилась на уровне заболеваемости взрослых, за исключением 2009, 2014 и 2016 гг., когда показатель заболеваемости гриппом у детей до 1 года составил 527,9; 11,3 и 72,8 соответственно на 100 тыс. населения, а в группе взрослых — 375,5; 3,4 и 18,2 на 100 тыс. населения. При этом в 2016 г. самые высокие пока-

затели заболеваемости гриппом также отмечались в группе детей 3–6 лет (104,6 на 100 тыс. населения), но на второе и третье места вышли группы детей до 1 года и 1–2 лет, где показатели заболеваемости составили 72,8 и 91,7 на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что в 2017 г. максимальные показатели заболеваемости отмечались в группе детей до 1 года и 1–2 лет. Показатели составили 89,5 и 79 на 100 тыс. населения. Среди заболевших наибольшую долю составляли взрослые от 57,8% (2007 г.) до 48,3% (2017 г.) (см. рис. 4). Среди детей наибольшая доля больных гриппом от 20,1% (2007 г.) до 13,4% (2017 г.) отмечалась в группе детей 7–14 лет. При этом в последние 2 года (2016 и 2017 гг.) максимальный удельный вес заболевших среди детского населения составила группа детей 3–6 лет (15,7% и 15,8% соответственно). Несмотря на то, что наибольшую долю составляли взрослые, максимальные показатели заболеваемости гриппом регистрировались среди детского населения.

В результате сравнительного анализа внутригодовой динамики заболеваемости ОРВИ и гриппом в г. Москве и РФ за 3 последовательных эпидемических сезона (2014–2015, 2015–2016, 2016–2017 гг.) было выявлено, что сезонный подъем заболеваемости в г. Москве начинается на 10–12 недель раньше общероссийского. Так, в сезон 2014–2015 гг. сезонный подъем заболеваемости на территории РФ отмечался на 47–48-й неделе (конец ноября) 2014 г., в то время как в г. Москве подъем начался на 36–37-й неделе (начало сентября) 2014 г. Выраженное снижение заболеваемости в РФ отмечалось на 10-й неделе 2015 г., а в Москве — на 11-й неделе. В вышеуказанный сезон на территории Москвы не было отмечено превышения эпидпорогов, при этом в РФ превышение эпидпорогов произошло на 5-й неделе 2015 г. (конец января) и длилось 7 недель до 11-й недели года (середина марта). Максимальные уровни заболеваемости ОРВИ и гриппом как в Москве, так и в РФ отмечались на 7-й неделе 2015 г.

Сезонный подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом в сезон 2015–2016 гг. в Москве также начался на 36–37-й неделе 2015 г., а в РФ — на 46-й неделе. Как в Москве, так и в РФ снижение заболеваемости отмечалось примерно в одно и то же время (на 7–8-й неделе и 8–9-й неделе 2016 г. соответственно). На территории Москвы превышение эпидпорогов произошло на 4-й неделе и длилось 3 недели до 6-й недели года (с конца января и до середины февраля). В РФ подъем заболеваемости зарегистрирован с 3-й по 8-ю недели и длился 5 недель. Максимальные уровни заболеваемости на сравниваемых территориях отмечались на 5-й неделе года (начало февраля).

В отличие от РФ, где сезонный подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом в сезоне 2016–

2017 гг. начался на 49-й неделе 2016 г. (вторая неделя декабря), в г. Москве он отмечался на 37–38-й неделе (середина сентября). В РФ выраженное снижение заболеваемости регистрировалось на 13-й неделе 2017 г. (последняя неделя марта), в Москве же — на 9-й неделе (первая неделя марта). На сравниваемых территориях превышение эпидпорогов началось на 49-й неделе 2016 г. (РФ) и на 50-й неделе (Москва). Отличительной особенностью сезона на территории РФ было наличие двух волн эпидемического подъема заболеваемости (с 49-й недели 2016 г. по 1-ю неделю 2017 г. и с 3-й недели 2017 г. по 8-ю неделю 2018 г.). Суммарно длительность превышения эпидпорогов в РФ составила 11 недель (с начала декабря до первой недели января и с середины января до конца февраля). При этом в Москве подъем заболеваемости длился 4 недели (с 50-й недели 2016 г. по 1-ю неделю 2017 г.). Максимальные уровни заболеваемости отмечались на 52-й (РФ) и 51-й неделях 2016 г. (Москва).

Смертность от ОРВИ и гриппа

При анализе смертности совокупного населения от ОРВИ в РФ и г. Москве в период с 2007 по 2017 г. было установлено, что показатель смертности в 2009 г. в РФ был максимальным и составил 0,05 на 100 тыс. населения, что соответствовало 66 случаям смерти (рис. 6). С 2013 по 2016 г. показатель смертности совокупного населения в г. Москве был выше, чем в РФ. При этом смертность детей до 17 лет в г. Москве была достоверно выше, чем на территории РФ, за исключением 2010 г., когда в г. Москве не было зафиксировано смертей от ОРВИ, и 2011 г. (показатель смертности составил 0,01 против 0,08 в РФ). В 2010 г. в целом по РФ показатель смертности в группе детей до 17 лет составил 0,12 на 100 тыс. населения. Стоит отметить тот факт, что на территории г. Москвы в период 2007–2009, 2011–2012 и 2014–2017 гг. смертельные случаи были зарегистрированы только среди детского населения.

Самые высокие показатели смертности совокупного населения от гриппа как в Москве, так и на территории РФ отмечались в 2009 и 2011 гг. и составили 0,33 и 0,52 против 0,7 и 0,22 на 100 тыс. населения соответственно. При этом в 2011, 2013 и 2016 гг. в Москве от гриппа умирали только взрослые (60, 21 и 10 случаев смерти соответственно) (рис. 7). Основными причинами летальных исходов явилось наличие сопутствующей патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарный диабет, ожирение. Специалисты также отмечают позднее обращение таких пациентов за медицинской помощью либо отказы от госпитализации. Все умершие от гриппа не были вакцинированы [17].

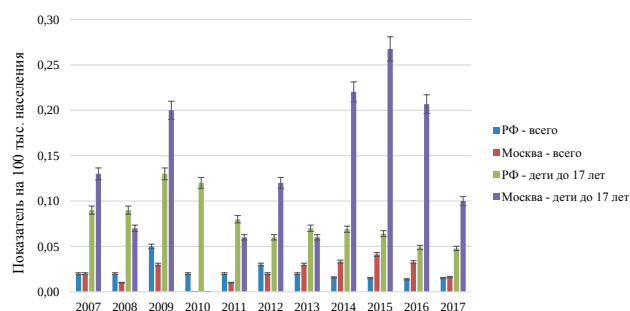


Рис. 6. Многолетняя динамика смертности от ОРВИ в РФ и г. Москве в период 2007–2017 гг.

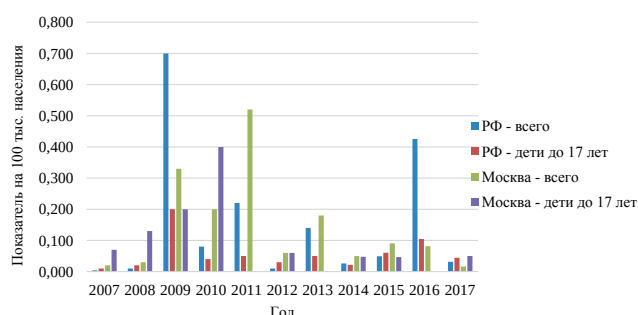


Рис. 7. Многолетняя динамика смертности от гриппа в РФ и г. Москве в период 2007–2017 гг.

Этиологическая характеристика возбудителей ОРВИ и гриппа

В сезон 2014–2015 гг. идентификация циркулирующих возбудителей в г. Москве началась с 38-й недели 2014 г., когда начался сезонный подъем заболеваемости (рис. 8). На протяжении всего сезона заболеваемость была обусловлена в основном социркуляцией вирусов негриппозной этиологии: вирусов парагриппа (1–3 типов) (57,6% от положительных результатов), аденовирусов (13,3%) и вирусов гриппа А(Н3N2) (9,7%) и В (7%). Вирус гриппа А(Н3N2) включился в эпидемический процесс с 5-й недели 2015 г., продолжая циркулировать до 17-й недели 2015 г. В то время как вирус гриппа В активно включился в эпидемический процесс с 6-й недели, продолжая циркулировать вплоть до 15-й недели 2015 г.

Идентификация возбудителей ОРВИ и гриппа в сезон 2015–2016 гг. началась с 39-й недели 2015 г., когда был выделен вирус парагриппа (1–3 типов) (рис. 9). За весь эпидсезон в структуре идентифицированных вирусов преобладали вирусы гриппа А(Н1N1)2009 (55,4% от положительных результатов), парагриппа (1–3 типов) (27,1%), аденовирусы (7,9%) и вирус гриппа В (2,2%). Вирус гриппа А(Н1N1) 2009 диагностировался с 53-й недели 2015 г. и по 10-ю неделю 2016 г. При этом вирус гриппа В диагностировался с 9-й по 21-ю недели 2016 г.

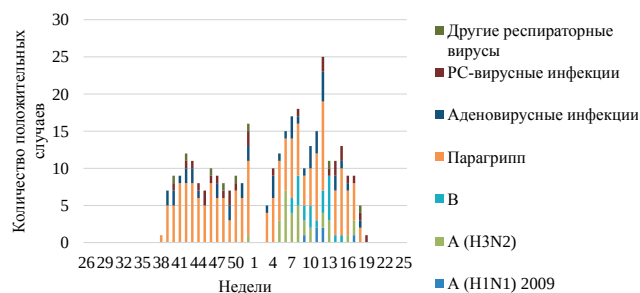


Рис. 8. Результаты этиологической расшифровки возбудителей ОРВИ и гриппа в г. Москве в сезон 2014–2015 гг.

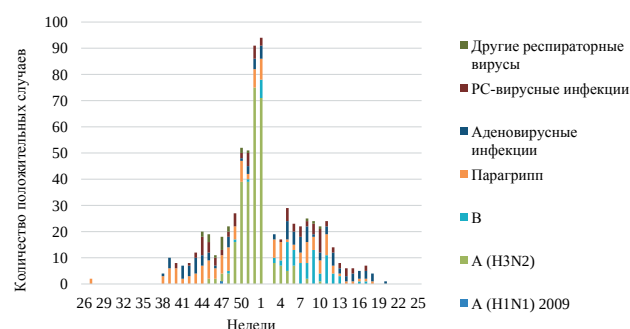


Рис. 9. Результаты этиологической расшифровки возбудителей ОРВИ и гриппа в г. Москве в сезон 2015–2016 гг.

В сезон 2016–2017 гг. идентификация возбудителей ОРВИ и гриппа началась с 38-й недели 2016 г., что также соответствовало началу эпидемического подъема заболеваемости (рис. 10). В структуре идентифицированных вирусов преобладали вирусы гриппа А(Н3N2) (39,5%), вирусы парагриппа (1–3 типов) (20,5%) и аденовирусы (14%). При этом доля вирусов гриппа В составила 0,7%.

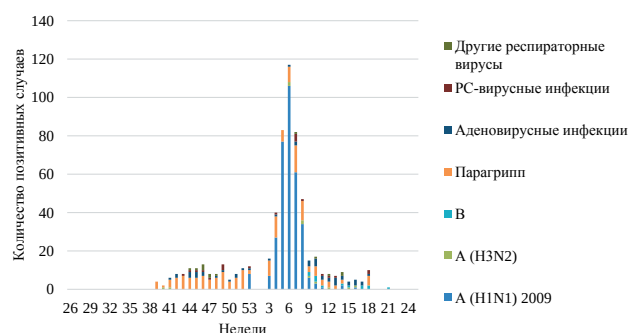


Рис. 10. Результаты этиологической расшифровки возбудителей ОРВИ и гриппа в г. Москве в сезон 2016–2017 гг.

В отличие от сезона 2014–2015 гг., когда заболеваемость гриппом также была обусловлена вирусом гриппа А(Н3N2), и его регистрация началась на 51-й неделе 2014 г. и продолжалась до 17-й недели, в сезоне 2016–2017 гг. его включение в циркуляцию началось значительно раньше (с 45-й недели 2016 г.) и закончилась раньше (на 10-й неделе 2017 г.), достигнув пика на 52-й неделе.

Результаты лабораторных исследований возбудителей ОРВИ и гриппа позволяют утверждать, что, в отличие от РФ в целом, для г. Москвы ведущее место занимают вирусы парагриппа, аденовирусы и РС-вирусы, в то время как, по данным литературы, на территории РФ среди ОРВИ негриппозной этиологии преобладают риновирусы (13,5%), РС-вирусы (8%), парагрипп (4,4%) и аденовирусная инфекция (4,1%) [15, 16]. В Москве в эпидсезоне 2014–2015 гг. циркулировавшие штаммы вируса В принадлежали к В/Пхукет/3073/13 (Ямагатской линии). В сезоны 2015–2016 гг. и 2016–2017 гг. штаммы вируса гриппа В были близкородственны вакцинному штамму В/Брисбен/60/2008 (Викторианской линии).

Долгое время считалось, что грипп В не вызывает тяжелых заболеваний и обширных эпидемий. Зарубежные исследователи считают, что вирусы гриппа В, особенно Викторианской линии, ответственны за увеличение частоты тяжелых случаев гриппа В и смертности у детей до 15 лет, а также за развитие тяжелых осложнений, таких как миоцит, пневмония, лейкопения и др. [18]. В прошедшем сезоне 2017–2018 гг. в ряде регионов мира доля гриппа В составила значительную часть. По данным НИИ гриппа, в России также удельный вес вируса В значителен и достигал 30–40%. В состав трехвалентной вакцины был включен вирус Викторианской разновидности, однако в сезоне 2017–2018 гг. более активны оказались вирусы Ямагатской линии [19]. Хочется особо отметить, что в связи с существенными генетическими различиями между двумя линиями гриппа В при несовпадении штаммов вакцинный штамм не может обеспечить эффективной защиты. Поэтому Всемирная организация здравоохранения рекомендует для вакцинации против гриппа использовать квадριвалентные вакцины, содержащие, помимо двух штаммов вирусов гриппа А, еще штаммы 2 вирусов гриппа В, чтобы значительно снизить вероятность заболевания лиц, привитых против гриппа.

В июле 2018 г. на территории РФ была зарегистрирована четырехвалентная гриппозная вакцина, содержащая штаммы 2 вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и гриппа В 2 линий (В/Ямагата + В/Виктория). Уже в сезоне 2018–2019 гг. данная вакцина рекомендована для вакцинации взрослых старше 18 лет. В настоящее время проходят кли-

нические испытания этой вакцины у детей. Существует вероятность, что в эпидсезон 2019–2020 гг. квадριвалентная вакцина будет рекомендована для вакцинации детского населения [20].

По данным фармакоэкономических исследований, при замене 3-валентной вакцины на 4-валентную в РФ прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания гриппом за сезон составит 265,8 тысяч случаев, объем предотвращенных затрат – более 2,5 млрд руб. [21].

Выводы

1. Анализ заболеваемости ОРВИ показал, что для г. Москвы характерна умеренная тенденция к снижению заболеваемости со СТС = -2,3%, кроме группы детей 3–6 лет, где СТС = -0,9% (ситуация стабильная). В то же время для РФ тенденция отсутствует: СТП = 0,4%, но в группе взрослых отмечается тенденция к снижению СТС = -1,6%.

2. Как в Москве, так и в РФ для эпидпроцесса ОРВИ характерно вовлечение детского населения, а именно детей до 1 года, 1–2 лет и 3–6 лет.

3. И для Москвы, и для РФ характерна выраженная тенденция к снижению заболеваемости гриппом со СТС = -27,7% и -24,5% соответственно.

4. Несмотря на то, что заболеваемость гриппом детского населения РФ была выше таковой в группе взрослых, удельный вес взрослого населения составлял от 47,1% в 2009 г. до 63,1% в 2016 г. В Москве удельный вес взрослых составлял от 48,3% в 2017 г. до 80,1% в 2010 г.

5. Эпидпроцесс гриппа в г. Москве характеризуется вовлечением детей 3–6 лет и 7–14 лет, но в последние 2 года отмечалось увеличение числа заболевших среди детей до 1 года и 1–2 лет.

6. В отличие от РФ, где сезонный подъем начинается с 46–49-й недели года, для Москвы характерно более раннее начало сезонного подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом с 36–38-й недели. Также длительность превышения эпидемических порогов в г. Москве в 1,6–2,7 раза меньше, чем в целом по РФ.

7. Для этиологической структуры возбудителей ОРВИ и гриппа в г. Москве характерны вирусы гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm09. В отличие от РФ, для г. Москвы среди возбудителей негриппозной этиологии наиболее актуальны вирусы парагриппа (1–3 типов) и аденовирусы.

8. Для вирусов парагриппа, аденовирусов и РС-вируса характерна циркуляция в течение всего эпидсезона. Вирусы гриппа А в основном появляются в конце календарного года, достигая своего пика на 6-й неделе. На фоне снижения количества идентифицированных случаев гриппа А, которое обычно приходится на февраль – март, увеличивается количество диагностированных случаев гриппа, вызванных гриппом В.

9. Таким образом, необходимо осуществлять постоянный мониторинг не только возбудителей гриппа, но и других ОРВИ на различных территориях для проведения своевременных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Учайкин, В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. — с 163
2. СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Постановление от 18 ноября 2013 г. N 63 стр 2
3. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» (Национальное научное общество инфекционистов). М., 2014. — 69 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, 2015. — 12 с. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_onaz.pdf
5. Arroll, B. Common cold. BMJ Clinical Evidence, 2011, 1510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/>
6. Simasek M, Blandino DA "Treatment of the common cold". American Family Physician. 2007 Feb. 15; 75(4):515-520. <https://www.aafp.org/afp/2007/0215/p515.html>
7. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия / О.В. Калюжин — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. — 144 с.: ил.
8. Селькова, Е.П. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу / Е.П. Селькова, О.В. Калюжин. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 224 с.
9. Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Soderlund-Venermo M. New respiratory viral infections // Curr Opin Pulm Med. 2012; 18 (3): 271 — 278. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e328351f8d4>
10. <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015 — 206 с. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf. Ссылка активна на 10.04.2018
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016 — 200 с. http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/486/gd_2015_ds.pdf. Ссылка активна на 10.04.2018
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2017 — 220 с. <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>. Ссылка активна на 10.04.2018
14. Беляков, В.Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В.Д. Беляков, А.А. Дегтярев, Ю.Г. Иванников. — Л.: Медицина, 1981. — 304 с.
15. Зайцев, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Практические рекомендации / А.А. Зайцев. — М.: ООО «Айконмед», 2017. — 4 с.
16. Карпова, Л.С. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014—2016 годах / Л.С. Карпова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17, № 2 (99). — С. 16—26.
17. Селькова, Е.П. Итоги иммунопрофилактики гриппа в эпидемическом сезоне 2015/2016 гг. / Е.П. Селькова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — № 1 — С. 20—28.
18. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. // Human vaccines and immunotherapeutics 2017; 13; 7: 1640—1652.
19. Брикo, Н. И. 100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин / Н.И. Брикo // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2018. — № 17 (4). — С. 68—97. — DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97. http://petrovax.ru/press_centre/news/2018/1346/. Ссылка активна на 07.09.2018
20. Харит, С.М. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами / С.М. Харит [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. Т. 9, № 2. — С. 17—22. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-17-22>

References

1. Uchaykin V.F. Guideline for pediatric infectious disease. Moscow; Izdatel'stvo GEOTAR-MED; 2002 (in Russian).
2. SP 3.1.2.3117-13 «Profilaktika grippa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy» Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka Postanovlenie ot 18 noyabrya 2013 g. N 63 (in Russian)
3. Clinical guidelines «Acute respiratory viral infections in adults» (Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov). Moscow; 2014. (in Russian)
4. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s ostroy respiratornoy virusnoy infektsiey (ostryy nazofaringit) / Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Soyuz pediatrov Rossii, 2015 [cited 2018 Apr 10]. Available from: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_onaz.pdf
5. Arroll, B. Common cold. BMJ Clinical Evidence, 2011, 1510. [cited 2018 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/>
6. Simasek M, Blandino DA "Treatment of the common cold". American Family Physician. 2007 Feb. 15; 75(4):515-520. [cited 2018 Apr 10]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2007/0215/p515.html>
7. Kalyuzhin O.V. Acute respiratory viral infections: contemporary challenges, antiviral response, immunization и immunotherapy. Moscow; ООО Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2002 (in Russian).
8. Sel'kova E.P., Kalyuzhin O.V. ARVI and influenza. For clinician. Moscow; Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2015 (in Russian).
9. Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Soderlund-Venermo M. New respiratory viral infections // Curr Opin Pulm Med. 2012; 18 (3): 271 — 278. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e328351f8d4>

10. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
11. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu: Gosudarstvennyy doklad — Moscow; Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2015 (in Russian) [cited 2018 Apr 10]. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf
12. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad — Moscow; Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2016 (in Russian) [cited 2018 Apr 10]. Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/486/gd_2015_ds.pdf
13. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad — Moscow; Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka 2017 (in Russian) [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>
14. Belyakov V.D. Degtyarev A.A., Ivannikov Yu.G. Quality and effectiveness of epidemic prevention measures. Leningrad: Izdatel'stvo Meditsina; 1981 (in Russian).
15. Zaytsev A.A. Acute respiratory viral infections: current issues of diagnostics, treatment and prevention. Practical guidelines. Moscow; ООО «Aykonmed; 2017 (in Russian)
16. Karpova L.S., Smorodintseva E.A., Sysoeva T.J., Stolyarova T.P., Popovtseva N.M., Stolyarov K.A., Danilenko D.M., Tsybalova L.M. The Spread of RS-virus Infection and other ARVI not Influenza Etiology in Children and Adults in the Regions of Russia from 2014 to 2016. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2018;17(2):16-26. (in Russian)
17. Selkova E.P., Aleshkin V.A., Grenkova T.A., Katlinsky A.V., Polezhaeva N.A., Suranova T.G., Lapickaya A.S. The results of influenza immunoprophylaxis in the 2015-2016 epidemic season. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2017; 1: 20-28. (in Russian)
18. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control.// Human vaccines and immunotherapeutics 2017; 13; 7: 1640 — 1652.
19. Briko N. I. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 68 — 97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97 (in Russian). http://petrovax.ru/press_centre/news/2018/1346/ (in Russian) [cited 2018 Sep 7]
20. Kharit S.M., Rudakova A.M., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Y.V. The averted costs due to influenza vaccination with trivalent and quadrivalent vaccines. Journal Infectology. 2017;9(2):17-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-17-22>

Авторский коллектив:

Салтыкова Татьяна Сергеевна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; тел.: 8(499)248-69-70, e-mail: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Жигарловский Бронислав Андреевич — аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(499)248-69-70, e-mail: bron2004@bk.ru

Иваненко Александр Валентинович — главный врач Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, д.м.н.; тел.: 8(495)615-51-63, e-mail: fguz@mossanepid.ru

Волкова Наталья Александровна — заведующая эпидемиологическим отделом Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве; тел.: 8(495)615-51-63, e-mail: fguz@mossanepid.ru

Антонова Владислава Игоревна — врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве; тел.: 8(495)615-51-63, e-mail: fguz@mossanepid.ru

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)248-69-70, e-mail: nbrico@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ (ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ) У ПАЦИЕНТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПСОРИАЗОМ

Н.В. Свистунова¹, И.П. Баранова¹, О.А. Зыкова¹, Д.Ю. Курмаева²

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

² Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия

Clinical case of combined infectious pathology (Varicella-Zoster and hantaan hemorrhagic fever) in patient with disseminated psoriasis

N.V. Svistunova¹, I.P. Baranova¹, O.A. Zyкова¹, D.U. Kurmaeva²

¹ Penza Institute for Advanced Medical Studies — a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia

² Penza Regional Clinical Center of specialized types of medical care, Penza, Russia

Резюме

В статье подробно описан клинический случай тяжелого течения сочетанного вирусного заболевания (ветряная оспа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), осложненного двусторонней интерстициальной пневмонией, отеком головного мозга, синдромом диссеминированного сосудистого свертывания, развившегося у иммунокомпрометированного пациента в период лечения обострения фонового заболевания (распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия) цитостатическим препаратом. Обсуждается роль основного и сопутствующих заболеваний (патогенетических механизмов коморбидности), а именно хантавирусной инфекции и псориаза, как ко-факторов в формировании неблагоприятного течения ветряной оспы у взрослого. Приведен пример индивидуального подхода к больному, комплексной диагностики и рационального лечения, способствовавших благоприятному исходу заболевания.

Ключевые слова: ветряная оспа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, псориаз, пневмония, коморбидное заболевание.

Abstract

The article describes in detail the clinical case of a severe course of a combined viral disease (Varicella-Zoster, Hantaan Hemorrhagic Fever), complicated by bilateral interstitial pneumonia, cerebral edema, and disseminated vascular coagulation syndrome, developed in an immunocompromised patient during the treatment period of exacerbation of a background disease (plaque psoriasis, progressive stage) with a cytostatic drug. The role of the main and associated diseases (pathogenetic mechanisms of comorbidity), specifically, hantavirus infection and psoriasis, as co-factors in the formation of an unfavourable course of varicella-zoster in an adult, is discussed. An example of an individual approach to the patient, a comprehensive diagnosis and rational treatment that contributed to a favorable outcome of the disease is given.

Key words: varicella-zoster, Hantaan hemorrhagic fever, psoriasis, pneumonia, comorbid disease.

Ветряная оспа — острая антропонозная высококонтагиозная вирусная инфекция с аэрозольным механизмом передачи возбудителя (вирус Varicella Zoster (VZV)), характеризующаяся полиморфной макуло-папулезно-везикулезной сыпью, умеренными симптомами интоксикации и лихорадкой, являющаяся наиболее распространенной инфекцией (заболеваемость по РФ в 2017 г. — 585,21 на 100 тыс. населения) [1, 2, 3]. В последние годы выявлено нарастание доли тяжелых, осложненных, летальных форм болезни, в том числе у взрослых. У лиц с иммунодефицитом, индуциро-

ванным фоновым заболеванием или лекарственной терапией, чаще регистрируются осложнения, выше риск летального исхода [2, 4]. Течение ветряной оспы у взрослых значительно чаще, чем у детей, осложняется пневмонией, может привести к летальным исходам [2, 5, 6].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — самое распространенное природно-очаговое заболевание в РФ, показатели заболеваемости в Пензенской области (в 2017 г. — 23,72 на 100 тыс. населения) превышают среднероссийские (5,66 на 100 тыс.) [3]. Ранняя диагностика

заболевания часто затруднена в силу неспецифичности и полиморфизма начальных клинических проявлений. В результате системного поражения мелких кровеносных сосудов, повышения их проницаемости, развития геморрагического диатеза с плазморреей в ткани, дистрофических и некробиотических изменений в гипофизе, надпочечниках, почках и других паренхиматозных органах развиваются многочисленные осложнения ГЛПС — инфекционно-токсический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), азотемия, отек легких и головного мозга, вирусная пневмония и др. [1, 7, 8, 9, 10]. Важнейшую роль в формировании коморбидности играют уникальные патофизиологические механизмы и общепатологические процессы, что увеличивает риск осложнений, повышает вероятность летального исхода [11]. Приводим описание клинического наблюдения тяжелого течения сочетанной вирусной инфекции у пациента с фоновым неблагополучием.

Пациент В., 26 лет 07.05.2018 г. госпитализирован в дерматовенерологическое отделение областного клинического центра по поводу псориаза с жалобами на распространенные кожные высыпания в течение 1,5 месяцев. Болен с 2009 г., обострения внесезонные. При поступлении: на коже туловища, разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы эпидермо-дермальные папулы розового цвета и бляшки плотноватой консистенции, округлых и овальных очертаний, с резкими границами, плоской поверхностью, покрытой серебристо-белыми чешуйками, легко отделяющимися при поскабливании, псориазическая триада положительная. Придатки кожи не изменены. Со стороны внутренних органов без особенностей. При лабораторном обследовании (клиниче-

ский анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) патологических изменений не выявлено (табл.). Диагноз «Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Обострение хронического ранее зарегистрированного заболевания». Назначена терапия: метотрексат 10 мг внутримышечно 2 раза в неделю, препараты витаминов — (никотиновая кислота, витамин Е + ретинол), местно — 0,025% флуоцинолон ацетонид (мазь), 2% салициловая мазь. Применение стандартной схемы цитостатической терапии (метотрексат) позволило с первых дней добиться клинического ответа.

15.05.2018 г. (9-й день госпитализации) у пациента повысилась температура до 38,8°C, на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, видимых слизистых появились элементы сыпи, характерные для ветряной оспы (пятна, папулы, везикулы с серозным содержимым). С диагнозом ветряная оспа (источник инфекции неизвестен) пациент был переведен в инфекционное отделение, где в течение 5 дней отмечались обильные высыпания на коже и слизистых, прогрессирующие явления интоксикации, фебрильная лихорадка. К терапии добавлен ацикловир по 800 мг 5 раз в сутки. К 19.05 (5-е сутки от начала высыпаний) состояние пациента ухудшилось — появились жалобы на головную боль, снижение остроты зрения, тошноту, повторную рвоту, ломоту в пояснице, одышку, кашель с трудноотделяемой мокротой с прожилками и сгустками крови. Состояние расценено как тяжелое, сознание по шкале Глазго 15 баллов, t° — 38,6°C, ЧСС — до 108 ударов в минуту, ЧД — до 34 в минуту, АД — 130/65 мм рт. ст. Менингеальных симптомов и патологических рефлексов не выявлено. Кожные покровы бледные, полиморфная сыпь по всей поверхности кожи и на слизистых,

Таблица

Динамика лабораторных показателей у пациента В.

Показатели	Норма	Поступление в стационар	Дни от начала высыпаний				
			1	5	6	7	16
Гемоглобин	140 – 160 г/л	145	146	143	128	134	124
Эритроциты	$4,0 - 5,0 \cdot 10^{12}/л$	4,46	4,53	4,47	4,03	4,18	3,85
Лейкоциты	$4,0 - 8,9 \cdot 10^9/л$	6,8	6,74	7,68	13,9	8,2	8,36
— палочкоядерные	1 – 6 С. %	5	7	11	12	7	—
— сегментоядерные	47 – 72%	75	81	77	78	76	64
Тромбоциты	$180 - 320 \cdot 10^9/л$	173	80	42	62	360	288
СОЭ	6 – 14 мм/ч	2	25	30	33	21	8
Мочевина	1,7 – 8,5 ммоль/л	3,5	11,2	13,0	12,8	20,0	5,8
Креатинин	45 – 106 мкмоль/л	87,9	157,1	164,8	114,1	364,8	97,6

геморрагическая энантема на слизистой оболочке мягкого неба. Склеры инъецированы, гиперемия конъюнктив. Дыхание самостоятельное, без подачи кислорода SpO_2 — 84%, с активным участием вспомогательной мускулатуры, на фоне инсуффляции кислорода SpO_2 до 97%. Аускультативно: дыхание ослабленное по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Гемодинамика стабильная. Живот болезненный при пальпации в области проекции почек, край печени выступал по среднеключичной линии на 1,0 см, селезенка не увеличена. Положительный симптом Пастернацкого. Диурез за сутки — 600 мл. В связи с тяжестью состояния пациент был переведен в ОРИТ. По данным лабораторных исследований крови — тромбоцитопения, гипоальбуминемия, умеренная азотемия (см. табл.), гипокоагуляция (АЧТВ 48,3 с, фибриноген 1,71 г/л, протромбин по Квику 70,8%, МНО — 1,27); в моче — протеинурия (белок 1,95 г/л), умеренная гематурия (эритроциты 50–60), цилиндрурия. При проведении рентгенографии, затем спиральной компьютерной томографии органов грудной полости (рис.) диагностирована двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония.

Методом ИФА выявлены антитела класса IgM к VZV (к.п. 10,2), Учитывая тяжесть состояния, наличие геморрагического синдрома, явлений нефрозо-нефрита с развитием острой почечной недостаточности, данных эпидемиологического анамнеза (проживание в сельской местности, в эндемичном очаге, участие в сельскохозяйственных работах, где не исключался контакт с мышами и их экскрементами), пациента обследовали на наличие специфических антител к хантавирусам методом ИФА — выявлены антитела класса IgM (к.п. 1,5). По результатам лабораторных исследований были исключены вирусные гепатиты В, С, си-

филлис, ВИЧ-инфекция. В мокроте методом ПЦР: RNA-Influenza virus A/B-FLv, DNA Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae и Legionella spp. не выявлены, повторные бактериологические посевы мокроты и крови — роста микрофлоры не выявлено. Ультразвуковое исследование почек — диффузные изменения и отек паренхимы почек.

С 20.05.2018 г. (6-е сутки заболевания) на фоне интоксикации, компенсированной дыхательной недостаточности (SpO_2 на фоне инсуффляции кислорода — 90–92%) присоединились расстройства сознания (по шкале Глазго 12 баллов) — психомоторное возбуждение, сменяющееся дезориентированностью во времени и пространстве и оглушением. Менингеальных и очаговых симптомов, судорог нет. С целью дифференциальной диагностики отека головного мозга, острого нарушения мозгового кровообращения и ветряночного энцефалита пациенту были проведены компьютерная томография головного мозга без контрастного усиления (картина нерезко выраженного повышения внутричерепного давления), люмбальная пункция (получена прозрачная спинномозговая жидкость под высоким давлением, при исследовании отклонений от нормальных показателей не выявлено). Диагноз энцефалита исключен, состояние было расценено как отек головного мозга на фоне инфекционно-токсического действия на рецепторы сосудов и нервной системы, гипоксии, тканевого ацидоза, повышения проницаемости и плазморреи в вещество головного мозга. В анализах крови нарастание лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, нарастание уровня азотемии (см. табл.), в моче — макрогематурия. Выставлен окончательный диагноз «Микстинфекция: ветряная оспа, типичная, (ИФА — anti-VZV IgM+), тяжелой степени тяжести; геморра-

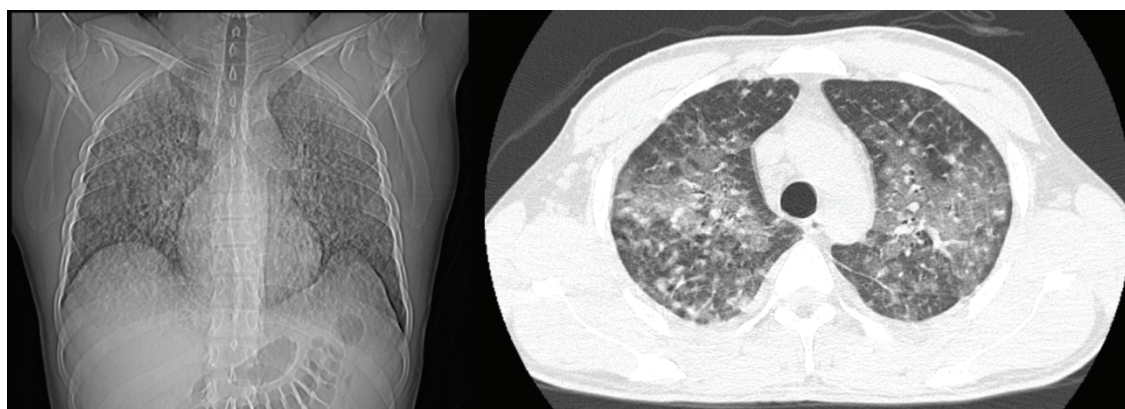


Рис. Спиральная компьютерная томография. Двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония с мелкоочаговой диссеминацией, обширные зоны «матового стекла»

гическая лихорадка с почечным синдромом, серопозитивная (ИФА — IgM+), тяжелой степени тяжести. Осложнения: двусторонняя тотальная вирусная (VZV) пневмония, тяжелой степени тяжести, дыхательная недостаточность II степени; отек головного мозга, гипоксическая энцефалопатия; острая почечная недостаточность ренального генеза, средней степени тяжести; ДВС-синдром; синдром системной воспалительной реакции. Фоновое заболевание: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Вторичный иммунодефицит (псориаз, цитостатическая терапия метотрексатом)».

Лечение: метотрексат с 19.05 отменен; этиопатогенетическая терапия: ацикловир по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно (5 суток), иммуноглобулин человека нормальный 50 мл в сутки (5 инфузий), меропенем по 1000 мг 3 раза в сутки внутривенно (10 суток), левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно (10 суток), с целью уменьшения прогрессирования системного воспаления, сопровождающегося органной дисфункцией, в том числе отеком головного мозга, глюкокортикостероиды (дексазон) из расчета 0,5 мг/кг веса в сутки (5 суток), трансфузии свежзамороженной плазмы, дезинтоксикационная терапия (5–10% раствор декстрозы), ацетилцистеин, инфузии кислорода, ангиопротекторы (рутозид, этамзилат), ингибиторы протеаз (апротинин), симптоматическая терапия.

С 25.05 (11-е сутки заболевания) состояние пациента с положительной динамикой — исчезновение элементов сыпи на коже (11-е сутки), геморрагической энантемы (3-е сутки), купировались симптомы интоксикации (11-е сутки), дыхательной недостаточности (8-е сутки). С 8-х суток болезни — полиурия (более 5000 мл в сутки), гипоизостенурия, общая тенденция к нормализации лабораторных показателей (см. табл.), положительная рентгенологическая динамика. На 17-е сутки от начала заболевания пациент был выписан с клинико-лабораторным выздоровлением.

Представленный случай коморбидной патологии демонстрирует вариант осложненного течения сочетанного заболевания (ветряной оспы и ГЛПС) у иммунокомпрометированного больного с фоновым псориазом. Пациент был госпитализирован в инкубационном периоде инфекционных заболеваний, что исключает возможность внутрибольничного заражения, но представлял эпидемиологическую опасность для окружающих. Своевременное проведение изоляционно-ограничительных мероприятий позволило избежать распространения инфекции внутри больницы. Можно предположить, что развитие тяжелых осложнений явилось результатом нескольких патогенетических механизмов: повреждение клеточного звена иммунитета, являющегося ведущим механизмом

в развитии псориаза, вторичный иммунодефицит в результате проводимой супрессивной терапии, системное поражение микроциркуляторного русла в сочетании с повреждением гемостаза, вызвавшее нарушение микроциркуляции, гипоксию тканей, нарушение функции жизненно важных органов, на фоне геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Своевременная комплексная терапия способствовала благоприятному исходу заболевания и выздоровлению больного.

Литература

1. Зрячкин, Н. И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) [Текст] / Н. И. Зрячкин, Т. Н. Бучкова, Г. И. Чеботарева // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 117–128.
2. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях / С. П. Кокорева, Л. М. Илунина, Н. В. Казарцева // Лечение и профилактика. — 2016. — №4 (20). — С. 13–20.
3. 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.
4. The burden of varicella complications before the induction of routine varicella vaccination in Germany [Text] / Luise J.G., Groute V., Rosenfeld E. et al. // *Pediatr infect Dis.* — 2008. — Vol. 27 (2). — P. 119–124.
5. Gowin, E. Don't forget how severe varicella can be — complications of varicella in children in a defined Polish population [Text] / E. Gowin, J. Wysocki, M. Michalak // *International Journal of Infectious Diseases.* — 2013. — Vol. 17 (7). — P. 485–489. Available at: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)01317-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)01317-3/fulltext) — 15.07.2018.
6. Chickenpox: presentation and complications in adults / A. H. Abro, A. M. Ustadi, K. Das, A. M. Abdou, H. S. Hussaini, F. S. Chandra [Text] // *J Pak Med Assoc.* — 2009, Dec. — Vol. 59 (12). — P. 828–831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201174> — 15.07.2018.
7. Ющук, Н. Д., Лекции по инфекционным болезням / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
8. Хасанова, Г. М. Клинико-эпидемиологические проявления Volume геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан / Г. М. Хасанова, Д. А. Валишин, А. Н. Хасанова [Текст] // *Международный академический вестник.* — 2015. — №1 (7). — С. 148–150.
9. Бичурина, Д. М. Поражение легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (клиническое наблюдение) [Текст] / Д. М. Бичурина, Е. А. Горохова // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)* 2015. — 5. Issue 5. — P. 400.
10. Ефимова, Э. В. Анализ ошибок в диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом [Текст] / Э. В. Ефимова, Т. А. Анисимова, С. В. Ефимов // *Здравоохранение Чувашии.* — 2001. — № 2. — С. 40–48.

References

1. Zryachkin, N. I. Oslozhneniya vetryanoy ospy (obzor literatury) [Tekst] / N. I. Zryachkin, T. N. Buchkova, G. I. Chebotareva // *ZHurnal infektologii.* — 2017. — T. 9, — № 3. — S. 117–128.
2. Klinika i techenie vetryanoy ospy v sovremennykh usloviyah / S. P. Kokoreva, L. M. Ilunina, N. V. Kazarceva // *Lechenie i profilaktika.* — 2016. — №4 (20). — S. 13–20.

3. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — 268 s.
4. The burden of varicella complications before the induction of routine varicella vaccination in Germany [Text] / Luise J.G., Groute V., Rosenfeld E. et al. // *Pediatr Infect Dis.* — 2008. — Vol. 27 (2). — P. 119–124.
5. Gowin, E. Don't forget how severe varicella can be — complications of varicella in children in a defined Polish population [Text] / E. Gowin, J. Wysocki, M. Michalak // *International Journal of Infectious Diseases.* — 2013. — Vol. 17 (7). — P. 485–489. Available at: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)01317-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)01317-3/fulltext) — 15.07.2018.
6. Chickenpox: presentation and complications in adults / A. H. Abro, A. M. Ustadi, K. Das, A. M. Abdou, H. S. Hussaini, F. S. Chandra [Text] // *J Pak Med Assoc.* — 2009, Dec. — Vol. 59 (12). — P. 828-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201174> — 15.07.2018.
7. Chickenpox: presentation and complications in adults / A. H. Abro, A. M. Ustadi, K. Das, A. M. Abdou, H. S. Hussaini, F. S. Chandra [Text] // *J Pak Med Assoc.* — 2009, Dec. — Vol. 59 (12). — P. 828-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201174> — 15.07.2018.
7. YUshchuk, N. D., Lekcii po infekcionnym boleznyam / N. D. YUshchuk, YU. YA. Vengerov // — M.: Medicina, 2007. — 1032 s.
8. Hasanova, G. M. Kliniko-ehpidemiologicheskie proyavleniya Volume gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom v period pod'emom zaboлеваemosti v respublike Bashkortostan / G.M. Hasanova, D.A. Valishin, A.N. Hasanova [Tekst] // *Mezhdunarodnyj akademicheskij vestnik.* — 2015. — №1 (7). — S. 148–150.
9. Bichurina, D.M. Porazhenie legkih pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom (klinicheskoe nablyudenie) [Tekst] / D. M. Bachurina, E. A. Gorohova // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)* 2015. — 5. Issue 5. — R. 400.
10. Efimova, EH. V., T.A. Anisimova, S.V. Efimov. Analiz oshibok v diagnostike gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Tekst] / EH. V. Efimova, T. A. Anisimova, S. V. Efimov // *Zdravoohranenie CHuvashii.* — 2001. — №2. — S. 40–48.

Авторский коллектив:

Свистунова Наталья Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: +7-937-417-79-70, e-mail: snv.10@mail.ru

Баранова Ирина Петровна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: 8(8412)96-45-44, e-mail: irinapetrovna.baranova@yandex.ru

Зыкова Ольга Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: 8(8412)96-45-44, e-mail: ozpenza@yandex.ru

Курмаева Джамиля Юсуповна — заместитель главного врача по медицинской части Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи, к.м.н.; тел: 8(8412)32-20-11, e-mail: d.kurmaeva@yandex.ru

ХРОНИКА

31 марта 2019 г. исполнилось 60 лет Александру Николаевичу Ускову — заместителю директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доктору медицинских наук, доценту, кавалеру ордена «За военные заслуги» и высшей награды ФМБА России — нагрудного знака «Золотой крест ФМБА России».

Александр Николаевич родился в пос. Самородовском Романовского района Саратовской области. В медицину пришел осознанно — окончил балашовское медицинское училище и в течение одного года работал фельдшером на станции скорой помощи в Балашове, после чего поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова.

По окончании с отличием академии в течение 5 лет служил начальником медицинской службы крейсерских подводных лодок на Северном и Тихоокеанском флотах. В 1990 г. поступил в клиническую ординатуру Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, после окончания которой был назначен старшим ординатором клиники инфекционных болезней, в 1993 г. защитил кандидатскую диссертацию. В клинике и на кафедре инфекционных болезней прошел путь от начальника лечебного отделения до доцента, в 2003 г. после окончания докторантуры защитил докторскую диссертацию. По заданиям Правительства РФ принимал участие в оказании медицинской помощи инфекционным больным в условиях боевых действий: в Чечне (1995) и Анголе (1996 — 1997). Награжден орденом «За военные заслуги» (1997). Полковник медицинской службы в запасе.

Александр Николаевич ведёт активную научную и педагогическую деятельность. Является автором более 150 научных работ по различным аспектам инфекционной патологии, соавтором 7 монографий, 9 методических пособий, учебника для студентов медицинских вузов. Его лечебная и научная деятельность преимущественно связана с инфекциями, передающимися иксодовыми клещами.

Высококвалифицированный врач-инфекционист, имеет высшую квалификационную категорию. Является признанным в стране специалистом по инфекционным болезням, передающимся иксодовыми клещами: иксодовым клещевым боррелиозам, клещевому энцефалиту и др.

А.Н. Усков — ведущий специалист по организации медицинской помощи детям при инфекци-



онных болезнях. Является главным внештатным специалистом ФМБА России по инфекционным болезням у детей, координирует работу главных детских инфекционистов субъектов Российской Федерации. Руководит подготовкой Порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям (подготовлены 92 медико-экономических стандарта, утвержденных Минздравом России). Активно трудится над разработкой клинических рекомендаций по инфекционным болезням у детей (подготовлено более 40 клинических рекомендаций). В рамках заданий ФМБА и Минздрава России осуществляет экспертную работу по подготовке рецензий по качеству оказания медицинской помощи детям при инфекциях. Награжден нагрудным знаком «Золотой крест ФМБА России» (2019).

Принимает непосредственное участие в организации и реализации международных программ по снижению младенческой и детской смертности от инфекционных болезней — проведение на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней России II Международного форума и постоянно действующих научно-практических обучающих семинаров на базе симуляционно-тренингового центра для отечественных и зарубежных врачей.

А.Н. Усков ведёт огромную общественную работу: является членом редакционной коллегии «Журнала инфектологии», членом диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по специальности «Инфекционные болезни», членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России по направлению «Терапевтические науки». Как исполнительный директор межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» и президент Санкт-Петербургской научной общественной организации «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций» имеет огромный опыт по организации мероприятий: Российско-Итальянская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы социально значимых инфекционных и паразитарных заболеваний», Всероссийский ежегодный

конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Российская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфекционной патологии».

Благодаря всесторонней деятельности, высокому профессионализму и результативности зарекомендовал себя ответственным и добросовестным работником. Инициативность и исключительное трудолюбие снискали заслуженный авторитет и глубокое уважение со стороны руководства ФМБА России, Минздрава России и коллектива Детского научно-клинического центра инфекционных болезней.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет Александра Николаевича Ускова со знаменательной датой — 60-летием, желает крепкого здоровья, благополучия, долгих лет плодотворной работы и удачи во всех начинаниях.

14–15 октября 2019 г. состоится Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Северо-Западное отделение медицинских наук, Федеральное медико-биологическое агентство, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций», Общество с ограниченной ответственностью «ICS». Место проведения: Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1, метро «Московская», гостиница «Пулковская».

Научный комитет: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Ответственный секретарь Оргкомитета: Волжанин Валерий Михайлович.

Тел. 8(812)347-64-53; факс 8(812)234-96-91; e-mail: scs@niidi.ru.

Научные направления: вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии, организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей; нейроинфекции; вирусные инфекции; бактериальные инфекции; паразитарные болезни; микозы; госпитальная инфекция; проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия; врожденные инфекции; профилактика инфекционных заболеваний у детей.

Формы участия: участник Конгресса; слушатель Конгресса.

Формы представления научных результатов: устный доклад; стендовый доклад; публикация тезисов.

Устный доклад (число авторов не более 2 чел.). Срок подачи заявок на доклады — до 1 июля 2019 г. Заявки на доклады (не более 2 авторов) для включения их в программу конгресса следует направлять в адрес Научного комитета только по e-mail: scs@niidi.ru. Ваша заявка будет рассмотрена Научным комитетом не позднее 1 сентября 2019 г. О решении Вам будет сообщено по указанному Вами адресу электронной почты.

Стендовый доклад. Размеры и постера: высота 90 см, ширина 60 см, кегль от 16.

Публикация тезисов. Тезисы (не более 3 от автора). Срок подачи тезисов — до 1 июля 2019 г. Тезисы докладов направлять только по e-mail: nauka@niidi.ru вложенным файлом, выполненным в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом) с пометкой в разделе Тема «Тезисы на конгресс, фамилия, инициалы первого автора». Просим указывать контактный телефон и e-mail, а также сообщать о желании выступить с устным или стендовым докладом на конгрессе! После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообщения Оргкомитетом конгресса (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Правила представления тезисов на сайте <http://niidi.ru>.

Публикация тезисов бесплатная.

Тезисы, по заключению Научного комитета не представляющие научной ценности, не соответствующие тематике конгресса или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

Регистрационный взнос не предусмотрен.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-тов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации 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 lecheniya pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskiy monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций у взрослых g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerri A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).