

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 11 №3, 2019

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничений по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет - в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации, интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьюткалз, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел/факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovask.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



PP-PNA-RUS-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

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, № 3, 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 журнала 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

- Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Матосова С.В.,
Домонова Э.А.
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности
клинической картины и диагностики
(обзор литературы).....5

Оригинальное исследование

- Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В.,
Леонтьева О.Ю.
Менингококковая инфекция у детей: факторы,
влияющие на исход.....13
- Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жганов К.В.
Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа:
история и опыт.....20
- Утенкова Е.О., Опарина Л.В., Малкова Л.В.
Туляремия как причина лимфаденопатий у взрослых
и детей27
- Колпаков С.А., Попов А.Ф., Тихонов Н.Ю.,
Симакова А.И., Иванис В.А., Хомичук Т.Ф.
Клинические и эпидемиологические закономерности
ветряной оспы у взрослых в Приморском крае32
- Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е.
Клинико-эпидемиологические особенности
острых респираторных инфекций у детей и оценка
эффективности противовирусной терапии.....38
- Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б.,
Габдрахманов И.А., Козлов К.В., Жганов К.В.,
Тотolian А.А.
Разнообразие геновариантов вируса гепатита В
у военнослужащих.....46
- Климова О.И., Гончар Н.В., Алексеева Л.А.,
Лобзин Ю.В.
Клинико-лабораторные особенности острых кишечных
инфекций с синдромом гемоколита у детей54
- Самарина А.В., Дылдина Н.С., Фертых Е.К.,
Ястребова Е.Б., Абрамова И.А., Гусев Д.А.
Коррекция нарушений липидного обмена у детей
на фоне АРТ с применением ингибитора интегразы...63
- Кожухметова Т.А., Кулешов К.В., Кясова Д.Х.,
Коновалова Т.А., Паркина Н.В., Подколзин А.Т.
Оценка эпидемиологических эффектов применения
пятивалентной ротавирусной вакцины при низком
уровне охвата вакцинацией целевой когорты.....71
- Салдан И.П., Карбышева Н.В., Бобровский Е.А.,
Никонорова М.А., Пашченко И.Г., Бесхлебцова О.В.,
Киушкина И.Н., Калинина У.В.
Клинико-эпидемиологическая характеристика кори
у взрослых жителей Алтайского края77
- Иванова Р.А., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С.,
Вихнина С.М., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А.
Врожденная цитомегаловирусная инфекция
и ее влияние на слуховую функцию.....83

CONTENTS

Обзор

- Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Matosova S.V.,
Domonova E.A.
Progressive multifocal leukoencephalopathy
in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis
(literature review).....5

Original Research

- Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V., Leonteva O.Yu.
Meningococcal infection in children: factors influencing
outcome.....13
- Kasianenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V.
Nucleoside analogues for the treatment of influenza:
history and experience20
- Utenkova E.O., Oparina L.V., Malkova L.V.
Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults
and children27
- Kolpakov S.L., Popov A.F., Tihonov N.Yu., Simakova A.I.,
Ivanis V.A., Homichuk T.F.
Clinical and epidemiological patterns of chickenpox
in adults in the Primorsky Territory.....32
- Khmilevskaya S.A., Zryachkin N.I., Mikhailova V.E.
Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory
infections in children from 3 to 12 years and evaluation
of effectiveness of antiviral therapy.....38
- Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B.,
Gabbrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V.,
Totolian A.A.
Variety of the hepatitis B virus genovariants
in the military.....46
- Klimova O.I., Gonchar N.V., Alekseeva L.A., Lobzin Yu.V.
Clinical and laboratory features of acute intestinal
infections with hemocolitis syndrome in children54
- Samarina A.V., Dyldina N.S., Fertikh E.K., Yastrebova E.B.,
Abramova I.A., Gusev D.A.
Lipid abnormality correction by integrase inhibitor among
children taking ART.....63
- Kozhakhmetova T.A., Kuleshov K.V., Kjasova D.H.,
Konovalova T.A., Parkina N.V., Podkolzin A.T.
Assessment of the epidemiological effects of using
of the pentavalent rotavirus vaccine at a low level of
vaccination coverage of the target cohort71
- Saldan I.P., Karbysheva N.V., Bobrovsky E.A.,
Nikonorova M.A., Pashchenko I.G., Beskhlebцова O.V.,
Kiushkina I.N., Kalinina U.V.
Clinical and epidemiological characteristics of measles
in adults residents of the Altai territory.....77
- Ivanova R.A., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S.,
Vikhkina S.M., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A.
Congenital cytomegalovirus infection and its impact on the
auditory function.....83

Эпидемиология

Иванова М.В., Миндлина А.Я.
Эпидемиологические особенности инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи,
в родовспомогательных учреждениях Российской
Федерации в 2007 – 2017 гг.90

Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А.,
Канаева О.И., Чхындржериа И.Г.
Вакциноассоциированный паралитический
полиомиелит и острые вялые параличи на ряде
территорий России за двадцатилетний период.....102

Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Бичурина М.А.,
Хамитова И.В., Никишов О.Н., Кузин А.А.
Маркеры парвовирусной инфекции у лиц
с экзантемными заболеваниями и в группах риска ...110

Клинический случай

Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М.,
Лобзин Ю.В., Раздьяконова И.В.
Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности
диагностики и лечения118

Потапенко В.Г., Карпушин А.А., Леенман Е.Е.,
Потихонова Н.А., Мазуров В.И.
Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией.
Клиническое наблюдение126

Козлова О.П., Исаева Н.В., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
Первый случай успешного лечения актиномикоза
коленного сустава у ребенка131

Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Каплина С.П.,
Грешнякова В.А., Осипова А.А., Быкова Т.А.
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз....136

Арова А.А., Хлынина Ю.О., Невинский А.Б.
Случай острого инфекционного гастроэнтерита,
осложненного спонтанным разрывом стенки
пищевода, у ребенка 4-летнего возраста142

Хроника145

Правила для авторов149

Epidemiology

Ivanova M.V., Mindlina A.Ya.
Epidemiological features of healthcare associated infection
of newborns in The Russian Federation during
2007 – 2017.....90

Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A.,
Kanaeva O.I., Chkhindzheriya I.G.
Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid
paralysis on some territories of Russia during 20 years ..102

Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Bichurina M.A.,
Khamitova I.V., Nikishov O.N., Kuzin A.A.
Parvovirus infection markers in persons with exanthematic
diseases and in risk groups.....110

Clinical case

Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M., Lobzin Yu.V.,
Razdiakonova I.V.
Visceral leishmaniasis at the child: difficulties
of diagnostics and treatment118

Potapenko V.G., Karpushin A.A., Leenman E.E.,
Potikhonova N.A., Mazurov V.I.
Fever associated with metal device. Case report126

Kozlova O.P., Isaeva N.V., Avdeenko Yu.L., Klimko N.N.
First case of the successful treatment of actinomycosis
of the knee in a child131

Efremova N.A., Goryacheva L.G., Kaplina S.P.,
Greshnyakova V.A., Osipova A.A., Bykova T.A.
Family hemophagocytic lymphohistiocytosis:
(2 clinical cases in one family)136

Arova A.A., Khlynina Yu.O., Nevinskiy A.B.
The acute inflectional gastroenteritis case complicated
with the spontaneous esophagus rupture
in a four-year-old child142

Chronicle.....145

Instruction to autor149

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МНОГООЧАГОВАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Самотолкина¹, А.В. Покровская^{1,2}, С.В. Матосова², Э.А. Домонова²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review)

E.A. Samotolkina¹, A.V. Pokrovskaya^{1,2}, S.V. Matosova², E. A. Domonova²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое оппортунистическое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к множественной демиелинизации структур головного мозга с частым летальным исходом или инвалидизацией пациента. Этиологическим фактором возникновения этого заболевания является Human polyomavirus 2 (JCPyV). Данный возбудитель широко распространен — антитела к нему обнаруживаются у 80 % населения земного шара. Однако клинические симптомы этой инфекции проявляются лишь у людей с выраженным снижением клеточного иммунитета. До 1980 г. ПМЛ диагностировалась крайне редко. С увеличением числа ВИЧ-инфицированных в мире распространенность ПМЛ значительно возросла. Клиническая картина ПМЛ характеризуется различной неспецифической неврологической симптоматикой, сходной с другими поражениями ЦНС, симптомы прогрессируют обычно медленно, в течение нескольких месяцев, и, как правило, приводят к летальному исходу. Решающее диагностическое значение при постановке диагноза ПМЛ отводится лабораторным и инструментальным методам исследования, таким как обнаружение ДНК JCPyV в ликворе, определение характерных изменений при использовании лучевых методов диагностики и биопсия мозга, которая малодоступна в рутинной клинической практике. На сегодняшний день не существует эффективной этиотропной терапии ПМЛ. Доказано лишь увеличение продолжительности жизни пациентов при улучшении параметров клеточного иммунитета и на фоне антиретровирусной терапии при лечении ВИЧ-инфекции. Несмотря на способность лекарственных препаратов предотвратить прогрессирование заболевания, патологические изменения, возникшие в веществе головного мозга, необратимы и приводят к стойкой инвалидизации пациентов, поэтому в первую очередь необходима диагностика ПМЛ на ранних этапах болезни.

Ключевые слова: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-инфекция, Human polyomavirus 2, JCPyV, ПМЛ.

Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is one of the most severe opportunistic diseases of the central nervous system, which leads to multiple demyelination of brain structures, neurological symptoms and frequent death or disability of the patient. The etiological factor of this disease is Human polyomavirus 2 (JCPyV). This pathogen is widespread — antibodies are found in 80 % of the world's population. However, the clinical symptoms of this infection appear only in people with a pronounced decline in cellular immunity. Until 1980 progressive multifocal leukoencephalopathy was extremely rarely diagnosed. Now days the main cause of the clinical symptoms of PML is immunodeficiency caused by HIV infection. Clinical manifestations of PML are characterized by various non-specific neurological symptoms, similar to other lesions of the central nervous system, the symptoms progress slowly over several months, and usually lead to death. Diagnosis of PML is based on laboratory and instrumental methods, such as DNA JCPyV detection in the cerebrospinal fluid, brain biopsy, and radiation diagnostic methods. There is no effective prevention and etiotropic therapy for PML. Improved parameters of cellular immunity and antiretroviral treatment in HIV positive patients significantly increase the life expectancy of patients with PML. Despite the ability of drugs to prevent the progression of the disease, pathological changes in the brain are irreversible and lead to persistent disability of patients, therefore, it is necessary to diagnose PML in the early stages of the disease.

Key words: Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV infection, Human polyomavirus 2, JCPyV, PML.

Введение

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это одно из самых тяжелых оппортунистических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), которое приводит к множественной демиелинизации структур головного мозга с проявлениями соответствующей неврологической симптоматики и частым летальным исходом. Возбудитель ПМЛ, Human polyomavirus 2 (JCPyV), широко распространен среди людей в форме бессимптомного носительства, антитела к нему обнаруживаются у 80% населения земного шара [1]. Однако клинические симптомы проявляются лишь у людей с выраженным снижением клеточного иммунитета. До 1980 г. ПМЛ диагностировалась крайне редко, в основном у пациентов с лимфомиелопротрофическими заболеваниями и злокачественными опухолями [2]. На сегодняшний день основной причиной возникновения ПМЛ является иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией. На 30 июня 2018 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в России достигло 1 272 403 человек, из них 978 443 граждан жили с ВИЧ-инфекцией, 293 960 человек умерли [3]. Учитывая, что за период с 2005 по 2017 г. в нашей стране отмечалось ежегодное увеличение числа новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции, неизбежен рост количества случаев развития ПМЛ.

Этиология

Возбудителем ПМЛ является ДНК-содержащий вирус, названный JC-вирусом по инициалам больного Джона Каннингема, из мозга которого он был впервые выделен [2, 4]. Вирус был открыт в 1971 г., с тех пор его таксономия уточнялась, в настоящее время вирус отнесен к семейству Polyomaviridae, род Betapolyomavirus, вид Human polyomavirus 2 (название вида до 2016 г. JC polyomavirus).

Название этого семейства говорит о том, что эти вирусы способны инфицировать птиц, млекопитающих и человека, вызывая различные опухоли. Human polyomavirus 2 (JCPyV) устойчив к внешним воздействиям, вирусные частицы остаются жизнеспособными при 20°C в течение более 70 дней. Вирус не содержит оболочки, диаметр вириона до 50 нм. Капсид вируса состоит из трех вирусных белков: VP1, VP2 и VP3. Наибольшее значение имеет белок VP1, который экспонируется на поверхности капсида и определяет антигенную специфичность. Основная роль в осуществлении иммунного ответа организма на данный возбудитель принадлежит белку VP1. Геном JCPyV представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК (содержит около 5130 пар оснований, хотя отдельные варианты различаются по длине,

из-за изменений в некодирующем регионе), подразделяется на ранний, поздний и некодирующий регионы (non-coding control region — NCCR). Геном вируса кодирует 6 основных белков: большой Т-антиген, малый Т-антиген, ангопротеин, а также 3 структурных белка. Исходя из различий в NCCR, выделяют классическую форму JCPyV (архитип) и инвазивную форму (прототип). Одним из рецепторов вируса является Т-связанный гликопротеин, который представлен на поверхности большинства соматических клеток. Также JCPyV имеет способность связываться с серотониновыми рецепторами типа 5HT₂, находящимися на различных типах клеток, таких как почечный эпителий, В-лимфоциты, тромбоциты, глиальные клетки и нейроны [4]. ДНК вируса определяется в большинстве этих клеток. В латентном состоянии JCPyV может находиться в эпителиальных клетках почек, шванновских клетках периферической нервной системы, олигодендроцитах и астроцитах ЦНС, кроветворных и иммунных клетках костного мозга, стромальных клетках миндалин. Однако на настоящий момент патогенная активность вируса доказана только для клеток ЦНС [5].

JCPyV относится к условно-патогенным возбудителям, которые могут находиться в организме человека в латентном состоянии и не вызывают развитие заболевания при первичном инфицировании. Механизмы активации JCPyV до конца не ясны, однако известно, что репликация возбудителя возникает при повреждении клеточной и гуморальной иммунной систем [4]. Большинство случаев ПМЛ возникают у ВИЧ-инфицированных пациентов при снижении уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. Существует прямая корреляционная связь между уровнем CD8⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных и скоростью прогрессирования симптомов ПМЛ: чем выше уровень CD8⁺ Т-лимфоцитов у пациента, тем медленнее развивается заболевание [6].

Эпидемиология

JCPyV распространен по всей территории земного шара. Механизм заражения до конца не известен, однако предполагается воздушно-капельный, а также фекально-оральный путь. Первичное инфицирование человека JCPyV происходит в раннем возрасте и протекает бессимптомно. Из миндалин и лимфоцитов периферической крови вирус попадает в костный мозг, селезенку и эпителиальные клетки почек, где длительно персистирует, не вызывая клинической симптоматики. Существуют данные о том, что у здоровых детей старше 11 лет антитела к антигенам JCPyV выявляются у 50%, у взрослых старше 30 лет — у 80% обследуемых. Несмотря на то, что у здоровых людей ДНК JCPyV определяется при исследовании методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР) в моче — у 30%, в тканях миндалин — у 39%, развития клинической картины ПМЛ не происходит. На протяжении многих лет вирус находится в организме человека в стадии бессимптомного носительства, и лишь при наступлении выраженного иммунодефицита происходит его реактивация [4].

В настоящее время основной причиной развития клинических симптомов ПМЛ является инфицирование вирусом иммунодефицита человека. ПМЛ относится к списку СПИД-индикаторных заболеваний при ВИЧ-инфекции [1]. В 80% случаев ПМЛ регистрируется именно у ВИЧ-позитивных пациентов. По данным различных иностранных исследований, распространенность этого заболевания у ВИЧ-инфицированных составляет 5% [7]. Среди СПИД-индикаторных заболеваний, выявленных у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России, ПМЛ составляла менее 1% [8]. Вероятно, распространенность ПМЛ занижена в связи со сложностью прижизненной диагностики данного заболевания. В меньшей степени ПМЛ развивается при лимфомииелопрролиферативных заболеваниях и злокачественных опухолях — 13% всех случаев ПМЛ, трансплантации органов — 5% и различных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.), для лечения которых используют иммуносупрессивную терапию и моноклональные антитела (в особенности препаратом натализумаб) — 2% [5, 6].

Патогенез

Согласно МКБ-10, ПМЛ относится к медленным вирусным инфекциям ЦНС и имеет код A81.2.

На данный момент известно, что при развитии иммунодефицита происходит генетическая перестройка в геноме JCpV. В результате из непатогенной классической формы (VCCR) образуется патогенная форма вируса (NCCR Mad). В литературе можно встретить описание Mad-1 и Mad-8 генотипов JCpV, которые выделяют при проведении ПЦР-исследований ликвора, мочи, ткани мозга только у пациентов с развившейся клинической картиной ПМЛ [7, 9]. Считается, что изменения в структуре головного мозга, описанные при ПМЛ, могут вызывать именно эти два генотипа вируса. Распространение патогенной формы вируса в организме человека происходит гематогенно. Существует предположение, что через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) вирус проникает либо в результате повреждения микроваскулярных эндотелиальных клеток, либо с помощью В-лимфоцитов, инфицированных вирусом [4].

Существует гипотеза о наличии трех факторов, необходимых для реактивации латентной JCpV-

инфекции и развития литического поражения клеток головного мозга:

- развитие у пациента состояния выраженного иммунодефицита;
- перестройка генотипа вируса, благодаря которой происходит усиление его транскрипции и репликации в глиальных клетках и В-лимфоцитах;
- прохождение патогенной формы вируса через гематоэнцефалический барьер и проникновение в глиальные клетки головного мозга [6].

Считается, что при нарушении клеточного иммунитета риск развития ПМЛ более высок, чем при снижении гуморального иммунитета. Эффекторами клеточного иммунитета служат цитотоксические CD8+ лимфоциты. Этим клеткам принадлежит основная роль в ответе иммунной системы против JCpV, поскольку они убивают инфицированные вирусом клетки. Доказано, что наличие специфичных к JCpV CD8+ лимфоцитов в спинномозговой жидкости и в крови снижает риск развития ПМЛ, а в случае ее возникновения значительно улучшает прогноз заболевания [4].

Четкая связь возникновения ПМЛ с ВИЧ-инфекцией, а также на фоне идиопатической CD4+ лимфоцитопении указывает на то, что CD4+ лимфоциты также являются важным звеном в ответе иммунной системы организма на проникновение JCpV. Подтверждением этого является то, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией в результате применения антиретровирусной терапии (АРТ) происходит рост количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в крови и наступление ремиссии ПМЛ [7].

Основное патологическое проявление ПМЛ, которое определяется макро- и микроскопически, — это демиелинизация тканей головного мозга. Поскольку вирус распространяется гематогенным путем, очаги демиелинизации, как правило, носят характер мультифокального поражения [9]. Очаги демиелинизации достигают размеров от 1 мм до нескольких сантиметров и обнаруживаются в различных отделах белого вещества головного мозга. Процесс демиелинизации приводит к атрофии поврежденных участков. Также для патоморфологических изменений при ПМЛ характерно увеличение ядер олигодендроцитов, появление увеличенных и деформированных астроцитов с гиперхроматическими ядрами («гигантские причудливые астроциты»). Таким образом, выделяют классическую гистопатологическую триаду поражений ЦНС при ПМЛ: мультифокальная демиелинизация, деформированные астроциты и увеличение ядер олигодендроцитов. Еще одной особенностью патоморфологической картины при ПМЛ является отсутствие воспалительных изменений в структурах головного мозга [6].

Клиническая картина

В литературе предложены варианты клинических проявлений поражения ЦНС, вызванных JCRyV [5]:

1. Классическая ПМЛ (кПМЛ)
2. Воспалительная ПМЛ (вПМЛ)
3. Нейропатия зернистых клеток мозжечка, вызванная JCRyV (JCRyV-НЗК)
4. Менингит, вызванный JCRyV (JCRyV-М)
5. Энцефалопатия, вызванная JCRyV (JCRyV-Э).

При развитии классического варианта ПМЛ симптоматика носит неспецифический характер. Как правило, заболевание начинается постепенно, в течение нескольких недель или месяцев с появления очаговой неврологической симптоматики. Для ПМЛ не характерно развитие интоксикационного синдрома, общемозговой и менингеальной симптоматики. Характер клинических симптомов поражения головного мозга зависит от локализации очагов инфекции. Наиболее часто наблюдаются нарушения двигательной функции: гемипарезы, гемипарестезии, мозжечковая атаксия. При локализации очагов поражения в затылочной доле головного мозга или зрительной лучистости отмечаются нарушения зрения (гемианопсии, снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты). Также для кПМЛ характерно развитие когнитивных нарушений разной степени выраженности (от незначительного снижения концентрации внимания до деменции). Часто у пациентов с данным заболеванием отмечают различные расстройства поведения и нарушения речи (афазия, дизартрия) [10]. У 20% больных клиническая картина кПМЛ сопровождается развитием эпилептических припадков. Клинические симптомы прогрессируют медленно, в течение нескольких недель и даже месяцев. Как правило, в финале заболевания развивается деменция и кома. Летальный исход наступает в среднем в течение 10–12 месяцев от начала манифестации заболевания [4,11].

Как уже было отмечено выше, при классическом варианте развития ПМЛ воспалительные изменения в головном мозге отсутствуют [12]. Но отмечаются редкие клинические случаи ПМЛ, сопровождающиеся картиной выраженного воспаления в тканях головного мозга. Чаще всего такая ситуация отмечается на фоне синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) у ВИЧ-инфицированных пациентов в первые месяцы применения антиретровирусной терапии. Неврологическая симптоматика при вПМЛ более ярко выражена в сравнении с кПМЛ. Воспалительная ПМЛ отмечается крайне редко у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРТ, а также у ВИЧ-отрицательных больных. В исследованиях, прове-

денных DeRen Huang et al., было установлено, что в отсутствие ВИЧ-инфекции прогноз заболевания вПМЛ значительно ухудшается [13].

Как при кПМЛ, так и при вПМЛ задняя черепная ямка достаточно часто вовлекается в патологический процесс. Обычно поражаются средние ножки мозжечка и мост, полушария мозжечка. Особенностью нейропатии зернистых клеток мозжечка, вызванной JCRyV, является то, что патологический процесс затрагивает только зернистые клетки мозжечка, а олигодендроциты не подвергаются поражению. Классической картины ПМЛ с измененными олигодендроцитами и астроцитами при этой форме инфекции не наблюдается. Для клинической картины JCRyV-НЗК характерно наличие изолированных мозжечковых симптомов, таких как атаксия и дизартрия. Предполагается, что причиной такого избирательного действия JCRyV на зернистые клетки мозжечка служит развитие мутации в гене VP1 [5].

Есть исследования, которые подтверждают, что в редких случаях клиническая картина ПМЛ сопровождается симптомами менингита. По результатам данных исследований, ДНК JCRyV была обнаружена в ликворе у пациентов с менингитом в отсутствие ВИЧ-инфекции [14].

Недавно Ch. Wüthrich et al. была описана форма инфекции, вызванная JCRyV, при которой отсутствовали симптомы очагового поражения головного мозга, но были нарушения высшей нервной деятельности. Авторы исследования отметили поражение преимущественно пирамидных клеток и астроцитов серого вещества и на границе с белым веществом, сопровождающееся некрозом. При помощи метода двойного иммуногистохимического окрашивания были обнаружены белки JCRyV в ядрах, аксонах и дендритах пирамидных клеток, однако картины «типичной» для ПМЛ демиелинизации не наблюдалось [15]. Такая форма течения ПМЛ была названа энцефалопатией, вызванной JCRyV (JCRyV-Э).

Диагностика

Диагноз ПМЛ выставляется на основании клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, определении ДНК JCRyV в спинномозговой жидкости, а также результатов, полученных при проведении биопсии головного мозга. В настоящее время, несмотря на наличие возможности проведения высокочувствительных исследований, позволяющих выявить ДНК JCRyV, а также специфичной картины при исследовании головного мозга при помощи МРТ, для точного подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии тканей головного мозга, которая недоступна в большинстве медицинских учреждений. Характерные гистологические из-

менения для кПМЛ — это наличие глубокой демиелинизации; набухшие олигодендроциты с базофильными ядрами, увеличенными в размерах, содержащие эозинофильные включения; «причудливые» астроциты; отсутствие воспаления или минимально выраженная воспалительная реакция [2]. Чувствительность биопсии головного мозга составляет 64–96%, специфичность — 100%. Побочные эффекты при проведении исследования отмечаются у 2,9% пациентов, осложнения наблюдаются в 8,4% случаев.

При отсутствии возможности проведения биопсии, в частности у пациентов в крайне тяжёлом состоянии, у больных с наличием труднодоступных очагов поражения, при отказе пациента от манипуляции диагноз ПМЛ выставляется на основании данных МРТ головного мозга или определения методом ПЦР ДНК JCРyV в цереброспинальной жидкости. До начала активного применения антиретровирусной терапии (АРТ) у больных ВИЧ-инфекцией диагностическая чувствительность ПЦР-исследования составляла 72–92%, а специфичность — 92–100% [4]. Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией при наличии характерных для ПМЛ клинических симптомов и данных МРТ достаточно часто встречаются отрицательные результаты при исследовании спинномозговой жидкости методом ПЦР. Возможно, это связано с тем, что при восстановлении иммунитета под воздействием АРТ происходит подавление репликации JCРyV и уменьшение концентрации ДНК возбудителя в спинномозговой жидкости. По некоторым данным, чувствительность ПЦР при определении ДНК JCРyV снизилась до 58% [4]. Установлено, что и на ранних стадиях заболевания не всегда удается выявить ДНК JCРyV в спинномозговой жидкости, в связи с этим необходимо производить повторное исследование на более поздних сроках болезни [5]. В настоящее время данных о взаимосвязи вирусной нагрузки JCРyV в спинномозговой жидкости и степени выраженности клинических симптомов ПМЛ в отечественной литературе не представлено. Delbue S. с соавторами в 2012 г. при исследовании небольшой группы пациентов с ПМЛ показали, что количество JCРyV в спинномозговой жидкости может указывать на прогноз заболевания [16]. Также в литературе не представлено статистически достоверных данных, демонстрирующих клиническую и диагностическую значимость обнаружения ДНК JCРyV в крови и других биологических жидкостях. Ключевым моментом, ограничивающим диагностику ПМЛ, является отсутствие зарегистрированных в России наборов реагентов для определения ДНК JCРyV методом ПЦР. Однако в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора разработана и апробирована методика, направленная

на выявление и количественное определение ДНК JCРyV [17].

В настоящее время изучается возможность разработки методики на основе ПЦР-РВ в количественном формате, способной различать нуклеотидные последовательности в некодирующей контрольной области генома (NCCR) и позволяющей отличать невирулентные варианты вируса от вирулентных.

В связи с отсутствием возможности проведения пациентам биопсии головного мозга и ограниченной информативностью ПЦР-исследования важное место в установлении диагноза ПМЛ занимают лучевые методы диагностики [18]. При этом предпочтение отдается МРТ головного мозга, так как при компьютерной томографии (КТ) очаги пониженной плотности плохо визуализируются. При ПМЛ при проведении лучевой диагностики в головном мозге определяются очаги демиелинизации, которые не соответствуют зонам кровоснабжения ветвей церебральных артерий. Очаги поражения, как правило, крупных размеров, часто сливаются между собой, возникают преимущественно в белом веществе головного мозга, реже в сером веществе. Наиболее типичная локализация очагов при ПМЛ — это субкортикальное белое вещество полушарий головного мозга, мозолистое тело и ножки мозжечка [19]. Чаще отмечается поражение теменных и затылочных долей, реже — лобных. Редко патологический процесс затрагивает продолговатый мозг, полушария мозжечка, варолиев мост. Также очаги могут отмечаться и в сером веществе головного мозга, чаще в зрительном бугре, реже в базальных ядрах. Изолированное поражение структур серого вещества встречается крайне редко [20].

Как правило, поражение белого вещества начинается с подкорковых областей, в которых отмечается наилучшее кровоснабжение. Затем патологический процесс распространяется на более глубокие отделы белого вещества: семиовальный центр и перивентрикулярно. Для очагов демиелинизации при ПМЛ характерно образование некротических полостей и микрокист.

В настоящее время нет достоверных данных об особенностях клинических проявлений ПМЛ на фоне ВИЧ-инфекции [21]. В качестве диагностических критериев используют те же показатели, что и для ВИЧ-негативных пациентов. По современным диагностическим критериям, согласно рекомендациям секции нейроинфекционных заболеваний Американской академии неврологии 2013 г., при наличии типичной клинической симптоматики, МРТ-признаков и обнаружении ДНК JCРyV в ликворе диагноз ПМЛ считается определенным. При обнаружении ДНК JCРyV в ликворе и наличии или типичной клинической симптоматики или

МРТ-признаков диагноз ПМЛ вероятен. В случае наличия типичной клинической симптоматики и МРТ-признаков или обнаружении ДНК JCРyV в СМЖ диагноз ПМЛ считается возможным. При наличии только клинической картины или наличии МРТ-признаков диагноз ПМЛ отвергается [6].

Дифференциальная диагностика

Прогрессирующее многоочаговое поражение головного мозга встречается при различных заболеваниях. При проведении дифференциальной диагностики ведущее значение имеют нейровизуализационные исследования. Одним из заболеваний, протекающих со сходной с ПМЛ симптоматикой, является рассеянный склероз [22]. При проведении сравнения МРТ-картины при ПМЛ и рассеянном склерозе удалось выявить некоторые различия: при поражении ЦНС JCРyV крупные, сливные, гиперинтенсивные в T2-режиме очаги демиелинизации отмечаются в 74% случаев, при рассеянном склерозе — лишь у 2% пациентов; поражение серого вещества встречается чаще при ПМЛ (31%), чем при рассеянном склерозе (7%), наличие серповидных очагов в мозжечке при ПМЛ определяется у 23% пациентов и не характерно для рассеянного склероза [23].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией поражение ЦНС, обусловленное JCРyV, следует дифференцировать с другими оппортунистическими заболеваниями, сопровождающимися многоочаговым поражением головного мозга: энцефалитами цитомегаловирусной и токсоплазменной этиологии, ВИЧ-энцефалопатией. Характерным проявлением ВИЧ-энцефалопатии на МРТ является наличие диффузных симметричных двусторонних очагов поражения, которые не затрагивают подкорковое белое вещество, и атрофия мозга. При ПМЛ общая атрофия мозга отсутствует, очаги асимметричные, типично поражение подкорковых структур белого вещества [24].

Неврологическая симптоматика ПМЛ и других оппортунистических инфекций ЦНС очень схожа. На практике зачастую проведение дифференциальной диагностики между этими заболеваниями невозможно без лабораторных и инструментальных исследований. В первую очередь речь идет о токсоплазмозе головного мозга. В настоящее время не существует четких критериев проведения дифференциальной диагностики ПМЛ с другими оппортунистическими заболеваниями при ВИЧ-инфекции.

Также проводят дифференциальную диагностику между ПМЛ и острым нарушением мозгового кровообращения: при ПМЛ поражение головного мозга более обширно и не соответствует зонам кровоснабжения головного мозга. На практике отмечаются трудности в проведении дифферен-

циального диагноза ПМЛ с лимфомами и глиобластомами ЦНС, поскольку существуют данные о возможности перехода очагов ПМЛ с одного полушария на другое через мозолистое тело, что характерно и для лимфопролиферативных заболеваний [25].

Лечение и профилактика

В настоящее время отсутствуют методы специфической профилактики и лечения ПМЛ. Основным принципом терапии ПМЛ является восстановление адекватного иммунного ответа на воздействие JCРyV. У пациентов с ВИЧ-инфекцией это осуществляется путем назначения АРТ. У пациентов без ВИЧ-инфекции прекращают иммуносупрессивную терапию, что приводит к возвращению способности иммунной системы организма препятствовать активации JCРyV.

Чаще всего при отмене иммуносупрессивной терапии или начале приема АРТ иммунный контроль над JCРyV восстанавливается, но в некоторых случаях ответ иммунной системы настолько выражен, что проявляется в виде развития СВИС. В такой ситуации в качестве терапии используют глюкокортикостероиды, которые обладают свойством ограничивать повреждение инфицированных вирусом структур ЦНС. Однако применение данной группы препаратов у больных с ВИЧ-инфекцией повышает риск развития других вторичных заболеваний. Несмотря на способность лекарственных препаратов предотвратить прогрессирование заболевания, патологические изменения, возникшие в веществе головного мозга, необратимы и приводят к стойкой инвалидизации пациентов [26].

Учитывая, что на сегодняшний день отсутствует эффективная этиотропная терапия ПМЛ, необходимо усовершенствование алгоритмов диагностики данного заболевания у ВИЧ-положительных пациентов с использованием доступных в практике методов для выявления болезни на ранних этапах и своевременного начала АРТ.

Литература

1. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Захарова, М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) / М.Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 9, вып. 2.
3. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2018 г.» Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора 2018 г.
4. Белов, Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б.С. Белов // Современная ревматология. — 2015. — № 9(3). — С. 4–9.

5. Baga A.K., Curéa J.K., Chapman P.R., et al. JC Virus Infection of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*; March 18, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A2035
6. Давыдовская М.В. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Рассеянный склероз / М.В. Давыдовская [и др.] // Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — № 10. — С. 79–97.
7. Crossley K. M., Agnihotri S., Chaganti J., et al. Recurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in two HIV seropositive individuals. *J Neuroviro.* 2016 Jan 4.17(2):196-9
8. Информационный бюллетень №42 «ВИЧ-инфекция», ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 2018г.
9. Tan S.K., Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89
10. Самотолкина, Е.А. Случай прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированной пациентки / Е.А. Самотолкина [и др.] // Журнал: Терапевтический архив. — 2016. — № 88(11). — С. 91–93.
11. Jackson A. C. JC Virus Infection: An Expanding Spectrum of Neurological Disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2018; 45: 365-366
12. Шеломов, А.С. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.С. Шеломов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 107–115.
13. Huang D., Cossoy M., Li M., et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Annals of Neurology*, 6: 34-39, Jul 2007
14. Blake K., Pillay D., Knowles W., et al. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. *Arch Dis Child* 1992; 67:956–957
15. W thrich C., Dang X., Westmoreland S. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Annals of neurology*; 65 ISSN: 1531-8249 2009 Jun.
16. Delbue S, Elia F, Carloni C, et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Cellular Physiology* Oct 2012; 7: 3511-3517
17. Матосова, С.В. Количественное определение ДНК JC-вируса в биологическом материале у больных ВИЧ-инфекцией с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией / С.В. Матосова [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 438–439.
18. Calabrese L. H., Molloy E., Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.
19. Yousry T.A., Major E.O., Ryschkewitsch C. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2006. — Vol.354. — P.924-933
20. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
21. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Nov. 8 (6):255-73.
22. Мозгалёва, Н.В. John Cunningham (JC) вирус-ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.В. Мозгалёва [и др.] // Журнал Клиническая и экспериментальная морфология. — 2015. — № 1. — С. 24–27.
23. Shackelton L.A., Rambaut A., Pybus O. G., et al. «JC Virus Evolution and Its Association with Human Populations», *Journal of virology*, Oct. 2015, doi:10.1128/JVI.00441-06
24. M.J.D. Post M.M., Thurnher D.B., Clifford A., et al. Post «CNS—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of HIV Infection, Part 1: Overview and Discussion of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cryptococcal—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome», *American Journal of Neuroradiology* July 12, 2015 as 10.3174/ajnr.A3183
25. Dhanashri P., Miskin I, Long H. et al. Diagnostic delay in progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3(5): 386–391 doi: 10.1002/acn3.301
26. Giacomini P., Rozenberg A., Metz I., et al. Maraviroc and JC virus – associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *N. Engl. J. Med.*, 2014. — Vol.370. — P.486.

References

1. V. V. Pokrovsky. HIV infection and AIDS. National leadership. Brief edition, GEOTAR-Media, 2014.
2. Zaxarova M.N. Progressive multifocal leukoencephalopathy (review). *Journal of neurology and psychiatry*, 9, 2012; Moscow issue 2.
3. Reference «HIV infection in the Russian Federation in the first half of 2018» Federal scientific and methodical center for prevention and fight against AIDS of FBUN of the Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor of 2018.
4. Belov B.S. Progressiruyushchaya mul'tifokal'naya leikoe'ncefalopatiya: revmatologicheskie aspekty'. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 9(3):4–9.
5. Baga A.K., Curéa J.K., Chapman P.R., et al. JC Virus Infection of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*; March 18, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A2035
6. Davy'dovskaya M.V., Xachanova N.V., Evdoshenko E.P et al. Guidelines for algorithm selection of the drug and the risk management plan Natalizumab therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. Appendix To the journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakova, 2016. — №10. — P. 79-97.
7. Crossley K. M., Agnihotri S., Chaganti J., et al. Recurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in two HIV seropositive individuals. *J Neuroviro.* 2016 Jan 4.17(2):196-9
8. Information Bulletin № 42 «HIV infection», Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, 2018g.
9. Tan S.K., Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89
10. Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Voznesenskij S.L., et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a HIV-infected female patient. *Journal: Therapeutic archive*. 2016;88(11): 91-93
11. Jackson A. C. JC Virus Infection: An Expanding Spectrum of Neurological Disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2018; 45: 365-366
12. Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., et al. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central ner-

vous system in patients with HIV-infection. Journal of Infectology Volume 8, № 3, 2016 p. 107-115.

13. Huang D., Cossoy M., Li M., et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. Annals of Neurology, 6: 34-39, Jul 2007

14. Blake K., Pillay D., Knowles W., et al. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. Arch Dis Child 1992, 67:956–957

15. W thrich C., Dang X., Westmoreland S. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. Annals of neurology: 65 ISSN: 1531-8249 2009 Jun.

16. Delbue S, Elia F, Carloni C, et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy. Journal of Cellular Physiology Oct 2012; 7: 3511-3517

17. Matosova S.V., Smirnova V.S., Shipulina O.Y., et al. Kolichestvennoe opredelenie DNK JC-virusa v biologicheskom materiale u bol'ny'x VICH-infekciej s progressiruyushhej mul'tifokal'noj lejkoe'ncefalopatiej. Molekulyarnaya diagnostika 2017: sbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem. 2017. S. 438-439.

18. Calabrese L. H., Molloy E., Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.

19. Yousry T.A., Major E.O., Ryschkewitsch C. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N. Engl. J. Med., 2006. — Vol.354. — P.924-933

20. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Rasseyanny'j skleroz i drugie demieliniziruyushhie zabolevaniya. — M.: Miklosh, 2004. — 540s.

21. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015 Nov. 8 (6):255-73.

22. Mozgalyova N.V., Parxomenko Y. G., Sil'vejstrova O. Y., et al. John Cunningham (JC) virus-associated brain damage in HIV infection. Journal of Clinical and experimental morphology №1, 2015 p. 24-27.

23. Shackelton L.A., Rambaut A., Pybus O. G., et al. «JC Virus Evolution and Its Association with Human Populations», Journal of virology, Oct. 2015, doi:10.1128/JVI.00441-06

24. M.J.D. Post M.M., Thurnher D.B., Clifford A., et al. Post «CNS—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of HIV Infection, Part 1: Overview and Discussion of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cryptococcal—Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome», American Journal of Neuroradiology July 12, 2015 as 10.3174/ajnr.A3183

25. Dhanashri P., Miskin1, Long H. et al. Diagnostic delay in progressive multifocal Leukoencephalopathy. Annals of Clinical and Translational Neurology 2016; 3(5): 386–391 doi: 10.1002/acn3.301

26. Giacomini P., Rozenberg A., Metz I., et al. Maraviroc and JC virus – associated immune reconstitution inflammatory syndrome // N. Engl. J. Med., 2014. — Vol.370. — P.486.

Авторский коллектив:

Самотолкина Екатерина Андреевна — аспирант, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; тел.: 8(495)365-25-33, + 7 (916) 347-22-19, e-mail: goldenmed-clinic@mail.ru

Покровская Анастасия Вадиловна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, старший научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)365-30-09, + 7-906-761-39-67, e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Матосова Светлана Владимировна — младший научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495)974-96-46, + 7-919-999-98-05, e-mail: svetlana.matosova@cmd.su

Домонова Эльвира Алексеевна — старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.б.н.; тел.: 8 (495)974-96-46, + 7-903-733-79-85, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД

О.В. Самодова, Е.А. Кригер, Л.В. Титова, О.Ю. Леонтьева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Meningococcal infection in children: factors influencing outcome

O.V. Samodova, E.A. Krieger, L.V. Titova, O.Yu. Leonteva

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Генерализованные формы менингококковой инфекции отличаются высоким риском развития осложнений и летальных исходов. В Российской Федерации (РФ) в 2016 г. менингококковая инфекция заняла второе место (25 %) после внебольничных пневмоний в структуре причин смерти детей от инфекционных заболеваний. Обязательная вакцинация против менингококковой инфекции не регламентирована, а охват иммунизацией по эпидемическим показаниям недостаточный. В первые 6–8 ч симптомы этой инфекции неспецифические, поэтому клиническая диагностика инфекции на догоспитальном этапе представляет сложность.

Цель: анализ причин диагностических ошибок при оказании медицинской помощи пациентам с менингококковой инфекцией и оценка факторов, влияющих на исход болезни.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей, проживающих в Архангельской области (46 умерших от менингококковой инфекции детей и 67 пациентов, у которых заболевание закончилось выздоровлением). Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, использовали регрессионный анализ Кокса.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 11 месяцев. Клинические формы были представлены менингитом в 13,3 % случаев, менингококцемией — в 40,7 % случаев, смешанной формой — у 46 % детей. При направлении в стационар менингококковая инфекция была диагностирована в 36,9 % случаев. Главными причинами ошибок диагностики менингококковой инфекции были — отсутствие опыта у врачей первичного звена и неспецифичность симптоматики в первые часы болезни, а факторами, влияющими на исход, — возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации.

Заключение. Для решения проблемы менингококковой инфекции необходимо: соблюдение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе и в стационаре; оптимизация образовательного процесса для профилактики ошибок диагностики. Наиболее эффективным способом предотвращения летальности от менингококковой инфекции является специфическая профилактика.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, исходы, вакцинация.

Abstract

Generalized forms of meningococcal infection are characterized by high risk of complication and fatal outcomes. In Russian Federation, 2016, meningococcal infection was the second most common cause of pediatric deaths (25 %) due to infectious diseases after community associated-pneumonia. Mandatory vaccination against meningococcal infection is not regulated, and immunization coverage according to epidemic indications is insufficient. During first 6–8 hours of illness clinical signs of this infection may be non-specific, because of that it is difficult to make correct diagnosis at outpatient department.

Aim of the study was to analyze mistakes of diagnostics of meningococcal infection and to assess factors influencing the disease outcome.

Material and methods. Retrospective cohort study was performed including 113 pediatric cases of generalized meningococcal infection occurred in Arkhangelsk region (46 cases with fatal outcome and 67 patients, who recovered). Factors influencing the outcome were recognized using Cox regression.

Results. Median age of patients was 11 months. Clinical forms were meningitis (13,3 %), meningococcemia (40,7 %), mixed form (46 %). The diagnosis of meningococcal infection was made at outpatient department in 36,9 % of cases. The main causes of diagnostic mistakes were the lack of experience among primary care physicians and non-specific symptoms during the first hours of the disease. Age younger 2 years, septic shock and time between onset of the diseases and admission to the hospital were associated with fatal outcome.

Conclusion. To manage meningococcal disease we need to have good compliance with clinical guidelines for outpatient departments and hospitals; to optimize medical students education for prevention of diagnostic mistakes. Vaccination is the most effective method of prevention of deaths associated with meningococcal infection.

Key words: meningococcal infection, children, outcomes, vaccination.

Введение

Менингококковая инфекция занимает особое положение среди других заболеваний, отличаясь неожиданностью возникновения, возможностью фульминантного течения, высоким риском летального исхода [1].

Менингококковая инфекция остается проблемой не только развивающихся, но и развитых стран, где она, несмотря на спорадический характер заболеваемости, лидирует среди причин смерти детей от инфекционных заболеваний с уровнем летальности 10–15%, а при фульминантной менингококцемии — до 50% [2–4].

В Российской Федерации (РФ) в 2016 г. менингококковая инфекция заняла второе место (25%) после внебольничных пневмоний в структуре причин смерти детей от инфекционных заболеваний, вероятно, ввиду отсутствия обязательной вакцинации и недостаточного охвата иммунизацией по эпидемическим показаниям [5]. Хотя вакцинация против менингококковой инфекции в РФ не входит в Национальный календарь прививок, 75,6% родителей считают важным привить ребенка от этого заболевания [6].

В странах, где вакцинация против менингококковой инфекции включена в календари прививок, отмечено снижение инвазивных форм болезни и бремени инфекции в целом [3, 4]. Однако отсутствие эпидемических подъемов, снижение заболеваемости менингококковой инфекцией в РФ в течение последнего десятилетия являются причинами сомнений организаторов здравоохранения в отношении целесообразности вакцинации.

Настороженность врачей первичного звена в период спорадической заболеваемости менингококковой инфекцией также снижается, что ведет к поздней диагностике и увеличению риска неблагоприятного исхода, который может наступить через 24–48 ч от начала заболевания, именно поэтому менингококковая инфекция должна быть диагностирована как можно раньше.

Клиническая диагностика на догоспитальном этапе зависит от опыта и знаний врачей первичного звена, которые чаще замотивированы на выявление классических проявлений болезни, прежде всего геморрагической сыпи [7].

Исследование, проведенное M.J. Thompson et al. [2], показало, что классические признаки менингококковой инфекции (геморрагическая сыпь, менингеальные симптомы и нарушение сознания) появляются в среднем через 13–22 ч от начала болезни, а в первые 4–6 ч преобладают неспецифические симптомы, напоминающие начало распространенных самоограничивающихся вирусных инфекций.

Таким образом, несмотря на многолетний опыт изучения менингококковой инфекции главные вопросы — как уменьшить число диагностических

ошибок и улучшить исходы заболевания — сохраняют свою актуальность.

Цель исследования — анализ причин диагностических ошибок при оказании медицинской помощи пациентам с менингококковой инфекцией и оценка факторов, влияющих на исход болезни.

Материалы и методы

Для ответа на вопрос, в чем причина ошибок диагностики менингококковой инфекции, с точки зрения врача, проведен контент-анализ (анализ содержания) интервью с врачами первичного звена (фокус-группа). Длительность интервью — 1 ч. Этапы анализа данных включали кодирование текста, выделение значимых кодов, создание категорий и формулировку гипотезы.

Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, анализировали 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей, проживающих в Архангельской области (45 девочек и 68 мальчиков), в период с 1991 по 2018 г. Тип исследования — когортное ретроспективное. В изучаемой группе было 46 умерших от менингококковой инфекции детей, группу сравнения составили 67 пациентов, у которых заболевание закончилось выздоровлением. Информация о пациентах собиралась на основании медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), историй развития ребенка (форма № 112/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04), протоколов патолого-анатомического исследования. Диагноз менингококковой инфекции был подтвержден результатами бактериологического, бактериоскопического исследования или с использованием полимеразной цепной реакции, в 51 случае поставлен на основании клинических данных при наличии характерной геморрагической сыпи и исключении других заболеваний.

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Расчет 95% доверительных интервалов для частот проводился по методу Уилсона. Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона.

Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, использовали регрессионный анализ Кокса. В качестве предикторов в регрессионную модель были включены возраст до 2 лет, наличие септического шока, своевременность госпитализации (госпитализация после первого осмотра врача). Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения интенсивности рисков (Hazard ratio, HR). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам контент-анализа основными причинами ошибок диагностики, с точки зрения практикующих врачей, были — сложность дифференциальной диагностики менингококковой инфекции с другими заболеваниями в первые часы болезни и возможные «маски» менингококковой инфекции (грипп, экзантемные инфекции, острые кишечные инфекции). Среди других причин — низкая настороженность врача и отсутствие опыта диагностики, так как инфекция чаще встречается у детей без установленных факторов риска, относительно здоровых до настоящего заболевания.

Анализ 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции показал, что возраст пациентов варьировал от 1,5 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 11 месяцев. Доля детей первого года жизни — 46,9%, 95% ДИ 38,0–56,1. В группе умерших дети младше 1 года составили 58,7%, среди выздоровевших — 38,8%, $\chi^2_{(1)} = 4,33$, $p = 0,037$. Наибольшее число умерших отмечено среди детей первых двух лет жизни — 82,6%, 95% ДИ 69,3–90,9. Клинические формы были представлены менингитом в 13,3% случаев, менингококкемией — в 40,7% случаев, смешанной формой — у 46% детей, наши результаты сопоставимы с данными, представленными Ю.В. Лобзиным, Н.В. Скрипченко и др. [8].

Все летальные исходы зарегистрированы в первые 3 дня от начала заболевания. В первые сутки умерло 93,50% детей, 95% ДИ 82,5–97,8. При направлении в стационар менингококковая инфекция была диагностирована у 48 из 113 детей, 36,9%. Доля правильных диагнозов в группе умерших составила 26,1% и была ниже, чем в группе выздоровевших — 53,7%, $\chi^2_{(1)} = 7,67$, $p = 0,006$. Среди диагнозов направивших учреждений большую часть занимали острые респираторные вирусные инфекции и грипп, доля их составила 60%, 95% ДИ 43,3–66,8.

Сыпь как наиболее значимый для диагностики инфекции синдром была отмечена у 86,7% детей 95% ДИ 79,3–91,8. В большинстве случаев экзантема появлялась в первые сутки от начала болезни, но

не в первые часы. В группе умерших сыпь регистрировалась чаще (97,8%), чем у выздоровевших (79,1%), $\chi^2_{(1)} = 8,30$, $p = 0,004$.

При появлении пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи в дебюте болезни ошибки диагностики имели место у 39,7% пациентов, в случае манифестации болезни с петехиальной сыпи — в 17,2%, $\chi^2_{(1)} = 7,16$, $p = 0,007$. В группе ошибочных диагнозов были: псевдотуберкулез, краснуха, внезапная экзантема, ветряная оспа.

Доля ошибок диагностики, допущенных врачами скорой помощи, составила 60%, 95% ДИ 48–71. Удельный вес диагностических ошибок при сепсисе — 73,9%, при менингите — 53,3%, при смешанной форме — 46,1%, $\chi^2_{(2)} = 5,01$, $p = 0,815$. После первого осмотра в стационар были направлены 58,4% детей, 95% ДИ 49,2–67,1. В группе умерших после первого осмотра были госпитализированы 18 пациентов (39,1%), в группе выздоровевших — 71,6%, $\chi^2_{(1)} = 11,86$, $p = 0,001$. Госпитализация больных проводилась чаще в 1-е сутки от начала заболевания.

Септический шок диагностирован у 6,2% детей, 95% ДИ 3,0–12,2 на догоспитальном этапе, несмотря на наличие клинических симптомов шока, которые были описаны в медицинских документах у 64,6% пациентов, 95% ДИ 55,4–72,8. В группе выздоровевших пациентов симптомы септического шока различной степени выраженности зарегистрированы у 31 из 67 пациентов (46,3%), в группе умерших они встречались чаще — в 91,3% случаев (42/46), $\chi^2_{(1)} = 30,09$, $p < 0,001$.

С помощью регрессионного анализа Кокса проведена оценка влияния на исход заболевания каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных предикторов. По результатам регрессионного анализа такие факторы, как возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации оказывали статистически значимое влияние на исход болезни, как изолированно, так и после коррекции на влияние других факторов (табл.).

Таблица

Оценка влияния на исход менингококковой инфекции возраста, септического шока, своевременной госпитализации

Предикторы	Грубое отношение интенсивности рисков, 95% ДИ	Значение p	Скорректированное отношение интенсивности рисков, 95% ДИ	Значение p
Возраст				
< 2 лет	2,7 (1,3–5,8)	0,010	2,3 (1,1–4,9)	0,036
> 2 лет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
Наличие септического шока				
Да	22,0 (3,0–160,3)	0,002	18,8 (2,6–136,9)	0,004
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
Своевременная госпитализация				
Да	0,4 (0,2–0,7)	0,004	0,5 (0,3–0,8)	0,010
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—

Изучение 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции показало, что факторы, которые оказывали статистически значимое влияние на исход болезни, были возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации (госпитализация в стационар после первого осмотра врача).

Большинство работ, посвященных изучению риска летальных исходов при генерализованных формах менингококковой болезни, определяют возраст как значимый фактор [1], хотя при оценке возраста как предиктора неблагоприятного исхода отмечены различные возрастные группы (0–5 месяцев, 10–19 лет) [9]. В нашем исследовании дети первых двух лет жизни составили 65% общей выборки, а доля умерших среди них — 51,4%. Наибольшая подверженность заболеванию детей первых двух лет жизни обусловлена отсутствием естественной резистентности к возбудителю. По мнению Н.Н. Костюковой и др., особенностью настоящего межэпидемического периода является поддержание заболеваемости преимущественно за счет детей до двух лет, показатели заболеваемости у них достигают десятков на 100 тыс. детей данного возраста [10]. Высокий риск летального исхода в этой возрастной группе, вероятно, связан и с более частым развитием изолированной менингококцемии, которая сопровождается развитием септического шока [11]. Среди всех случаев менингококкового сепсиса доля детей до 2 лет в нашем исследовании составила 83%.

Возможной причиной неблагоприятного течения заболевания в этом возрасте может быть и дисфункция иммунной системы. О.А. Рычкова, изучавшая возрастные аспекты иммунных дисфункций при генерализованных формах менингококковой инфекции, полагает, что у детей до 3 лет изначальный дефицит IgA, IgG, снижающих антигенную нагрузку в фазу индукции острофазового ответа, играет важную роль в патогенезе неблагоприятного исхода заболевания [12, 13]. Именно высокая бактериальная нагрузка, которая в повседневной клинической практике не оценивается, хотя имеет важное прогностическое значение, может быть связана с неблагоприятным исходом болезни и развитием осложнений [14]. В работе Brandtzaeg et al. [14] установлена четкая связь между концентрацией липополисахарида в крови, которая коррелирует с бактериальной нагрузкой, и тяжестью менингококковой септицемии, а также с уровнями провоспалительных цитокинов (TNF и IL-1), которые, в свою очередь, связаны с развитием септического шока [1].

Наши данные не противоречат результатам других авторов, изучавших факторы, влияющие на исход менингококковой инфекции. Так, L.J. Tesoro и S.M. Selbst установили, что индикаторами не-

благоприятного прогноза являются три предиктора — появление петехиальной сыпи в первые 12 ч болезни, шок, нормальный или низкий уровень лейкоцитов периферической крови [15]. Наиболее значимый фактор среди прочих — септический шок, адекватная терапия которого определяет исход заболевания и должна начинаться как можно раньше — на догоспитальном этапе оказания помощи. Шок должен быть заподозрен при наличии у пациента тахикардии, нарушения ментального статуса, снижения диуреза менее 1 мл/кг/ч, нарушения микроциркуляции [1]. Вероятно, на стадии теплового компенсированного шока врачи первичного звена не оценивают должным образом эти параметры.

Септический шок чаще развивается на фоне изолированного менингококкового сепсиса. Следовательно, не уменьшая важности выявления классических симптомов менингококковой инфекции [7], целесообразно смещение диагностической парадигмы в сторону раннего распознавания симптомов сепсиса. Об этом пишут в своей работе M.J. Thompson et al. [2]. Раннее распознавание симптомов сепсиса может уменьшить число пропущенных случаев менингококковой инфекции врачами первичного звена, тем более что и неотложная терапия менингококковой инфекции на догоспитальном этапе направлена в большей степени на лечение сепсиса и септического шока. По результатам временной оценки клинических симптомов менингококковой инфекции, медиана времени появления симптомов сепсиса (боль в ногах, холодные конечности, нарушение цвета кожных покровов) составила 8 (7–12) ч, а время появления относительно специфических симптомов (геморрагической сыпи, менингеальных симптомов и нарушения сознания) — 13–22 ч [2], причем 72% детей имели один или несколько симптомов сепсиса в течение первых 8 ч, что на 11 ч раньше времени госпитализации (19 часов). В большинстве случаев симптомы сепсиса появлялись еще до первого осмотра врача [2].

Без сомнения, распознавание болезни во многом зависит от опыта и компетенций специалиста. Ребенок с менингококковой инфекцией может быть осмотрен врачом, который никогда ранее не видел этого заболевания. Диагностика менингококковой инфекции на догоспитальном этапе чрезвычайно трудна, так как отсутствует возможность динамического наблюдения пациента, а первые симптомы — неспецифические. В этом случае высок риск диагностической ошибки. По результатам контент-анализа выделено две наиболее значимые категории причин диагностических ошибок с точки зрения врачей первичного звена: *«Никогда ранее не видели больных с менингококковой инфекцией», «Нет опыта диагностики инфекции»*.

Клинический пример подтверждает сложность диагностики менингококковой инфекции при отсутствии характерных симптомов в начале болезни и при ее молниеносном течении. Больная Ш., 1 год 2 мес., заболела остро с повышением температуры до 40,2°C. Мама самостоятельно снижала температуру цефеконом (свеча), температура снизилась до 39,6°C в течение часа. Вызов скорой помощи в 22.52, повод — лихорадка. При объективном осмотре врач отметил (из карты вызовы скорой помощи): состояние средней тяжести, t 39,2°C, умеренная гиперемия зева, кожный покров обычной окраски, сыпи нет. АД 85/50 мм рт. ст., ЧСС — 124 в мин. (?). Диагноз «Острое респираторное заболевание». Сделана литическая смесь (анальгин + супрастин). От госпитализации по поводу ОРЗ мама отказалась. На следующее утро в 8.41 папа обнаружил ребенка в кроватке без признаков жизни. В 8.47 — прибытие скорой помощи. Зафиксирована биологическая смерть ребенка. Заключение судебно-медицинского эксперта: множественные внутрикожные кровоизлияния неправильной формы от 0,4 до 3 см на различных участках туловища и конечностей, кровоизлияния в надпочечники. В ткани легкого, трахеи, головного мозга, отделяемом из ротоглотки обнаружены нуклеиновые кислоты *N. meningitidis* (ПЦР). Диагноз: Менингококковая инфекция, менингококцемия, осложнение — септический шок.

К сожалению, при обучении студентов и врачей не всегда есть возможность демонстрации пациента и клинического разбора «у постели больного». Хотя даже при наличии пациента с менингококковой инфекцией в стационаре, обучающиеся обычно видят статическое состояние больного, что не позволяет оценить динамику течения и молниеносный характер менингококковой инфекции.

Как исключить риск врачебной ошибки в условиях дефицита времени в связи с быстро меняющейся ситуацией и подготовить специалиста к самостоятельной врачебной деятельности? Ответы на эти вопросы мы искали в клинической практике и обновлении методов преподавания инфекционных болезней в медицинском вузе, обратившись к методу кейсов — case-study (англ. case — случай, ситуация) или методу конкретных ситуаций, поскольку в деятельности врача доминирует ситуационное знание и ситуационная деятельность. Как сделать «живым» клинический случай, представив его в виде кейса?

Кейс-метод (Case-study, Case Based Learning) наиболее широко используется в обучении экономике, бизнес-наукам и медицине за рубежом [16] и считается одним из самых эффективных способов обучения навыкам решения типичных проблем посредством анализа конкретной ситуации. Отличительная особенность кейс-метода —

создание проблемной ситуации на основе фактов из реальной жизни, что позволяет смоделировать реальную проблему, с которой в дальнейшем придется столкнуться на практике. В качестве кейса может быть использован реальный клинический случай генерализованной формы менингококковой инфекции у ребенка раннего возраста [17]. Решение ситуационного кейса требует знаний вопросов дифференциальной диагностики экзантемных инфекций и принципов оказания неотложной помощи при септическом шоке, демонстрирует сложность диагностики заболевания на догоспитальном этапе, когда преобладают неспецифические симптомы, позволяет оценить остроту течения, изменение характера сыпи и тяжести состояния пациента на фоне прогрессирования заболевания и сформировать компетенции оказания неотложной помощи детям с менингококковой инфекцией. Кейс содержит иллюстративный материал в виде фотографий сыпи, которая изменяется в процессе болезни на фоне ухудшения состояния пациента. Основная задача кейса — детально и подробно отразить жизненную ситуацию, создать условия для тренинга обучаемых, закрепить знания, умения и сформировать (совершенствовать) навыки поведения (принятия решений) в данной ситуации.

Заключение

Таким образом, главными причинами ошибок диагностики менингококковой инфекции были — отсутствие опыта у врачей первичного звена и неспецифичность симптоматики в первые часы болезни, а факторами, влияющими на исход, — возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации (госпитализация в стационар после первого осмотра врача).

Для решения проблемы менингококковой инфекции необходимо: во-первых, соблюдение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе и в стационаре (качественная организация неотложной помощи на всех этапах ее оказания) [18]; во-вторых — оптимизация образовательного процесса для профилактики ошибок диагностики (использование не только классических, но и инновационных методов обучения).

Однако самым эффективным направлением является специфическая профилактика, которая позволит контролировать эпидемический процесс и максимально уменьшить бремя менингококковой инфекции в Российской Федерации [4, 19, 20]. С учетом установленных факторов, влияющих на исход заболевания, иммунизация особенно показана детям первых двух лет жизни с использованием конъюгированных вакцин с наиболее широким покрытием серотипов для обеспечения большей продолжительности защиты, формирования им-

мунологической памяти и уменьшения носительства менингококка.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.Я. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
2. Matthew J Thompson, Nelly Ninis, Rafael Perera, Richard Mayon-White, Claire Phillips, Linda Bailey, Anthony Harnden, David Mant, Michael Levin. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 397–403.
3. Stephen I. Pelton, M.D. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines // *Journal of Adolescent Health*. — 2016. — Vol. 59 — P. 3-11.
4. Dretler A. W., Roupheal N. G., Stephens D. S. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2018. — Vol. 0. — P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
5. Полибин, Р.В. Сравнительный анализ причин смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы / Р.В. Полибин [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — №3 (94). — С.4-10.
6. Кригер, Е.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е.А. Кригер [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 91-95.
7. Vazquez J.A., Taha M.K., Findlow J., Gupta S., Borrow R. Review article global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144. — P. 3052–3057.
8. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал Инфектологии*. — 2016. — Т.8, №1. — С. 19–25.
9. Mariette C. Lodder, Regina L. Schildkamp, Bijlmer H. A., Dankert J., Kuiki D. J., Scholtens R. J. P. M. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients // *J. Med. Microbiol.* — 1996. — Vol. 45. — P. 16-20.
10. Костюкова, Н.Н. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало, Т.Ф. Чернышова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — № 2. — С. 73–79.
11. Самодова, О.В. Исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей архангельской области, 1991–2011 гг. / О.В. Самодова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2012. — № 2. — С. 60–66.
12. Рычкова, О.А. Возрастные особенности иммунологических нарушений при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей / О.А. Рычкова // *Вопросы практической педиатрии*. — 2009. — Т 4, №3. — С. 34–38.
13. Рычкова, О.А. Дисфункции иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей / О.А. Рычкова, Н.В. Скрипченко, Э.А. Кашуба // *Инфекционные болезни*. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 32–37.
14. Darton T., Guiver M., Naylor S. et al. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load. *Clin Infect Dis*. — 2009. — Vol. 48. — P. 587–594.
15. Tesoro L.J., Selbst S.M. Factors affecting outcome in meningococcal infections // *Am. J. Dis Child*. — 1991. — Vol. 145. — P. 218-220.
16. Путинцев А.Н. Кейс-метод в медицинском образовании: современные программные продукты / А.Н. Путинцев, Т.В. Алексеев // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016. — №12. — С.1655–1659.
17. Самодова, О.В. Клинический случай в обучении алгоритма неотложной помощи / О.В. Самодова, Е.Ю. Васильева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2013. — № 2 (42). — С. 207–210.
18. Клинические рекомендации. Менингококковая инфекция у детей. Год утверждения 2016. — Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru>.
19. Ртищев, А.Ю. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей / А.Ю. Ртищев // *Трудный пациент*. — 2017. — Т.15, № 1–2. — С. 53–58.
20. Извекова, И.Я. Эпидемиология генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области (1992–2015) / И.Я. Извекова, Е.И. Краснова // *Журнал инфектологии*. — 2016. — Т.8, № 3. — С. 99–106.

References

1. Skripchenko N.V., Vilnits A.Ya. Meningokokkovaya infektsiya u detey. — Sankt-Peterburg: Taktik-Studio. 2015. — 840s.
2. Matthew J Thompson. Nelly Ninis. Rafael Perera. Richard Mayon-White. Claire Phillips. Linda Bailey. Anthony Harnden. David Mant. Michael Levin. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet* — 2006. — Vol. 367. — P. 397–403.
3. Stephen I. Pelton. M.D. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines // *Journal of Adolescent Health* — 2016. — Vol. 59 — P. 3-11.
4. Dretler A. W., Roupheal N. G., Stephens D. S. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2018. — Vol. 0. — P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
5. Polibin R.V., Mindlina A.Ya., Gerasimov A.A., Briko N.I. Sravnitelnyy analiz prichin smertnosti ot infektsionnykh bolezney v Rossiyskoy Federatsii i nekotorykh stranakh Evropy // *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. — 2017. — №3 (94). — S.4-10.
6. Kriger E.A., Samodova O.V., Rogushina N.L., Borisova T.A. Otnosheniye roditeley k vaksinatсии detey i faktory, svyazannyye s otkazom ot privivok // *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. — 2016. — T. 95. — № 2. — S. 91-95.
7. Vazquez J.A., Taha M.K., Findlow J., Gupta S., Borrow R. Review article global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144. — P. 3052–3057.
8. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Kvetnaya A.S., Volkova M.O., Sidorenko S.V., Gostev V.V., Kraynova T.I., Voytenkov V.B., Klimkin A.V. Kliniko-epidemiologicheskiye aspekty generalizovannoy meningokokkovoy infektsii u detey i podrostkov Sankt-Peterburga // *Zhurnal Infektologii*. — 2016. — T.8. — №1. — S. 19-25.
9. Mariette C. Lodder, Regina L. Schildkamp, Bijlmer H. A., Dankert J., Kuiki D. J., Scholtens R. J. P. M. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients // *J. Med. Microbiol.* — 1996. — Vol. 45. — P. 16-20.
10. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A., Chernyshova T.F. Meningokokkovaya infektsiya v Rossii: proshloye i blizhayskiye perspektivy // *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2014. — №2. — S.73-79.

11. Samodova O.V., Kriger E.A., Titova L.V., Leontyeva O.Yu., Sukhanov Yu.V. Iskhody generalizovannykh form meningokokkovoy infektsii u detey arkhangel'skoy oblasti. 1991 – 2011 gg. // Zhurnal infektologii. – 2012. – № 2. – S.60-66.
12. Rychkova O.A. Vozrastnyye osobennosti immunologicheskikh narusheniy pri generalizovannykh formakh meningokokkovoy infektsii u detey // Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2009. – Т 4. – №3. – S. 34-38.
13. Rychkova O.A., Skripchenko N.V., Kashuba E.A. Disfunktsii immunnoy sistemy v patogeneze razvitiya oslozhneniy meningokokkovoy infektsii u detey // Infektsionnyye bolezni. – 2009. – Т. 7. – №2. – S. 32–37.
14. Darton T., Guiver M., Naylor S. et al. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load. Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 587–594.
15. Tesoro L.J., Selbst S.M. Factors affecting outcome in meningococcal infections // Am. J. Dis Child. – 1991. – Vol. 145. – P. 218-220.
16. Putintsev A.N., Alekseyev T.V. Keys-metod v meditsinskom obrazovanii: sovremennyye programmnyye produkty // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. – 2016. – №12. – S.1655-1659.
17. Samodova O.V., Vasilyeva E.Yu. Klinicheskiy sluchay v obuchenii algoritma neotlozhnoy pomoshchi // Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. – 2013. – № 2 (42). – S. 207-210.
18. Klinicheskiye rekomendatsii. Meningokokkovaya infektsiya u detey. God utverzhdeniya 2016. Rezhim dostupa: <http://cr.rosminzdrav.ru>.
19. Rtishchev A.Yu., Koltunov I.E., Petryaykina E.E., Vykhristyuk O.F. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy vaksino profilaktiki meningokokkovoy infektsii u detey // Trudnyy patsiyent. – 2017. – Т.15. – № 1-2. – S.53-58.
20. Izvekova I.Ya., Krasnova E.I. Epidemiologiya generalizovannoy meningokokkovoy infektsii v Novosibirskoy oblasti (1992-2015) // Zhurnal infektologii. 2016. – Т.8. – № 3. – S. 99-106.

Авторский коллектив:

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Титова Лариса Владимировна — профессор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-921-240-46-40, e-mail: titovalav@mail.ru

Леонтьева Ольга Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-555-57-37, e-mail: lou1956@yandex.ru

НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ В ТЕРАПИИ ГРИППА: ИСТОРИЯ И ОПЫТ

К.В. Касьяненко, Н.И. Львов, О.В. Мальцев, К.В. Жданов

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

Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience

K.V. Kasianenko, N.I. Lvov, O.V. Maltsev, K.V. Zhdanov

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

Резюме

Цель: оценка клинической эффективности и безопасности нуклеозидных аналогов (Триазавирина® и рибавирина) для лечения пациентов с гриппом средней степени тяжести по сравнению с осельтамивиром.

Материалы и методы: в исследовании были использованы данные 191 истории болезни пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «Грипп А» или «Грипп В» средней степени тяжести. Контрольную группу составили 57 пациентов, получавших осельтамивир, группы сравнения – 53 и 81 пациент, которые получали Триазавирин® и рибавирин соответственно. Терапевтическая эффективность сравниваемых препаратов была оценена по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также по частоте развития осложненного пневмонией течения гриппа.

Результаты: статистически значимых различий в длительности общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, частоте развития пневмоний у пациентов, получавших Триазавирин® или осельтамивир, получено не было. Отмечена статистически значимо большая продолжительность лихорадки у пациентов, получавших рибавирин, по сравнению с контрольной группой ($4,1 \pm 2,22$ дня против $3,1 \pm 1,94$ дня, $p < 0,05$), а также более частое развитие пневмоний ($1,2\%$ против $0,0\%$, $p > 0,05$).

Заключение: показана высокая терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности препарата из группы нуклеозидных аналогов Триазавирина®. Это позволяет рассматривать его, наряду с ингибиторами нейраминидазы, в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с гриппом.

Ключевые слова: грипп, нуклеозидные аналоги, ингибиторы нейраминидазы, терапия гриппа, противовирусные препараты.

Abstract

Aim. In this study we retrospectively evaluated the clinical effectiveness and safety of nucleoside analogues (Triazavirin® and ribavirin) with that of oseltamivir for treating moderate severe influenza in adults.

Materials and methods. We have used data from 191 health records of patients with moderate severe PCR confirmed influenza A and B. Control group included 57 patients treated with oseltamivir, comparison groups – 53 and 81 patients, who received Triazavirin® and ribavirin accordingly. We compared infectious intoxication syndrome duration, fever duration, duration of acute rhinitis, acute pharyngitis, acute laryngitis, acute tracheitis, acute bronchitis, cough duration as well as pneumonia occurrence.

Results. No statistically significant difference in the duration of developed syndromes in Triazavirin®-treated group and oseltamivir-treated group were observed. We have noticed that fever duration had been significantly longer in ribavirin group compared to control group ($4,1 \pm 2,22$ days vs. $3,1 \pm 1,94$ days, $p < 0,05$) as well as more frequent pneumonia occurrence ($1,2\%$ vs. $0,0\%$, $p > 0,05$).

Conclusion. New nucleoside analogue Triazavirin® showed good efficacy and safety profile in adult patients with influenza. This fact provides the opportunity to recommend it for treatment of influenza along with neuraminidase inhibitors.

Key words: influenza, nucleoside analogues, neuraminidase inhibitors, influenza therapy, influenza treatment, antivirals.

Введение

Грипп, несмотря на успехи в областях молекулярной генетики, специфической профилактики и этиотропной терапии, остается неуправляемой инфекцией, что определяет медико-социальное значение этого заболевания для современного

мира. Мониторинг выделений вирусов гриппа в человеческой популяции показал наличие одно-моментной циркуляции четырех актуальных эпидемических штаммов вируса, отмечен также рост частоты встречаемости высокопатогенных штаммов вируса гриппа (H1N1, H5N1, H7N9). Несмотря

на широкий охват населения специфической профилактикой заболевания, доля гриппа в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается существенной, а количество летальных исходов, прямо или косвенно связанных с гриппом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире составляет более чем 450 000 смертей ежегодно [1, 2]. Все больше работ посвящено появлению новых мутаций вируса гриппа, приводящих к резистентности ко многим используемым противовирусным химиотерапевтическим средствам [3]. В связи с этим поиск новых химических соединений должен привести к расширению спектра назначаемых для терапии гриппа препаратов.

Особое внимание, по мнению S. Boivin et al. (2010), следует уделять исследованиям эффективности препаратов из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вирусов гриппа [4]. Этот большой класс химических соединений в зависимости от механизма взаимодействия между ингибитором и полимеразой вируса гриппа, подразделяют на 4 группы: RdRp разрушающие комплексы; ингибиторы PB2 кэпсывывающего белка; ингибиторы эндонуклеазы РА-белка; нуклеозидные аналоги.

По мнению A. Stevaert et al., применение нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с гриппом различной степени тяжести обусловлено низкой цитотоксичностью, высокой восприимчивостью к соединениям данной группы вирусов гриппа, а также широким спектром противовирусной активности в отношении РНК и ДНК-содержащих вирусов [5].

Еще в XX в. в качестве противовирусного препарата широкого спектра действия ВОЗ одобрен рибавирин и его производные (5-азацитидин и 5-фторурацил). Эти соединения способны выступать в качестве летального мутагена для большинства циркулирующих штаммов вируса гриппа [6]. Наряду с этим, влияние препарата на синтез ДНК и РНК в клетке-хозяине обусловлено сочетанием нескольких молекулярных механизмов [7, 8].

Данные о влиянии рибавирина на клиническое течение гриппа впервые опубликованы в исследованиях Y. Togo, E.A. McCracken (1976) и A. Cohen et al. (1976), проведенных с участием волонтеров в возрасте от 19 до 43 лет [9, 10]. Им интраназально вводили вирусы гриппа B/Georgia/26/74 или A/Umd/2/74 (H3N2), а с лечебно-профилактической целью перорально давали рибавирин в дозе 600 мг в сутки в течение 8–10 дней. В ходе анализа результатов не было выявлено различий в клиническом течении гриппа в контрольной группе и группе сравнения, которая получала плацебо. Аналогичные результаты получены в исследовании C.R. Magnussen et al. (1977), в котором при-

няло участие 14 волонтеров в возрасте 19–20 лет. Их заражали вирусом гриппа A/Victoria/H3N2 и давали рибавирин в дозе 1000 мг в сутки в течение 5 дней [11].

В работе C.B. Smith et al. (1980), в которой 49 пациентов с подтвержденным диагнозом «Грипп» (A/Brazil/11/78(H1N1) и A/USSR/77 (H1N1)) получали перорально рибавирин по 1000 мг в сутки в течение 5 дней, также не отмечено различий в длительности течения основных синдромов заболевания и впервые было указано на развитие побочных эффектов терапии — ретикулоцитоза и увеличения содержания билирубина в крови у группы пациентов, получавших рибавирин [12]. F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia (1977) и D.S. Stein et al. (1987), наблюдая течение гриппа у молодых людей старше 18 лет и девочек в возрасте 8–16 лет, получавших пероральный рибавирин в дозе 2400 мг в сутки в течение 7 дней и 300 мг в сутки в течение 5 дней, отметили, что у пациентов с гриппом, получавших рибавирин на 1–2-е сутки после начала лечения, по сравнению с группой сравнения (получавших плацебо), выявлено статистически значимое уменьшение длительности основных синдромов гриппа, лихорадки, вирусной нагрузки. При этом только у некоторых обследуемых отмечено повышение уровня билирубина и явления анемии в лабораторных показателях [13, 14].

Интересные результаты получены при ингаляционном применении аэрозоля рибавирина. V. Knight et al. (1981), S.Z. Wilson et al. (1984), B.E. Gilbert et al. (1985), H.W. McClung et al. (1993) применяли аэрозольные формы рибавирина в курсовой дозе 2 г в сутки в течение 3 дней при лечении взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа А или гриппа В. По итогам анализа результатов этих независимых исследований отмечено статистически значимое снижение выраженности и длительности лихорадки, респираторных синдромов гриппа по сравнению с группой, получавшей аэрозоли солевых растворов. Изменений лабораторных показателей, которые наблюдали при пероральном приеме препарата, зарегистрировано не было [15–18]. Однако повышение суммарной дозы препарата до 6 г в сутки, по данным работ D. Bernstein et al. (1988) и W.J. Rodriguez et al. (1994), не влияло на течение гриппозной инфекции [19, 20].

Таким образом, малый объем и противоречивость результатов доклинических и клинических исследований эффективности рибавирина в терапии гриппа, а также обнаруженные позже тератогенные и эмбриотоксические эффекты препарата не позволили рекомендовать его в качестве препарата выбора для терапии гриппа, а сам препарат для терапии рекомендован только в некоторых ве-

домственных указаниях и методических рекомендациях и только для терапии ОРВИ негриппозной этиологии тяжелой степени тяжести и осложненной пневмонией с прогрессирующим течением [21, 22].

Возвращение научного интереса к нуклеозидным аналогам связано с синтезом, последующими исследованиями и публикациями Y. Furuta et al. (2002, 2013) результатов исследования препарата Т-705 (фавапиравир) [23]. Соединение, имеющее аналогичный с рибавирином механизм действия, показало *in vitro* и *in vivo* высокую ингибирующую активность в отношении вирусов гриппа А, В, С, в том числе резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам М2-ионного канала [24]. Однако после завершения третьей фазы клинических исследований в связи с высокой тератогенностью, выявленной в экспериментах на лабораторных животных, препарат был частично одобрен только в Японии и только для использования при заражении новым пандемическим штаммом вируса гриппа А, а также в случае невосприимчивости циркулирующих штаммов к противогриппозным препаратам первой линии [25].

Параллельно и независимо от зарубежных исследований в СССР, а затем и в Российской Федерации, шла разработка и исследование отечественного синтетического аналога пуриновых нуклеозидов — Триазавирина® (МНН: Риамилловир). Противовирусная активность препарата обусловлена активностью его метаболитов, что определяет значительно более высокую эффективность его в отношении вирусов гриппа *in vivo* по сравнению с испытаниями *in vitro* [26]. В результате изучения подавления репликации вируса гриппа А на культурах клеток было выявлено, что риамилловир имеет схожую с осельтамивиром (также являющимся пролекарством по механизму действия) ингибирующую активность в концентрациях вдвое ниже, чем у препарата сравнения [27]. По результатам третьей фазы клинического исследования эффективности риамилловира в лечении 82 пациентов с подтвержденным гриппом А и В или А+В, получавших риамилловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, по сравнению с 45 пациентами, получавшими осельтамивир в дозировке 75 мг дважды в сутки в течение 5 дней, выявлено статистически значимое уменьшение длительности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки в контрольной группе. Сроки купирования респираторных синдромов, а также частота развития основных осложнений гриппа в сравниваемых группах существенно не отличались [28]. С 2017 г. риамилловир включен в Федеральные клинические рекомендации «Грипп у взрослых» в качестве препарата с прямым механизмом противовирусного действия — препарата первой линии

[29]. С этого времени стали появляться результаты пострегистрационных и наблюдательных исследований. Так, в пострегистрационном исследовании, в котором 32 взрослых пациента с клинико-эпидемиологическим диагнозом «Грипп» получали риамилловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, было выявлено значительно более быстрое снижение длительности лихорадочного периода, отсутствие пневмоний в контрольной группе по сравнению с пациентами, не получавшими противовирусной терапии [30]. В исследовании В.К. Веревишкова и др. (2018) применение риамилловира в аналогичных дозировках у 24 пациентов с гриппозной инфекцией показало сопоставимое с осельтамивиром (в дозе 75 мг 2 раза в сутки) снижение длительности лихорадки [31].

Сравнительно небольшой объем выборки, существенные демографические различия между пациентами, включенными в исследование, дозы и длительностью лечения, временем от начала заболевания (или заражения добровольцев) до инициации терапии, отсутствие вирусологических данных в некоторых работах, а также сообщения о развитии побочных эффектов определяют необходимость получения новых объективных данных об эффективности препаратов из группы нуклеозидных аналогов в терапии гриппа.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность нуклеозидных аналогов (Триазавирина® и рибавирина) для лечения пациентов с гриппом средней степени тяжести по сравнению с осельтамивиром.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни, результаты молекулярно-биологических исследований пациентов с гриппом, поступавших на стационарное лечение в первые 48 ч от начала заболевания. Все пациенты были лицами молодого возраста (18–26 лет) без сопутствующих и фоновых заболеваний.

Этиологическая верификация диагноза была выполнена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалами исследования были смывы со слизистой оболочки носа, задней стенки глотки, мокрота.

Пациенты с гриппом получали этиотропную терапию одним из противовирусных препаратов прямого действия. Осельтамивир назначали внутрь по 75 мг 2 раза в сутки, рибавирин — внутрь 200 мг 3–4 раза в сутки (из расчета 10 мг/кг/сут), риамилловир — внутрь по 250 мг 3 раза в сутки. Длительность приема каждого из препаратов составила 5 суток.

Длительность общих инфекционных синдромов и респираторных синдромов оценивали в

днях, а выраженность общих инфекционных синдромов — в °С (для лихорадки) и в баллах (для синдрома общей инфекционной интоксикации). Не выраженные появления (жалобы на недомогание) оценивали в 1 балл, умеренно выраженные (слабость, тяжесть в голове, снижение аппетита, ломота в мышцах и суставах) — в 2 балла, выраженные (головная боль, тошнота, отсутствие аппетита, ломота в мышцах и суставах, нарушение сна) — в 3 балла, резко выраженные (головокружение, рвота, нарушение сознания, менингизм) — в 4 балла.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (StatSoft, Inc., США). Статистическая значимость различий величин в несвязанных выборках была рассчитана параметрическими (по t-критерию Стьюдента) и непараметрическими (по критерию χ^2 Пирсона) методами. Уровень статистической значимости результатов в исследовании полагали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В работе проведен ретроспективный анализ применения в реальной клинической практике нуклеозидных аналогов (рибавирина и риамиловира) в терапии гриппа, а также оценена их клиническая эффективность в сравнении с эталонным для терапии гриппа препаратом — осельтамивиром.

Ретроспективно были отобраны 191 история болезни больных с подтвержденным диагнозом «Грипп А» или «Грипп В». Все пациенты, истории болезни которых были отобраны для анализа, поступили на стационарное лечение в первые 48 ч от начала болезни с неосложненным на момент начала терапии течением.

Из 191 пациента с гриппом осельтамивир получали 57 (контрольная группа), рибавирин — 81 (группа сравнения 1), риамиловир — 53 (группа сравнения 2).

Выраженность интоксикации на момент назначения осельтамивира, рибавирина или риамиловира составила $2,9 \pm 1,20$, $2,7 \pm 1,15$ и $3,4 \pm 1,39$ балла соответственно, лихорадки — $38,9 \pm 0,80^\circ\text{C}$, $38,9 \pm 0,64^\circ\text{C}$ и $38,8 \pm 0,61^\circ\text{C}$ соответственно. Таким образом, степень тяжести состояния у всех пациентов была оценена как «средняя».

Терапевтическую эффективность нуклеозидных аналогов оценивали в сравнении с осельтамивиром по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также по частоте развития осложненного пневмонией течения гриппа (табл.).

Как видно из данных таблицы, длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частота развития пневмоний в группах больных гриппом, получавших риамиловир или осельтамивир, были сопоставимы и статистически значимо не отличались ($P_{1-3} > 0,05$). В то же время длительность лихорадки у пациентов с гриппом, получавших рибавирин, была достоверно дольше, чем в контрольной группе ($4,1 \pm 2,22$ дня против $3,1 \pm 1,94$ дня, $P_{1-2} < 0,05$), а частота развития пневмоний была выше (1,2% против 0,0%, $P_{1-2} > 0,05$).

Необходимо отметить, что во всех трех сравниваемых группах нежелательных реакций, связанных с терапией, не отмечено, и в целом пациенты переносили прием препаратов удовлетворительно. Нежелательных реакций со стороны кроветворной системы во всех исследованных группах также выявлено не было.

Таблица

Длительность ($M \pm SD$, дни) основных синдромов гриппа и частота (%) развития пневмоний при терапии осельтамивиром, рибавирином или риамиловиром

Критерий	Осельтамивир (n = 57)	Рибавирин (n = 81)	Риамиловир (n = 53)	P_{1-2}	P_{1-3}
	1	2	3		
СОИИ, длительность	$3,2 \pm 2,21$	$3,4 \pm 2,66$	$3,6 \pm 2,24$	0,692942	0,436245
$T > 38,0^\circ\text{C}$, длительность	$1,8 \pm 1,19$	$2,2 \pm 1,21$	$2,0 \pm 1,05$	0,091426	0,499713
$T > 37,0^\circ\text{C}$, длительность	$3,1 \pm 1,94$	$4,1 \pm 2,22^*$	$3,8 \pm 2,01$	0,008946	0,136424
Острый ринит	$4,6 \pm 3,09$	$4,5 \pm 3,42$	$4,8 \pm 2,28$	0,867277	0,823844
Острый фарингит	$3,9 \pm 2,41$	$4,3 \pm 3,29$	$4,2 \pm 2,77$	0,502851	0,596191
Острый ларингит	$2,2 \pm 1,10$	$1,5 \pm 0,71$	$2,5 \pm 0,71$	0,453366	0,741820
Острый трахеит	$2,3 \pm 1,24$	$2,6 \pm 0,53$	$2,4 \pm 1,28$	0,490774	0,817469
Острый бронхит	$3,3 \pm 2,65$	$4,4 \pm 2,14$	$2,7 \pm 1,53$	0,315885	0,693295
Кашель	$4,6 \pm 3,15$	$5,1 \pm 3,48$	$6,1 \pm 2,91$	0,488627	0,055600
Пневмония, %	0,0%	1,2%	0,0%	$> 0,05$	$> 0,05$

* — статистически значимо дольше ($P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,05$).

Заключение

Анализ литературы по рассматриваемой тематике выявил приоритетный интерес к ингибиторам РНК-зависимой РНК-полимеразы вирусов гриппа как перспективной группе химиотерапевтических средств терапии гриппозной инфекции. Среди этой группы препаратов исторически наиболее изучены оказались нуклеозидные аналоги, в частности рибавирин. Однако противоречивые результаты различных исследований, зависимость клинической эффективности от способа введения, неудовлетворительные фармакокинетические свойства рибавирина (относительно низкая биодоступность, длительный период полувыведения и связанные с этим кумулятивные нежелательные явления, а также побочные эффекты) делают этот препарат неприемлемым для терапии острых циклически протекающих вирусных заболеваний, к которым относится и гриппозная инфекция. В этой связи синтез новых аналогов пуриновых нуклеозидов открывает новые возможности в терапии гриппа. Результаты доклинических и клинических исследований показали хороший профиль безопасности отечественного нуклеозидного аналога риамиловира (Триазавирина©) и наличие клинической и вирусологической эффективности, схожей с ингибиторами нейраминидазы. Регистрация Министерством здравоохранения России Триазавирина© в качестве противовирусного препарата с прямым механизмом действия для терапии гриппа открыла возможность накопления клинических данных в опыте практического применения. Первые и пока немногочисленные наблюдательные исследования по оценке клинической эффективности риамиловира в терапии гриппа подтвердили результаты доклинических исследований. Отметим, что эти результаты получены на разнородных по возрасту и сопутствующей фоновой патологии группах пациентов, а также при назначении на более поздних (после второго дня) сроках от начала заболевания. В проведенном исследовании при оценке опыта применения в анализ попали случаи заболевания молодых преморбидно здоровых людей. Полученные данные дополняют имеющиеся сведения об эффективности нуклеозидных аналогов в терапии гриппа, а хороший профиль безопасности в совокупности с сопоставимой с осельтамивиром клинической эффективностью позволяют рекомендовать отечественный нуклеозидный аналог риамиловир (Триазавирин©) в качестве препарата первой линии для терапии гриппа. В то же время особенности фармакокинетики риамиловира предполагают необходимость увеличения кратности применения суточной дозы при снижении разовой дозы и уменьшения длительности курсового приема

без ущерба для терапевтической эффективности. В свою очередь, последнее также требует доклинического и клинического подтверждения.

Универсальный механизм противовирусного действия ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы вирусов позволяет после проведения дополнительных клинических исследований расширить показания для применения нуклеозидных аналогов, в частности при других ОРВИ.

Литература

1. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. [Текст] / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62–79.
2. Influenza virus infections in humans October 2018 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_Oct_18.pdf, свободный. — (дата обращения 12.11.2018).
3. Nguyen, J.T. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro [Text] / J.T. Nguyen [et al.] // PLoS One. — 2010. — №5 (22). — Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009332> — (дата обращения 12.11.2018).
4. Boivin, S. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms [Text] / S. Boivin [et al.] // The Journal of biological chemistry. — 2010. — №285 (37). — P.28411-28417.
5. Stevaert, A. The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on Its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design [Text] / A. Stevaert, L. Naesens // Medicinal research reviews. — 2016. — №36 (6). — P. 1127-1173.
6. Crotty, S. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? [Text] / S. Crotty, C. Cameron, R. Andino // Journal of Molecular Medicine. — 2002. — №80 (2). — P.86-95.
7. Allen, L.B. Synthesis and antiviral activity of some phosphates of the broad-spectrum antiviral nucleoside, 1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) [Text] / L.B. Allen [et al.] // The Journal of medicinal chemistry. — 1978. — №21 (8). — P.742-746.
8. Chill, D.W. Inhibition of measles virus replication and enhancement of cellular DNA synthesis in vero cells by ribavirin, an antiviral and antineoplastic drug [Text] / D.W. Chill, P.B. Johnston // Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi. — 1975. — №8 (2). — P.67-72.
9. Cohen, A. Comparative clinical and laboratory evaluation of the prophylactic capacity of ribavirin, amantadine hydrochloride, and placebo in induced human influenza type A [Text] / A. Cohen [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 1976. — №133. — P. 114-120.
10. Togo, Y. Double-blind clinical assessment of ribavirin (virazole) in the prevention of induced infection with type B influenza virus [Text] / Y. Togo, E.A. McCracken // The Journal of infectious diseases. — 1976. — №133. — P.109-113.
11. Magnussen, C.R. Double blind evaluation of oral ribavirin (Virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers [Text] / C.R. Magnussen [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1977. — №12 (4). — P.498-502.
12. Smith, C.B. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection [Text] / C.B. Smith [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 1980. — №141 (5). — P.548-554.

13. Salido-Rengell, F. Clinical evaluation of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza [Text] / F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia // *Annals of New York Academy of Sciences*. — 1977. — №284. — P. 272-277.
14. Stein, D.S. Oral ribavirin treatment of influenza A and B [Text] / D.S. Stein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1987. — №31 (8). — P.1285-1287.
15. Gilbert, B.E. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83(H1N1) and B/Texas/1/84 [Text] / B.E. Gilbert [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1985. — №27 (3). — P.309-313.
16. Knight, V. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza [Text] / V. Knight [et al.] // *Lancet* (London, England). — 1981. — №2 (8253). — P. 945-949.
17. McClung, H.W. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection [Text] / H.W. McClung [et al.] // *JAMA*. — 1983. — №249 (19). — P.2671-2674.
18. Wilson, S.Z. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol [Text] / S.Z. Wilson [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1984. — №26 (2). — P. 200-203.
19. Bernstein, D.I. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection [Text] / D.I. Bernstein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1988. — №32 (5). — P.761-764.
20. Rodriguez, W.J. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double blind, multicenter, placebo-controlled trial [Text] / W.J. Rodriguez [et al.] // *The Journal of pediatrics*. — 1994. — №125 (1). — P.129-135.
21. Грипп и другие острые респираторные заболевания: указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации. — М., 1999. — 64 с.
22. Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации. — М., 2018. — 95 с.
23. Y. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor [Text] / Y. Furuta [et al.] // *Antiviral research*. — 2013. — №100 (2). — P. 446-454.
24. Sleepman, M. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 (H1N1) viruses [Text] / M. Sleepman [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 2010. — №54 (6). — P. 2517-2524.
25. Nagata, T. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic [Text] / T. Nagata [et al.] // *Disaster of medicine and public health preparedness*. — 2015. — №9 (1). — P.79-81.
26. Rusinov, V.L. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolotriazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins [Text] / V.L. Rusinov [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2015. — №51 (3). — P.275—280.
27. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности Триазавирина® в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток [Текст] / С.Я. Логинова [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2007. — №52. — С.18—20.
28. Сологуб, Т.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом [Текст] / Т.В. Сологуб [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2017. — Т.15, № 3. — С.40—47.
29. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. — Краснодар, 2018. — 90 с.
30. Тихонова, Е.П. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций [Текст] / Е.П. Тихонова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 99, №2. — С.215-223.
31. Веревищikov, В.К. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией [Текст] / В.К. Веревищikov [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2018. — №63. — С.3-6.

References

1. Lvov N.I. et al. Zhurnal infektologii. 2014; 6 (3): P.62—79 (in Russian).
2. Influenza virus infections in humans October 2018 [Internet]. — Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_Oct_18.pdf. — (cited 12.11.2018).
3. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro / J.T. Nguyen [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — №5 (22). — Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009332> — (cited 12.11.2018).
4. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms / S. Boivin [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2010. — №285 (37). — P.28411-28417.
5. Stevaert, A. The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on Its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design / A. Stevaert, L. Naesens // *Medicinal research reviews*. — 2016. — №36 (6). — P. 1127-1173.
6. Crotty, S. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? / S. Crotty, C. Cameron, R. Andino // *Journal of Molecular Medicine*. — 2002. — №80 (2). — P.86-95.
7. Synthesis and antiviral activity of some phosphates of the broad-spectrum antiviral nucleoside, 1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) / L.B. Allen [et al.] // *The Journal of medicinal chemistry*. — 1978. — №21 (8). — P.742-746.
8. Chill, D.W. Inhibition of measles virus replication and enhancement of cellular DNA synthesis in vero cells by ribavirin, an antiviral and antineoplastic drug / D.W. Chill, P.B. Johnston // *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi*. — 1975. — №8 (2). — P.67-72.
9. Comparative clinical and laboratory evaluation of the prophylactic capacity of ribavirin, amantadine hydrochloride, and placebo in induced human influenza type A / A. Cohen [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. — 1976. — №133. — P. 114-120.
10. Togo, Y. Double-blind clinical assessment of ribavirin (virazole) in the prevention of induced infection with type B influenza virus / Y. Togo, E.A. McCracken // *The Journal of infectious diseases*. — 1976. — №133. — P.109-113.
11. Double blind evaluation of oral ribavirin (Virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers / C.R. Magnusen [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1977. — №12 (4). — P.498-502.
12. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection / C.B. Smith [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. — 1980. — №141 (5). — P.548-554.
13. Salido-Rengell, F. Clinical evaluation of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza / F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia // *Annals of New York Academy of Sciences*. — 1977. — №284. — P. 272-277.

14. Oral ribavirin treatment of influenza A and B / D.S. Stein [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1987. — №31 (8). — P.1285-1287.
15. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83(H1N1) and B/Texas/1/84 / B.E. Gilbert [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1985. — №27 (3). — P.309-313.
16. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza / V. Knight [et al.] // Lancet (London, England). — 1981. — №2 (8253). — P. 945-949.
17. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection / H.W. McClung [et al.] // JAMA. — 1983. — №249 (19). — P.2671-2674.
18. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol / S.Z. Wilson [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1984. — №26 (2). — P. 200-203.
19. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection / D.I. Bernstein [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1988. — №32 (5). — P.761-764.
20. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double blind, multicenter, placebo-controlled trial / W.J. Rodriguez [et al.] // The Journal of pediatrics. — 1994. — №125 (1). — P.129-135.
21. Гripp i drugie ostrye respiratornye zabolevaniya: ukazaniya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike v Vooruzhennykh Silakh Rossijskoj Federacii. — M., 1999. — 64 s. (in Russian).
22. Diagnostika, lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh zabolevanij i grippa v Vooruzhennykh Silakh Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii. — M., 2018. — 95 s. (in Russian).
23. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor / Y. Furuta [et al.] // Antiviral research. — 2013. — №100 (2). — P. 446-454.
24. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 (H1N1) viruses / M. Sleepman [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 2010. — №54 (6). — P. 2517-2524.
25. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic / T. Nagata [et al.] // Disaster of medicine and public health preparedness. — 2015. — №9 (1). — P.79-81.
26. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolo-triazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins / V.L. Rusinov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2015. — №51 (3). — P.275–280.
27. Loginova S.Y. et al. Antibiotiki i himioterapiya. 2007; 52:18-20 (in Russian).
28. Sologub T.V. et al. Infekcionnye bolezni. 2017;15 (3):40-47 (in Russian).
29. Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. — Krasnodar, 2018. — 90 s.
30. Tihonova E.P et al. Kazanskij medicinskij zhurnal 2018; 99 (2):215-223 (in Russian).
31. Verevshchikov V.K. et al. Antibiotiki i himioterapiya 2018; 63:3-6 (in Russian).

Авторский коллектив:

Касьяненко Кристина Валерьевна – слушатель ординатуры факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов при кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: christina.medicalacademy@gmail.com

Львов Николай Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-793-25-44, e-mail: 05011912@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7 921 395 37 12, e-mail: olegdzein@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

ТУЛЯРЕМИЯ КАК ПРИЧИНА ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Е.О. Утенкова¹, Л.В. Опарина², Л.В.Малкова³

¹ Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области, Россия

³ Инфекционная клиническая больница, Киров, Россия

Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults and children

E.O. Utenkova¹, L.V. Oparina², L.V. Malkova³

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia

²The office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Kirov region, Kirov, Russia

³Infectious clinical hospital, Kirov, Russia

Резюме

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности туляремии для выявления ее отличий от других заболеваний, протекающих с лимфаденопатией.

Материалы и методы: в исследование были включены пациенты, проживающие в Кировской области, перенесшие туляремию с 2012 по 2018 г. Для лабораторного подтверждения диагноза туляремии использовали реакцию агглютинации с тулярийным диагностикумом и метод твердофазного ИФА.

Результаты: среди заболевших преобладали горожане (63,4 %). Все случаи заболевания регистрировались в летнее время года. Заражение обычно происходило при укусах летающих насекомых. Самыми распространенными проявлениями заболевания были: лихорадка и лимфаденит. Среди клинических форм преобладала ulceroglandular (71,7 %). Правильный диагноз на догоспитальном этапе выставляется только у 28,6 % пациентов.

Заключение: туляремия остается актуальной природно-очаговой инфекцией. Для снижения заболеваемости необходимо увеличить объемы вакцинации населения и регулярно совершенствовать знания медиков в отношении эндемичных инфекций региона.

Ключевые слова: туляремия, лимфаденит, лихорадка, Россия.

Abstract

Objective: to study the clinical and epidemiological features of tularemia to identify its differences from other diseases, flowing with lymphadenopathy.

Materials and methods The study included patients living in the Kirov region undergoing tularemia from 2012 to 2018. For the laboratory confirmation of the diagnosis of tularemia used agglutination with tularemia antigen and a method of solid phase ELISA.

The results Among the patients were dominated by citizens (63.4 %). All cases were recorded in the summer. Infection usually occurred during the bites of flying insects. The most common manifestations of the disease were fever and lymphadenitis. Among the clinical forms prevailed ulceroglandular (71.7 %). The correct diagnosis at the prehospital stage is exhibited only in 28.6 % of patients.

Conclusion Tularemia remains an actual natural focal infection. To reduce the incidence of disease, it is necessary to increase the volume of vaccination of the population and regularly improve the knowledge of physicians with regard to endemic infections in the region.

Key words: tularemia, lymphadenitis, fever, Russia.

Введение

Туляремия — природно-очаговая инфекция, открытая в начале XX в. Она встречается в Европе, Азии и Африке. На фоне громких открытий новых инфекций в конце XX в. туляремия как-то потерялась и побледнела. Но XIX в. дал понять, что зоонозы никуда не исчезают, а просто несколько изменяются под воздействием антропогенных и климатических факторов. Туляремия не потеряла своего значения. В последние годы все чаще поступают со-

общения о вспышках туляремии в разных странах [1–4]. В Европе наибольшая заболеваемость отмечается в Швеции, Финляндии и Норвегии, причем почти половина случаев заболевания туляремией в ЕС приходится на Швецию [1]. Ученые предполагают, что дальнейшие изменения климата в Швеции приведут к росту заболеваемости [4]. Германия отличается невысокой заболеваемостью туляремией, но и там вспышки этой инфекции заставляют задуматься о причинах ее все большего распространения в Европе. В 2016 г. в одном из регионов

Германии возникла вспышка туляремии с преобладанием оро-фарингеальной формы, вызванная употреблением свежего виноградного сока. Причиной заражения сока явилось попадание грызунов в аппарат, где перемалывался виноград [5]. И в этом, и в прошлом веке туляремия регулярно регистрируется в Турции, но в последние годы в стране явно прослеживается тенденция к росту заболеваемости, что беспокоит турецких врачей и ученых [6]. Другие южные страны также эндемичны по туляремии. В Армении описаны водные вспышки этой инфекции [7]. Болгарские ученые установили связь вспышки туляремии в 1960-е гг. с доставленными из СССР ондатрами [8]. Проблема туляремии в Европе осложняется и тем, что не существует европейской вакцины для профилактики этой болезни. Такая вакцина создана только в России. В США туляремия не является очень распространенным заболеванием. Между тем американские ученые и врачи озабочены вопросами дифференциальной диагностики туляремии с заболеваниями, которые встречаются чаще [9,10].

Важность туляремии и в том, что эта инфекция может быть использована в качестве бактериологического оружия. Есть предположения, что в этом качестве инфекция уже использовалась в Косово [11].

В России в последние годы регистрируется спорадическая заболеваемость туляремией либо отдельные вспышки в разных регионах [12]. Между тем ареал туляремии на разных территориях расширяется, что требует все больше внимания к данной инфекции [12,13]. В Сибири, на Дальнем Востоке и в ряде субъектов Урала отмечается рост заболеваемости [14]. При всей актуальности туляремии для России в последние годы в стране снижается число вакцинированных лиц, что не может не беспокоить эпидемиологов и инфекционистов [15].

Цель исследования — изучение современных клинико-эпидемиологических особенностей туляремии для выявления ее отличий от других заболеваний, протекающих с лимфаденопатией.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости туляремией в Кировской области с 2008 по 2018 г. проведен на основании карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Кировской области»

В исследование были включены пациенты, перенесшие туляремию с 2012 по 2018 г. Для лабораторного подтверждения диагноза туляремии использовали реакцию агглютинации с тулярийным диагностикомом (ФГУП «НПО Микроген»). В качестве диагностического оценивали титр антител 1:100 и выше или нарастание в 4 и более раз. Также про-

водилось подтверждение методом твердофазного ИФА в референс-центре ФБУН ГНЦ ПМБ по мониторингу за туляремией п. Оболенск Московской области (ФГУЗ СтавНИПЧИ Роспотребнадзора). При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

На территории Кировской области туляремия регистрируется с 1942 г. Заболеваемость никогда не была высокой. Но, согласно данным Центра гигиены и эпидемиологии в Кировской области, в последние годы все чаще в летние месяцы в разных районах области возникают вспышки туляремии (рис. 1).

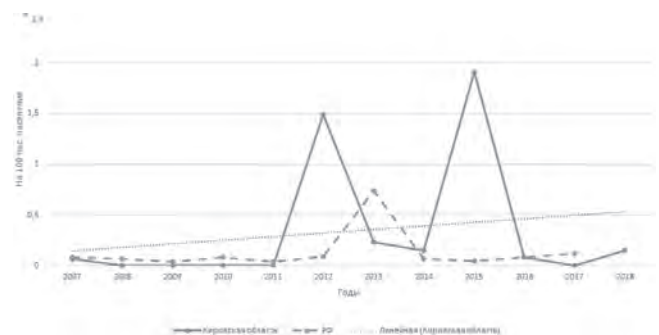


Рис. 1. Заболеваемость туляремией в РФ и Кировской области

Инфекция в основном локализуется в юго-западных районах области, богатых широколиственными лесами и водными ресурсами. Подъем заболеваемости туляремией в 2012 и 2015 гг. связывают с высоким половодьем весной, которое привело к миграции грызунов. В связи с повышенным уровнем осадков создались благоприятные условия для поддержания высокой численности кровососущих насекомых. Манифестные формы заболевания туляремией среди населения в летний период развились на фоне предшествовавшей эпизоотии млекопитающих.

Ежегодно проводятся исследования грызунов, клещей, летающих насекомых и погадок птиц на наличие антигена туляремии. За последние 10 лет процент инфицированности грызунов вырос с 3,4% до 4,3%. Данные мониторинга за распространением возбудителя туляремии среди мелких мышевидных грызунов, насекомоядных и кровососущих членистоногих в последние годы свидетельствуют о его циркуляции в популяциях источников и переносчиков инфекции, что сопряжено с угрозой возникновения стойких природных очагов туляремии, и возникновении случаев заболевания людей.

С 2008 по 2018 г. инфекцией переболели 53 человека, из них 6 детей от 2 до 17 лет. Инфекция одинаково часто встречалась среди мужчин и женщин. В других регионах мужчины болеют туляремией чаще [14, 16]. Данный факт объясняется тем, что в других регионах люди чаще заражаются на охоте и рыбалке, тогда как в Кировской области — на отдыхе за городом. Среди заболевших туляремией преобладали служащие — 42,9%. Рабочие составили 21,4%, безработные — 14,3%, пенсионеры — 10,7%, школьники и студенты — 10,7%. Среди всех пациентов горожане составили 64,3%. Об урбанизации инфекции пишут и другие авторы [16]. Этот факт является подтверждением того, что вакцинация против туляремии нужна не только сельским жителям, но и современным горожанам, хотя бы тем, кто регулярно выезжает за пределы города. Все пациенты отмечали многочисленные укусы летающих насекомых. И только один больной снял с себя присосавшегося клеща. Туляремия в области уже многие годы регистрируется только в летние месяцы: июнь — 14,3%, июль — 64,3%, август — 21,4%. Такая сезонность связана с трансмиссивным путем заражения. В разных регионах России, где в последние годы встречаются случаи заболевания туляремией, этот путь заражения не является преобладающим. В Сибири, в Архангельской области, Ставропольском крае чаще реализуется водный путь заражения [14, 16, 17], в то время как в Кировской области антиген возбудителя из воды до сих пор не выделяли. В регионах, где население активно занимается промысловой деятельностью, преобладает контактный путь заражения [14]. В Кировской же области преобладает любительская и спортивная охота, целью охотников являются лоси, кабаны, медведи, тетерева, т.е. животные и птицы, не являющиеся источником заражения туляремией.

Преобладание трансмиссивного пути заражения затрудняет профилактику инфекции и заставляет больше обращать внимание на просвещение населения в плане защиты от кровососущих, летающих насекомых. Несмотря на то, что в области регулярно проводится вакцинация и ревакцинация против туляремии, охват жителей области иммунизацией явно недостаточен. Циркуляция возбудителя в природе, недостаточная специфическая и неспецифическая профилактика делают проблему туляремии в области весьма актуальной на современном этапе.

Основными жалобами пациентов в разгар заболевания были жалобы на: лихорадку (100%), увеличение лимфатических узлов (100%), боль в лимфатическом узле (75%) и головную боль (82,1%). Чаще всего поражались паховые узлы (71,4%). Увеличение подмышечных лимфатических узлов отмечалось у 17,8% больных, шейных — у 3,6%, бедренных — у 3,6%, заушных — у 3,6%. У 21,4% пациентов кожа над лимфатическими узлами была гиперемирована.

Лихорадка у всех больных была фебрильной, держалась не менее недели. 35,7% пациентов жаловались на слабость, 17,8% больных отмечали озноб и миалгии. В 3,6% случаев зарегистрирована тошнота, артралгии и боли в горле. При осмотре у 7,1% пациентов выявлена гиперемия лица, а у 3,6% — отек лица и гиперемия в ротоглотке. У 67,9% пациентов обнаружен первичный очаг. Вид первичного очага зависел от сроков поступления больного в стационар. Поскольку большинство пациентов поступали на лечение не в первые дни болезни, чаще это была язвочка (84,2%), но встречались папула (26,3%) и корочка (10,5%). Среди клинических форм преобладала ulceroglandularная. Она составила 71,7% случаев. Гландулярная форма зарегистрирована у 22,6% пациентов. Двое больных перенесли ангинозно-гландулярную форму и 1 — генерализованную. Диагноз у всех пациентов был подтвержден методом РА. Антитела обнаружены в титре 1/50 — 1/800. У 42% заболевших диагноз также был подтвержден методом ИФА в референс-центре г. Оболонка. Все пациенты получали антибиотикотерапию (аминогликозиды) и были выписаны с выздоровлением.

Как правило, пациенты с туляремией обращаются за медицинской помощью по поводу увеличенных лимфатических узлов. К сожалению, среди первичных диагнозов диагноз «Туляремия» встречался только в 28,6% случаев. Остальные пациенты поступали в стационар с разнообразными диагнозами (рис. 2).



Рис. 2. Диагнозы, с которыми пациенты поступали в стационар

Анализируя клинику туляремии в разных регионах России, можно сделать вывод, что она не отличается на разных территориях и соответствует тому, что описано во всех учебниках [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Между тем невысокая заболеваемость и наличие широкого круга заболеваний, протекающих с лимфаденопатией, приводят к ошибкам в диагностике [14, 16], что может привести к неблагоприятным последствиям.

гоприятным исходам. Особенно сложно этот диагноз бывает поставить у детей, у которых лимфадениты встречаются гораздо чаще, чем у взрослых.

Приводим выписку из истории болезни:

Больной С., 2 года, заболел 19.07., когда поднялась температура до 37,8°C, и за левым ухом обнаружили гнойничок с гиперемией и небольшим отеком мягких тканей. 20.07. осмотрен хирургом. Диагноз: «Микроабсцесс левой заушной области, лимфаденит». Назначен Цефалексин. В последующие дни температура поднималась до 39,2°C. 22.07. поступает в Центральную районную больницу, где 23.07. проведена хирургическая санация гнойника, пункция лимфатического узла. Гнойного отделяемого не получено. Назначен Цефазолин. 24.07. по данным УЗИ лимфатического узла выставлен диагноз: «Силоаденита, лимфаденит». В связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой, с диагнозом: «Шейный лимфаденит слева. Эпидемический паротит?» 24.07. переведен в Областную инфекционную больницу.

При поступлении состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Сон, аппетит в норме. Температура 37,7°C. Кашля, насморка нет. В ротоглотке умеренная гиперемия, миндалины увеличены до 1 степени, налетов нет. На коже в заушной области слева — сухая корочка до 3 мм в диаметре, с ободком гиперемии до 3 см. Околоушный узел слева увеличен до 3,5 см, плотный, эластичный, не спаянный с подлежащей клетчаткой. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 100 ударов в минуту. Дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез в норме.

ИФА (IgM к возбудителю эпидемического паротита, ЦМВ, ВЭБ не обнаружены)

РА с туляреминым антигеном от 23.07. (5-й день болезни) — отрицательно.

С учетом неблагоприятной эпидемиологической обстановки в Кировской области по туляремии, наличия первичного аффекта с развитием в последующем лихорадки в течение недели и регионарного лимфаденита, воспалительных изменений в общем анализе крови, выставлен диагноз: «Туляремия, ульцеро-глангулярная форма, средней степени тяжести».

Назначен Амикацин 100 мг 2 раза в день на 10 дней.

По настоянию родителей ребенок выписан 30.07. Лечение продолжено амбулаторно.

РА с туляреминым антигеном от 06.08. (19-й день болезни) — 1/25 + + + +, 1/50 + + + +, 1/100 + + + +, 1/200 +

На примере данного случая видно, что заподозрить туляремию только по клинике у маленького ребенка не так легко, а антитела в крови появляются не ранее третьей недели болезни. Изменения в общем анализе крови неспецифичны. Большое значение имеет эпидемиологическая обстановка в регионе на момент болезни. С учетом этих факторов, следует не забывать о возможности туляремии при обращении за медицинской помощью пациентов с увеличением лимфатических узлов, особенно в летнее время в эндемичном регионе.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день туляремия является актуальной инфекцией, как в России, так и в мире. Основными проявлениями современной туляремии являются длительная лихорадка, увеличение и болезненность лимфатических узлов, чаще паховых. Среди пациентов преобладают горожане, как дети, так и взрослые, которые заражаются трансмиссивным путем. Сезонность зависит от пути заражения.

Перед медиками стоят задачи: просвещения населения в отношении этой инфекции, увеличения объемов вакцинации и совершенствования знаний медицинских работников для успешной и своевременной диагностики туляремии.

Литература

1. Cross A.R., et al., Zoonoses under our noses, *Microbes and Infection* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.06.001>
2. Rabiee MH, Mahmoudi A, Siahparvar R. et al. Rodent-borne diseases and their public health importance in Iran. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(4): e0006256. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006256>
3. Nakamura K, Fujitab H, Miurac T. et al. A case of typhoidal tularemia in a male Japanese farmer. *Int. J. Infect. Dis.* 2018; Jun 7; 71:56-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.023>
4. Rydén P, Sjöstedt A & Johansson A. Effects of climate change on tularemia disease activity in Sweden, *Global Health Action*, 2009; 2:1, 2063, DOI: 10.3402/gha.v2i0.2063
5. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:40. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040
6. Şaban Gürçan Epidemiology of Tularemia. *Balkan. Med. J.* 2014; 31:3-10
7. Melikjanyan S, Palayan K, Vanyan A, et al. Human Cases of Tularemia in Armenia, 1996—2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017; 97(3): 819—825 doi:10.4269/ajtmh.16-0605
8. Myrtena K, Marinov K, Johansson A, et al. Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria//*Infection Ecology and Epidemiology*. 2016; 6: 32838 — <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v6.32838>
9. Anand N, Deochand O, Murphy R. Imaging Findings of Ulceroglandular Tularemia. *Radiology Case*. 2017; Jan; 11(1):1-6: DOI: 10.3941/jrcr.v11i1.2983

Дата	Нб	Эр.	Тр.	Лейк.	п/я	Эоз.	Лимф.	Мон.	Баз.	а/мон	СОЭ
24.07	122	4,15	181	6,6	11	—	40	7			26
30.07	131	4,52	385	9,9	1	2	46	2			15

10. Kumar R, Mansour M, Brunetto J, et al. Difficulty in the Clinical Diagnosis of Tularemia: Highlighting the Importance of a Physical Exam. Case Reports in Pediatrics Volume 2018, Article ID 9682815, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9682815>

11. Русев, И.Т. Эпидемические вспышки и эпизоотии туляремии, как последствия авиационных бомбардировок в Косове / И.Т. Русев, В.Н. Закусило // Вестник Днепропетровского Университета. Биология. Медицина. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 71—80.

12. Кудрявцева, Т.Ю. Эпидемиологический и эпизоотологический анализ ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инф. — 2017. — № 2. — С.13—18.

13. Дмитриева, Г.М. Эпидемиологическая и эпизоотическая ситуация по туляремии в Красноярском крае / Г.М.Дмитриева [и др.] // Национальные приоритеты России. — 2017. — №4. — С. 102—105

14. Куликалова, Е.С. Туляремия в Сибири и на дальнем Востоке в период с 2005 по 2016 г. / Е.С.Куликалова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — № 2. — С. 115—121.

15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 268 с. (http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf)

16. Титова, Л.В. Туляремия в Архангельской области: клинико-эпидемиологическая характеристика / Л.В.Титова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — № 2. — С. 78—84.

17. Гнусарева, О.А. Молекулярно-эпидемиологический анализ вспышки туляремии в Ставропольском крае в 2017 г. / О.А. Гнусарева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — № 3. — С. 57—61.

18. Мещерякова, И.С. Туляремия: современная эпидемиология и вакцинопрофилактика / И.С. Мещерякова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2010. — № 2. — С. 17—22.

References

1. Cross A.R., et al., Zoonoses under our noses, Microbes and Infection (2018), <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.06.001>

2. Rabiee MH, Mahmoudi A, Siahsarvie R. et al. Rodent-borne diseases and their public health importance in Iran. PLoS. Negl. Trop. Dis. 2018; 12(4): e0006256. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006256>

3. Nakamura K, Fujita H, Miurac T. et al. A case of typhoidal tularemia in a male Japanese farmer. Int. J. Infect. Dis. 2018; Jun 7; 71:56-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.023>

4. Rydén P, Sjöstedt A & Johansson A. Effects of climate change on tularaemia disease activity in Sweden, Global Health Action, 2009; 2:1, 2063, DOI: 10.3402/gha.v2i0.2063

5. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis. Front. Infect. Microbiol. 2018; 8:40. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040

6. Şaban Gürcan Epidemiology of Tularemia. Balkan. Med. J. 2014; 31:3-10

7. Melikjanyan S, Palayan K, Vanyan A, et al. Human Cases of Tularemia in Armenia, 1996—2012. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2017; 97(3): 819—825 doi:10.4269/ajtmh.16-0605

8. Myrtenna K, Marinov K, Johansson A, et al. Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria//Infection Ecology and Epidemiology. 2016; 6: 32838 — <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v6.32838>

9. Anand N, Deochand O, Murphy R. Imaging Findings of Ulceroglandular Tularemia. Radiology Case. 2017; Jan; 11(1):1-6: DOI: 10.3941/jrcr.v11i1.2983

10. Kumar R, Mansour M, Brunetto J, et al. Difficulty in the Clinical Diagnosis of Tularemia: Highlighting the Importance of a Physical Exam. Case Reports in Pediatrics Volume 2018, Article ID 9682815, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9682815>

11. Rusev I.T. Jepidemicheskie vspysyki i jepizootii tuljaremii, kak posledstvija aviacionnyh bombardirovok v Kosove/ I.T.Rusev, V.N.Zakusilo// Vestnik Dnepropetrovskogo Universiteta. Biologija. Medicina. — 2012. — Т. 3. — N 2. — S. 71—80. (In Russ.)

12. Kudryavceva T.YU. Ehpideziologičeskij i ehpizootologičeskij analiz situacii po tulyaremii v Rossijskoj Federacii v 2016 g., prognoz na 2017 g./T.YU.Kudryavceva [i dr.]// Problemy Osobo Opasnykh Infektsii. 2017; 2:13—18. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-2-13-18

13. Dmitrieva G.M. Ehpideziologičeskaja i ehpizootičeskaja situacija po tulyaremii v Krasnojarskom krae. /G.M.Dmitrieva [i dr.]//Nacional'nye prioritety Rossii. 2017; 4:102-105. (In Russ.).

14. Kulikalova E.S. Tulyaremiya v Sibiri i na dal'nem Vostoke v period s 2005 po 2016 g./E.S.Kulikalova [i dr.] Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2018; 2: 115—121. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2018-12014.

15. O sostojanii sanitarno-ehpidemiologičeskogo blagopoluchija naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad — Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija čeloveka, 2018. — 268 s. (in Russ). Available from: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

16. Titova L.V. Tulyaremiya v Arhangel'skoj oblasti: kliniko-ehpidemiologičeskaja harakteristika/L.V.Titova [i dr.] Zhurnal infektologii. 2016;2: 78-84. (In Russ.)

17. Gnusareva O.A. Molekulyarno- ehpideziologičeskij analiz vspysyki tulyaremii v Stavropol'skom krae v 2017 g./ O.A.Gnusareva [i dr.] Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie.2018;3:57-61. (In Russ.)

18. Meshherjakova I.S. Tulyaremiya: sovremennaja ehpideziologija i vakcinoprofilaktika. Jepideziologija i Vakcinoprofilaktika.2010;2 (51):17-22 (In Russ.)

Авторский коллектив:

Утенкова Елена Олеговна — профессор кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета; д.м.н.; тел.: 8(332)33-03-98, e-mail: utelol@mail.ru

Опарина Любовь Валерьевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области; тел.: 8(332)40-67-40, e-mail: rpn@43.rosпотребнадзор.ru

Малкова Лариса Викторовна — заведующая диагностическим отделением Инфекционной клинической больницы; тел.: 8(332)41-89-20

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ВЗРОСЛЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

С.Л. Колпаков¹, А.Ф. Попов¹, Н.Ю. Тихонов¹, А.И. Симакова¹, В.А. Иванис¹, Т.Ф. Хомичук²

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

Clinical and epidemiological patterns of chickenpox in adults in the Primorsky Territory

S.L. Kolpakov¹, A.F. Popov¹, N.Yu. Tihonov¹, A.I. Simakova¹, V.A. Ivanis¹, T.F. Homichuk²

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Region, Vladivostok, Russia

Резюме

Цель: установление клинических и эпидемиологических закономерностей ветряной оспы у взрослых в Приморском крае для совершенствования лечебной и профилактической работы.

Материалы и методы: в исследовании использованы статистические данные по заболеваемости ветряной оспой в Приморском крае с 2009 по 2017 г. и демографические данные по численности населения за указанный период. Дана клиническая характеристика 102 случаев ветряной оспы у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение Приморской краевой клинической больницы №2 (г. Владивосток) в 2015–2017 гг.

Результаты: с 2009 по 2017 г. заболеваемость ветряной оспой в Приморском крае была стабильно высокой, со средним уровнем 636,2 на 100 000 населения. Анализ структуры больных показал, что максимальная доля случаев ветряной оспы приходится на организованных детей 3–6 лет (55,9%), школьников (19,1%) и детей 1–2 лет (11,6%). Доля лиц 15–17 лет составила 3,0%; взрослых (с 18 лет) – 4,9%. Невысока доля неорганизованных детей 3–6 лет (2,9%) и детей первого года жизни (2,6%). К территориям риска по заболеваемости ветряной оспой взрослых были отнесены Владивосток (57,8 на 100,000), Яковлевский (52,1‰), Ольгинский (45,9‰), Лазовский (42,8‰) и Шкотовский (40,2‰) районы. В годовой динамике формировался ярко выраженный весенне-летний сезонный подъем. Клиническое течение ветряной оспы в группе взрослых лиц характеризовалось средней продолжительностью начального периода болезни $1,4 \pm 0,7$ дня. Для клинической диагностики важным являлось время появления сыпи, варьировавшее в пределах 4 суток. Феномен «подсыпания» был отмечен у 97% больных. Сыпь была полиморфной, с образованием корочек. Период разгара характеризовался наличием катаральных проявлений. Зернистость задней стенки глотки наблюдалась у всех без исключения пациентов. У 84,3% больных отмечалась яркая гиперемия зева. В 14,7% случаев выявлена энантема на мягком небе, небных гужках, задней стенке глотки. Сухой кашель выявлен у 28 из 102 больных, что, вероятно, увеличивало их эпидемиологическую значимость.

Objective: to establish clinical and epidemiological patterns of chickenpox in adults in the Primorsky Territory to improve treatment and prevention work.

Materials and methods: The study used statistics on the incidence of chicken pox in the Primorsky Territory from 2009 to 2017 and demographic data on the population for the specified period. A clinical characteristic of 102 cases of varicella in patients hospitalized in the infectious disease ward of Primorsky Regional Clinical Hospital No. 2 (Vladivostok) in 2015-2017 is given.

Results: From 2009 to 2017, the incidence of chickenpox in the Primorsky Territory was consistently high, with an average of 636.2 per 100,000 population. Analysis of the structure of patients showed that the maximum proportion of cases of chicken pox occur in organized children 3-6 years old (55.9%), schoolchildren (19.1%) and children 1–2 years old (11.6%). The proportion of 15–17 year olds was 3.0%. Adults, from 18 years old – 4.9%. The proportion of unorganized children 3–6 years old (2.9%) and children in the first year of life (2.6%) is not high. High risk of infection was detected in Vladivostok (57.8 per 100.000), Yakovlevsky (52.1‰), Olginisky (45.9‰), Lazovsky (42.8‰) and Shkotovsky (40.2‰) areas. In the annual dynamics, a pronounced spring-summer seasonal rise was formed. The clinical course of varicella in the group of adults was characterized by an average duration of the initial period of the disease of 1.4 ± 0.7 days. For clinical diagnosis, an important time was the appearance of the rash, which varied within four days. The phenomenon of “spillage” was noted in 97% of patients. The rash was polymorphic, with the formation of crusts. The period of height was characterized by the presence of catarrhal manifestations. The granularity of the posterior pharyngeal wall was observed in all patients without exception. In 84.3% of patients there was a bright hyperemia of the pharynx. In 14.7% of cases, enanthema was detected on the soft palate, palatine arches, and posterior pharyngeal wall. Dry cough was detected in 28 of 103 patients, which probably increased their epidemiological significance.

Findings: The clinical picture of varicella was typical and was represented by a combination of intoxication, exanthema, and catarrhal syndrome.

The epidemic process of varicella in adults in Primorsky Krai was characterized by relative autonomy of manifestations in adults, children up to one year old, and unorganized

Выводы: клиническая картина ветряной оспы была типичной и представлена сочетанием интоксикационного, экзантемного и катарального синдрома.

Эпидемический процесс ветряной оспы у взрослых в Приморском крае характеризовался относительной автономностью проявлений у взрослых, детей до 1 года и неорганизованных детей. При осуществлении эпидемического надзора за ветряной оспой следует отдавать приоритет мероприятиям в эпидемических очагах.

Ключевые слова: ветряная оспа, взрослые, Приморский край.

children. When implementing chickenpox epidemiological surveillance, priority should be given to interventions in epidemic foci.

Key words: chickenpox, adults, Primorsky Territory.

Введение

В Российской Федерации ветряная оспа стабильно занимает 2–3-е место по доле в структуре инфекционной патологии [1]. При этом высокие показатели регистрируются у детей до 1 года, у взрослых и беременных женщин [2, 3], а удельный вес взрослых в настоящее время даже увеличивается. Так, в 2007 г. их доля в структуре больных составляла 4,8%, а в 2015–2017 гг. достигла 5,7% [4]. В клиническом плане у взрослых ветряная оспа характеризовалась тяжелой клиникой, осложнениями, их часто госпитализировали [4, 5].

Эпидемический процесс при ветряной оспе, как правило, неуправляемый. По мнению многих исследователей, улучшение эпидемиологической ситуации возможно только за счет плановой и экстренной профилактики [10, 11]. Она, как показывает опыт, частично решает проблему контроля: снижает очень высокую заболеваемость до приемлемой и уменьшает количество осложнений [12–14]. Поэтому перед нами стоит задача комплексного рассмотрения проблемы ветряной оспы посредством осуществления клинических и эпидемиологических наблюдений, а также изучения причин заболеваемости ветряной оспой отдельных контингентов и в первую очередь взрослых лиц. Изучение индикаторных групп населения часто позволяет получать факты, ранее не имевшие должной оценки, объясняющие неудачи в профилактике.

Цель исследования — установление клинических и эпидемиологических закономерностей ветряной оспы у взрослых в Приморском крае для совершенствования лечебной и профилактической работы.

Материалы и методы

В исследовании использованы статистические данные по заболеваемости ветряной оспой в Приморском крае с 2009 по 2017 г. (Форма 02, месячная) и демографические данные по численности населения за указанный период, предоставленные ФБУЗ ЦГиЭ в Приморском крае. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ много-

летней и годовой динамики, заболеваемости по группам населения. При анализе структуры многолетней динамики рассчитывались показатели «Доля инцидентности» контингента как частное количества больных контингента к численности совокупного населения на 100 000 (‰). При построении многолетней динамики использован график с накоплением (кумулятивные данные). Изучено территориальное распределение по административным образованиям Приморского края в показателях средней заболеваемости взрослых, детей и совокупного населения за 2009–2017 гг. Выделены территории риска по заболеваемости ветряной оспой взрослых. Для установления статистической связи проведена корреляция средних показателей инцидентности ветряной оспы у взрослых с заболеваемостью совокупного населения по территориям края, многолетней динамики заболеваемости по контингентам в крае. Статистический анализ проведен на базе Microsoft Office Excel.

Дана клиническая характеристика 102 случаев ветряной оспы у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение Приморской краевой клинической больницы №2 (г. Владивосток) в 2015–2017 гг. Группа исследуемых лиц формировалась методом случайной выборки, аналогичная всем пациентам. Больных мужского пола было 58 человек (56,9%), женского — 44 (43,1%). В возрастной структуре пациенты от 15 до 18 лет составили 21,6%, от 19 до 29 лет — 62,7%, от 30 до 39 лет — 11,7%, старше 40 лет — 3,8%. Статистическая обработка проводилась традиционными методами [6].

Результаты и обсуждение

С 2009 по 2017 г. заболеваемость ветряной оспой в Приморском крае была стабильно высокой, со средним уровнем 636,2 на 100 000 населения. Основной вклад в показатели заболеваемости вносили организованные дети 3–6 лет. Именно они в многолетней динамике совокупного населения определяли тенденцию, цикличность и особенности (рис. 1). Заболеваемость взрослых ветряной оспой в многолетней динамике в рассматриваемые годы характеризовалась средним уровнем

38,7 на 100 000, слабо выраженной цикличностью и тенденцией к росту (2,8% в год). Средняя вариабельность годовых показателей относительно линии тенденции составляла 6,7%.

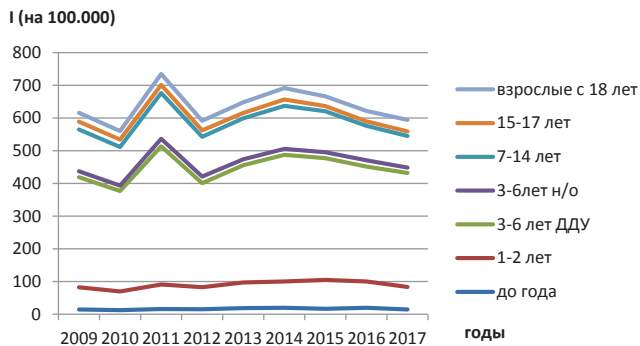


Рис. 1. Анализ многолетней динамики заболеваемости ветряной оспой в Приморском крае за 2009–2017 гг. по контингентам. Кумулятивные данные по удельной инцидентности на 100 000 совокупного населения

Анализ структуры больных с 2009 по 2017 г. в Приморском крае показал, что максимальная доля случаев ветряной оспы приходится на организованных детей 3–6 лет (55,9%), школьников (19,1%) и детей 1–2 лет (11,6%). Доля лиц 15–17 лет составила 3,0%; взрослых (с 18 лет) – 4,9%. Невысока доля неорганизованных детей 3–6 лет (2,9%) и детей первого года жизни (2,6%). При ведущем вкладе в заболеваемость организованных детей их влияние на формирование эпидемического процесса в других контингентах не так очевидно. В многолетней динамике статистическая связь заболеваемости организованных детей с взрослыми была только средней силы ($r=0,62$). При этом не выявлено значимой статистической связи заболеваемости организованных и неорганизованных детей ($r=-0,01$). Статистическая связь заболеваемости у детей до года с взрослыми ($r=0,49$), организованными детьми 3–6 лет ($r=0,5$) и неорганизованными детьми ($r=0,5$) была одинаковой.

Изучение территориального распределения заболеваемости ветряной оспой взрослых показало выраженную вариабельность средних уровней с мозаичностью проявлений (рис. 2). К территориям риска по заболеваемости ветряной оспой взрослых были отнесены Владивосток (57,8 на 100,000), Яковлевский (52,1‰), Ольгинский (45,9‰), Лазовский (42,8‰) и Шкотовский (40,2‰) районы. Оценки заболеваемости взрослых по городам и районам не совпадали с таковыми у детей и совокупного населения. Показатели заболеваемости ветряной оспой совокупного населения на территориях риска по взрослым были ниже медианного для края уровня. Коэффициент корреля-

ции показателей заболеваемости ветряной оспой по территориям совокупного населения с заболеваемостью взрослых был отрицательным, статистическая связь слабая ($r=-0,24$). При этом на всех территориях риска заболеваемости по взрослым их удельный вес в общей заболеваемости был высоким: в Яковлевском районе – 8,4%, во Владивостоке – 8,1%, в Ольгинском районе – 7,1%, в Лазовском районе – 6,1%, в Шкотовском районе – 6,0%.



Рис. 2. Территориальное распределение средних уровней заболеваемости ветряной оспой взрослого населения за 2009–2017 гг. по административным образованиям Приморского края

В годовой динамике совокупного населения формировался ярко выраженный весенне-летний сезонный подъем. Межсезонный период был очень стабильный по характеру проявлений. Варьируют показатели сезонного периода, что и определяло слабую цикличность в многолетней динамике. Закономерности годовой динамики во всех возрастных группах были одинаковыми. Для взрослых был характерен типичный сезонный подъем. Изучена годовая динамика на территориях риска у взрослых. При наличии большого количества особенностей, общих отличительных признаков годовой динамики для этих территорий не установлено. В трех районах отмечена низкая заболеваемость в октябре – декабре (Шкотовский, Лазовский и Яковлевский районы).

Клиническое течение ветряной оспы в группе взрослых лиц характеризовалось средней продолжительностью начального периода болезни $1,4 \pm 0,7$ дня. У всех пациентов он проявлялся симптомами общей слабости и недомогания.

В клинической картине отмечались озноб (62,7%), потливость (13,7%), повышение температуры до $38,0 \pm 0,8^\circ\text{C}$ (74,5%), снижение аппетита (1,96%), головные боли (68,6%), боль в горле (58,8%), миалгии (15,6%), артралгии (0,98%), боль в глазных яблоках (1,96%), боль в области шейных лимфатических узлов (0,98%).

Для клинической диагностики важным являлось время появления сыпи, варьировавшее в пределах 4 суток. В первый день болезни сыпь появилась у 73,5% пациентов, в 18,6% наблюдений — на второй день, на третий день — у 6,8%; на четвертый день — у 0,9%. У всех больных сыпь локализовалась на коже туловища и верхних конечностей, на лице — у 42,2% больных, на волосистой части головы — у 66,6%, на нижних конечностях — у 15,6%. Феномен «подсыпания» был отмечен у 97% больных. Сыпь была полиморфной, с образованием корочек. У 17 из 102 пациентов отмечена обильная сыпь и ее быстрая пустулизация, что потребовало назначения антибактериальных препаратов. В период высыпаний 61,7% больных жаловались на сильный кожный зуд. Интоксикационный синдром, проявлявшийся слабостью и недомоганием, в период высыпаний отмечался у всех пациентов. Температура повышалась до субфебрильной у 62,7% больных, до фебрильной — у 13,7%. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила 6 ± 1 дней.

Период разгара характеризовался наличием катаральных проявлений. Зернистость задней стенки глотки наблюдалась у всех без исключения пациентов. У 84,3% больных отмечалась яркая гиперемия зева. В 14,7% случаев выявлена энантема на мягком небе, небных дужках, задней стенке глотки. Энантема была представлена вначале папулами, которые на следующий день превращались в мелкие везикулы, которые, в свою очередь, быстро вскрывались с образованием язв 2–3 мм в диаметре, с венчиком гиперемии вокруг. Сухой кашель выявлен у 28 из 102 больных, что, вероятно, увеличивало их эпидемиологическую значимость. У 29,4% больных наблюдалась инъекция сосудов склер. Регионарный подчелюстной лимфаденит выявлен у 34,3% обследованных лиц.

У 3 больных ветряной оспой сформировались осложнения, в том числе у двух из них специфический менингит.

Проанализируем клиническое течение и тактику лечебных мероприятий в одном наблюдении.

У больной М., 37 лет заболевание началось с озноба, слабости, недомогания и сухого кашля. На второй день появилась редкая сыпь на лице, туловище и конечностях. На третий день сыпь распространилась, приобрела обильный характер. Сильно болела голова. Появился зуд в области волос. Принимала ибупрофен, но самочувствие ухудшалось.

На четвертый день болезни бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в инфекционное отделение. Из эпидемиологического анамнеза известно, что за 15 дней до начала заболевания выявлена ветряная оспа у сына. Его госпитализировали в детское инфекционное отделение. Диагноз установлен по клиническим критериям.

В приемном покое больная жаловалась на головную боль, слабость, светобоязнь, выраженный кожный зуд, боль в горле. Больная была эйфорична, критика к своему состоянию снижена. Температура достигала $38,2^\circ\text{C}$. Артериальное давление не превышало 90 и 60 мм рт. ст. При осмотре определялась обильная сыпь, представленная множеством папул, везикул, большим количеством пустул на коже туловища и конечностей, на лице и волосистой части головы. Отмечены подчелюстной лимфаденит, наличие эрозий на мягком небе. Ригидность мышц затылка составила 3 поперечных пальца. Симптом Кернига был пружинящий.

Лабораторные исследования крови: выраженная лейкопения ($1,9 \times 10^9/\text{л}$) с относительным увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 12%, моноцитов до 13,5%. Общий анализ мочи был без патологии. В биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение трансаминаз до двух норм. Креатинин с мочевиной были в пределах нормы. Проведена люмбальная пункция. В анализе ликвора цитоз достигал 148 клеток, из них 74% составили нейтрофилы. Рентгенография органов грудной полости была без патологии.

Этиотропная терапия проводилась ацикловиром, суточная доза 2 г в таблетированной форме и 1 г в виде внутривенной капельной инфузии. Больная получала цефтриаксон 4 г в сутки. Патогенетическая терапия включала противовоспалительную терапию дексаметазоном, 16 мг в сутки в течение первых трех дней лечения. Пациентка получала эуфилин, лазикс, ибупрофен. Менингеальный синдром купировался на девятый день пребывания в стационаре. Температура нормализовалась к 11-му дню лечения. На 16-й день стационарного лечения состояние больной расценено как удовлетворительное. Пациентка выписана под наблюдение невролога поликлиники.

Заболеваемость ветряной оспой в Приморском крае была выше, чем по Российской Федерации. Напротив, удельный вес взрослых в заболеваемости ветряной оспой (4,9%) был ниже, чем по стране. Аналогичный результат дает сравнение с заболеваемостью в Воронежской области, где заболеваемость у взрослых выше, а у детей ниже, чем в Приморском крае. Данное наблюдение, вероятно, является закономерным, поскольку в Приморском крае статистическая связь заболеваемости совокупного населения с заболеваемостью взрослых по территориям была отрицательной, слабой

($r = -0,24$). Территории риска заболеваемости по взрослым совпадали с их высоким удельным весом в показателях всего населения и низкой заболеваемостью детей. Существует мнение, что заболеваемость может детерминироваться демографическими показателями (численность, возрастная структура и динамика) [7, 8]. На территориях риска по заболеваемости ветряной оспой взрослых в Приморском крае функционируют крупные коллективы лиц старше 18 лет.

Полученные данные позволяют говорить и об относительно самостоятельном развитии эпидемического процесса среди взрослого населения. Во-первых, заболеваемость взрослых характеризовалась высокой стабильностью проявлений и низкой вариабельностью уровней в многолетней динамике, иначе говоря, была закономерной. Во-вторых, с увеличением возраста происходило снижение статистической связи с заболеваемостью организованных детей 3–6 лет, представляющих основной резервуар инфекции — от сильной статистической связи со школьниками ($r = 0,95$) и лицами 15–17 лет ($r = 0,89$) к средней с взрослыми ($r = 0,62$). Не исключается и роль хронической формы инфекции у взрослых (опоясывающего лишая), обусловленной вирусом *Varicella zoster*, в относительно самостоятельном характере эпидемического процесса.

Факт отсутствия статистической связи в заболеваемости организованных и неорганизованных детей в совокупности с клиническими данными, сильным кожным зудом у 61,7% и сухим кашлем только у 27,2% больных лиц позволяет сформулировать гипотезу, что контактный путь передачи возбудителя при ветряной оспе более активен, чем воздушно-капельный путь. На необходимость согласования эпидемиологических и клинических данных при формулировании умозаключений неоднократно указывал В.Д. Беляков [9]. Гипотеза косвенно подтверждается тем, что в $88,5 \pm 3,8\%$ у взрослых устанавливается контакт с больными, при этом с больными детьми только в 18,6% случаев [5]. Получает объяснение и необычно высокое для инфекции органов дыхания превышение заболеваемости организованных детей 3–6 лет над неорганизованными детьми того же возраста и, вероятно, одинаковой с ними восприимчивости к инфекции в Приморском крае, по нашим данным, в 4,8 раза. Согласуется это и с характером сезонности, ее стабильностью и ведущей регулирующей ролью механизма передачи в формировании проявлений ветряной оспы. Контактный путь передачи объясняет особенности заболеваемости по контингентам как проявления автономности эпидемического процесса.

При установленных эпидемиологических закономерностях ветряной оспы необходимо уделять

больше внимания мероприятиям в эпидемических очагах как потенциально эффективным. Но поскольку они являются наиболее трудоемкими, то необходимо учитывать выявленные закономерности годовой динамики, характерные для многих территорий, в том числе и для Москвы [10]. Высокая стабильность годовой динамики при ведущем контактном пути передачи, небольшом количестве эпидемических очагов в августе — сентябре делает противозэпидемические мероприятия рентабельными в межсезонный период. Подобная стратегия уже была обоснована при ряде заболеваний и показала свою эффективность [15].

Выводы

1. Клиническая картина ветряной оспы была типичной и представлена сочетанием интоксикационного, экзантемного и катарального синдрома. Характер клинического течения ветряной оспы у взрослых характеризуется большой эпидемиологической значимостью проявлений: у 61,7% больных в период высыпаний имелся сильный кожный зуд, 100% — наличие катаральных проявлений, сухой кашель — у 27,2%.

2. Эпидемический процесс ветряной оспы у взрослых в Приморском крае характеризовался относительной автономностью проявлений у взрослых, детей до 1 года и неорганизованных детей. Территории риска по заболеваемости ветряной оспой у детей и взрослых не совпадали.

3. При осуществлении эпидемического надзора за ветряной оспой следует отдавать приоритет мероприятиям в эпидемических очагах. При этом они будут рентабельными в период минимальной заболеваемости — в августе и сентябре.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
2. Кокорева, С.П. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях / С.П. Кокорева, Л.М. Илунина, Н.В. Казарцева // Лечение и профилактика. — 2016. — №4. — С. 13 — 20.
3. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011 Sep; 118 (10):1155-62.
4. Ситник, Т.Н. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция / Т.Н. Ситник, Л.В. Штейнке, Н.В. Габбасова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17, №5. — С. 54 — 59.
5. Кузьмина, Т.Ю. Особенности течения ветряной оспы у взрослых / Т.Ю. Кузьмина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — №2. — С. 72-6.
6. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.

7. Чистенко, Г.Н. Закономерности эпидемического процесса ветряной оспы на территории республики Беларусь / Г.Н. Чистенко, Т.С. Гузовская, В.П. Шиманович // Журнал ГрГМУ. — 2008. — №2. — С. 68-71.

8. Horn J, Damm O, Greiner W, et al. Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany — a mathematical modelling study. BMC Med. 2018 Jan; 16 (1): 3.

9. Беляков, В.Д. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний / В.Д. Беляков. — М.: Медицина, 1995. — 176 с.

10. Воронин, Е.М. Современные особенности эпидемического процесса при ветряной оспе / Е.М. Воронин, М.В. Ермоленко, А.М. Чернова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — Т. 55, №6. — С. 17—23.

11. Акимкин, В.Г. Опыт применения вакцины Варилрикс для экстренной специфической профилактики в очаге ветряной оспы / В.Г. Акимкин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — Т. 50, № 1. — С. 67—71.

12. Ксенофонтова, О.Л. Опыт проведения вакцинопрофилактики ветряной оспы в г. Екатеринбурге / О.Л. Ксенофонтова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7, № 4. — С. 34—36.

13. Дружинина, Т.А. Особенности эпидемиологии ветряной оспы в Ярославской области. Опыт вакцинопрофилактики / Т.А. Дружинина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2011. — Т. 56, №1. — С. 28—32.

14. Вишнева, Е.А. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации? / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8, № 6. — С. 18—22.

15. Савилов, Е.Д. Воздействие на эпидемический процесс дизентерии в период его минимальной интенсивности (итоги эпидемиологического эксперимента) / Е.Д. Савилов // Сб. статей в 2 томах «Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения». — Омск, 2003. — Т. 1. — С. 303—310.

References

1. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2019 (in Russian).

2. Kokoreva S.P. Lechenie i profilaktika. 2016; 4: 13-20 (in Russian).

3. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011 Sep; 118 (10):1155-62.

4. Sitnik T.N. E'pidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2018; 17(5): 54-9 (in Russian).

5. Kuz'mina T.Yu. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2013; 2: 72-6 (in Russian).

6. Savilov Ye.D. Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of material. Novosibirsk: Science Center; 2011 (in Russian).

7. Chistenko G.N. Zhurnal GrGMU. 2008; 2: 68-71 (in Russian).

8. Horn J, Damm O, Greiner W, et al. Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany — a mathematical modelling study. BMC Med. 2018 Jan; 16 (1): 3.

9. Belyakov V.D. Selected lectures on the general epidemiology of infectious and noncommunicable diseases. Moscow: Medicine; 1995 (in Russian).

10. Voronin E.M. E'pidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2010; 55(6): 17—23 (in Russian).

11. Akimkin V.G. E'pidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2010; 50(1): 67-71 (in Russian).

12. Ksenofontova O.L. Peditricheskaya farmakologiya. 2010; 7(4): 34-6 (in Russian).

13. Druzhinina T.A. E'pidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2011; 56(1): 28-32 (in Russian).

14. Vishneva E.A. Peditricheskaya farmakologiya. 2011; 8(6): 18-22 (in Russian).

15. Savilov Ye.D. Actual problems of ensuring the sanitary-epidemiological well-being of the population. Omsk; 2003. V. 1: 303-310 (in Russian).

Авторский коллектив:

Колпаков Сергей Леонидович — доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; e-mail: kolpakovsl@mail.ru

Попов Александр Федорович — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-704-56-20, e-mail: doctor.popov@mail.ru

Тихонов Никита Юрьевич — ассистент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: +7-950-289-43-65, e-mail: tikhonov.nik@mail.ru

Симакова Анна Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-902-557-19-58, e-mail: anna-inf@yandex.ru

Иванис Виктория Александровна — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-924-237-45-42, e-mail: ivanis2003@bk.ru

Хомичук Татьяна Фатеевна — заведующая отделом эпидемиологии Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае; тел.: +7-914-704-34-16, e-mail: Khomichuk@list.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Хмилевская¹, Н.И. Зрячкин¹, В.Е. Михайлова²

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

² Энгельсская детская клиническая больница, Энгельс, Россия

Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy

S.A. Khmylevskaya¹, N.I. Zryachkin¹, V.E. Mikhailova²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Engels Children's Clinical Hospital, Engels, Russia

Резюме

Цель: изучить этиологическую структуру острых респираторных инфекций у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы, и выявить особенности их клинического течения и сроки элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов из назальных секретов в зависимости от метода терапии.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 100 детей с острыми респираторными инфекциями в возрасте от 3 до 12 лет. Методом ПЦР исследовались назальные секреты на ДНК/РНК респираторных вирусов. В зависимости от метода терапии больные были разделены на 2 группы: пациенты 1 группы (сравнения) получали базисное лечение (без использования противовирусных препаратов), у пациентов 2 группы (основной), наряду с базисной терапией, был использован препарат умифеновир 5-дневным курсом в возрастной дозировке.

Результаты: в этиологической структуре ОРВИ у детей от 3 до 12 лет ведущее место занимали риновирусная, гриппозная и метапневмовирусная инфекции (изолировано — 18 %, 19 % и 20 % соответственно, в виде микст-инфекции — 11 %). Основным синдромальным диагнозом в периоде разгара болезни являлся ринофарингит. Осложнения наблюдались в 42 % случаев, максимально часто при гриппе — в 53 % случаев. Особенности метапневмовирусной инфекции у детей данной возрастной группы являлись: преобладание нетяжелых форм болезни в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами ринофарингита, а также небольшая частота случаев поражения нижних дыхательных путей. Использование препарата умифеновир у детей с ОРВИ различной этиологии способствовало достоверно более быстрой элиминации вирусных ДНК/РНК из назального секрета, что сопровождалось уменьшением длительности основных клинико-гематологических симптомов заболевания, снижением частоты развития осложнений и приводило к сокращению сроков пребывания больных в стационаре.

Abstract

The aim: to study the etiological structure of acute respiratory infections in children aged 3 to 12 hospitalized in the early stages of the disease in the department of respiratory infections of the children's hospital, and to reveal the features of their clinical course and the timing of DNA / RNA elimination of respiratory viruses from nasal secretions, depending on the method of therapy.

Materials and methods: 100 children with acute respiratory infections aged 3 to 12 years were monitored. The nasal secrets on the DNA / RNA of respiratory viruses were studied by PCR. Depending on the method of therapy, patients were divided into 2 groups: patients of group 1 (comparison) received basic treatment (without the use of antiviral drugs), in patients of the 2nd group (main), along with basal therapy, the drug was used umifenovir in a 5-day course at the age-appropriate dosage.

Results: In the etiologic structure of ARVI in children from 3 to 12 years, the leading place was taken by rhinovirus, influenza and metapneumovirus infections (isolated — 18 %, 19 % and 20 % respectively, in the form of a mixed infection — 11 %). The main syndromic diagnosis at the height of the disease was rhinopharyngitis. Complications were observed in 42 % of cases, as often as possible with flu — 53 % of cases. Features of metapneumovirus infection in children of this age group were: predominance of non-severe forms of the disease in the form of acute fever with symptoms of rhinopharyngitis, as well as a small incidence of lower respiratory tract infections. The use of the drug umiphenovir in children with acute respiratory viral infections of various etiologies contributed to significantly faster elimination of viral DNA / RNA from the nasal secretion, which was accompanied by a decrease in the duration of the main clinical and hematological symptoms of the disease, a decrease in the incidence of complications, and reduced the duration of stay in hospital.

Conclusion: application of modern molecular genetic methods of diagnostics made it possible to identify the leading role of influenza, metapneumovirus and rhinovirus infections in the etiology of acute respiratory viral infection in patients aged 3 to 12 years, and to determine a number of

Заключение: применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволило выявить ведущую роль гриппозной, метапневмовирусной и риновирусной инфекций в этиологии ОРВИ у больных от 3 до 12 лет, а также определить ряд клинических особенностей, характерных для данной возрастной группы. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности умифеновира в лечении детей с ОРВИ различной этиологии и позволяют рекомендовать данный препарат как эффективное и безопасное этиотропное средство.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, ПЦР-диагностика, лечение, умифеновир.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными заболеваниями в мире, обуславливающими большие экономические потери и являющимися одной из причин смертности, особенно в детском возрасте. На протяжении последних лет отмечается тенденция к росту заболеваемости ОРИ. Особую актуальность данная проблема имеет в педиатрии. В первые шесть лет жизни организм ребенка наиболее чувствителен к респираторным инфекциям — это онтогенетическая особенность возраста, что и обуславливает максимальную заболеваемость именно в данный возрастной период. Часто встречающиеся изменения иммунного реагирования у детей, развивающиеся на фоне неблагоприятных антен- и перинатальных факторов, способствуют негладкому течению респираторной инфекции с возможным формированием длительной персистенции возбудителей, которая приводит к усугублению имеющихся иммунных нарушений и развитию рекуррентных ОРИ, а также к ряду других неблагоприятных последствий.

Этиологическими агентами ОРИ могут быть различные возбудители, однако ведущая роль принадлежит вирусам. Дифференциальная диагностика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) человека является важным моментом, так как в ряде случаев позволяет скорректировать тактику ведения пациента, повысить эффективность терапии и тем самым улучшить прогноз заболевания.

В последнее время перспективы совершенствования диагностики ОРВИ связывают с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот. Молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), произвели революцию в этиологической расшифровке респираторных инфекций. С их помощью стало возможным быстрое и высокочувствительное обнаружение большого числа респираторных вирусов, в том числе тех, которые трудно культивировать, таких как

clinical features characteristic of this age group. The results of the study testify to the effectiveness of umifenovir in the treatment of children with acute respiratory viral infections of various etiologies and allow us to recommend this drug as an effective and safe etiotropic agent.

Key words: acute respiratory viral infections, children, PCR diagnosis, treatment, umifenovir.

бокавирус человека и человеческий метапневмовирус (МПВЧ) [1].

Высокая чувствительность ПЦР позволяет обнаружить минимальные количества вирусных нуклеиновых кислот, что ставит перед врачом ряд вопросов, касающихся клинической значимости положительного теста. Так, в литературе можно найти данные, которые показывают, что основная часть респираторных вирусов (вирус гриппа, парагриппа, РС-вирус, аденовирус и др.) способны к персистенции, то есть к длительному сохранению в организме инфицированного [2]. Механизмы персистенции и ее клиническое значение на сегодняшний день остаются недостаточно изученными. В данном аспекте интересны результаты исследований, демонстрирующих высокую частоту бессимптомного выделения респираторных вирусов в популяции и ее привязанность к возрасту и конкретному этиологическому агенту [3, 4].

Помимо сложностей с трактовкой результатов диагностических тестов, имеются существенные трудности с этиотропной терапией ОРВИ. Несмотря на интенсивное развитие фармакологии, имеется существенный дефицит специфических противовирусных средств. Перечень их на сегодняшний день достаточно ограничен: для лечения больных с инфекцией, вызванной вирусами гриппа, применяют ингибиторы нейраминидазы (занамивир, ланинамивир, озельтамивир, перамивир), блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин), ингибиторы слияния (умифеновир), ингибиторы протеолиза (апротинин); ингибитор полимеразы (фавипирикс); для респираторно-синцитиального вируса — моноклональные антитела и малые интерферирующие РНК; для лечения больных с аденовирусной инфекцией — цидофовир и рибавирин; для лечения тяжелых случаев ОРВИ, вызванных метапневмовирусом человека, — рибавирин и иммуноглобулины. Имеется опыт терапии энтеровирусной инфекции препаратом «Enviroxime» [5, 6]. Использование многих лекарственных средств, перечисленных выше, ограничено возрастом па-

циента и наличием нежелательных побочных эффектов.

Традиционно используемыми в педиатрической практике препаратами с прямым противовирусным действием являются озельтамивир и умифеновир. Они хорошо изучены и отличаются хорошим профилем безопасности. Доказана их эффективность против вирусов гриппа А и В, включая сезонные и высокопатогенные подтипы А(H1N1)pdm09 и А(H5N1).

Существенным преимуществом умифеновира является наличие противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* в отношении не только вирусов гриппа, но и ряда других возбудителей ОРВИ (аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса или вируса атипичной пневмонии — ТОРС, риновируса, вируса парагриппа) [7–10].

По механизму действия он относится к ингибиторам слияния (фузии) вирусной оболочки с мембраной клетки, блокирующим проникновение в нее генетического материала вируса. Данный препарат может проявлять противовирусную активность в отношении вирусов, которые захватывают аналогичные клеточные пути или имеют частично совпадающие циклы жизни [11].

Кроме того, в ходе исследований в эксперименте на животных и волонтерах установлена иммуномодулирующая активность умифеновира. Стимулирующее действие на иммунную систему осуществляется посредством усиления продукции интерлейкина 2. Препарат способствует активации макрофагов и нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную активность, что является важным и в профилактике бактериальных осложнений вирусных инфекций. Наличие противовирусной и иммуномодулирующей активности делает актуальным использование умифеновира в качестве препарата для лечения и профилактики ОРВИ [12].

В связи с вышеизложенным исследование, посвященное изучению клинико-эпидемиологических особенностей ОРВИ и совершенствованию методов терапии с этио- и иммунотропной направленностью, имеют особую актуальность, особенно в педиатрической практике.

Цель исследования — изучить этиологическую структуру ОРВИ у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы, и выявить особенности их клинического течения и сроки элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов из назальных секретов в зависимости от метода терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением в период с ноября 2014 г. по октябрь 2017 г. находилось 100 детей, госпитали-

зированных в отделение респираторных инфекций Энгельсской детской клинической больницы. Критерием для включения в исследование были: наличие информированного согласия законных представителей на участие в исследовании; возраст от 3 до 12 лет, госпитализация в первые 24–48 ч от начала заболевания. Критерием невключения являлось наличие заболеваний, влияющих на течение ОРВИ (первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, туберкулез).

Объем обследования детей соответствовал стандартам оказания медицинской помощи больным с ОРВИ. У всех больных при поступлении в стационар были исследованы назальные секреты методом ПЦР на ДНК/РНК респираторных вирусов (РС-вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С и Е и бока-вируса). Для постановки реакции использовались наборы реагентов «АмплиСенс®ОРВИ-скрин-FL» и «АмплиСенс®InfluenzavirusA/B-FL». Аналитическая чувствительность ПЦР для определяемых вирусов составляла 1×10^3 ГЭ/мл (1×10^4 ГЭ/мл для коронавирусов). При получении положительных результатов проводили повторное исследование на 5-е и 7-е сутки от начала стационарного лечения и через 1 месяц после госпитализации.

Для оценки эффективности этиотропной терапии были сформированы 2 группы детей. Для сопоставимости групп по возрасту, полу, выраженности основных симптомов заболевания и результатам ПЦР использовался метод формирования пар, в связи с чем данные 20 пациентов в этом разделе работы не учитывались. 1 группу (сравнения) составили 40 детей, получавших только базисную терапию (без использования противовирусных препаратов). 2 группа (основная) включала 40 детей, которые с 1–2-го дня заболевания в дополнение к базисной терапии получали умифеновир (препарат Арбидол®). Препарат назначался, согласно инструкции, детям от 3 до 6 лет по 50 мг 4 раза в сутки, детям от 6 до 12 лет — по 100 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.

Эффективность терапии ОРВИ у детей оценивали по динамике клинико-лабораторных симптомов заболевания и элиминации ДНК/РНК вирусов из назальных секретов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью параметрических и непараметрических методов. Для оценки различий между средними использовали t-критерий (при условии нормальности распределения данных) или U-тест Манна — Уитни и Вилкоксона. Различия категориальных данных оценивали с привлечением точного критерия Фишера (двусторонний тест). Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На основании результатов исследования назальных секретов детей при поступлении в стационар на ДНК/РНК респираторных вирусов этиология заболевания была установлена у 80% (80) пациентов (табл.).

В 69% (69) случаев наблюдалась моноинфекция: грипп А — у 12% (12) детей, грипп В — у 7% (7), риновирусная инфекция — у 18% (18), парагрипп — у 4% (4), метапневмовирусная инфекция — у 20% (20), аденовирусная инфекция — у 3% (3), респираторно-синцитиальная — у 5% (5) детей. У 11% (11) больных обнаруживались маркеры двух респираторных вирусов: РНК вирусов гриппа А и В — у 2% (2) детей, гриппа А и риновируса — у 3% (3) детей, гриппа В и риновируса — у 3% (3) детей, метапневмовируса и риновируса — у 3% (3) детей. Недифференцированная острая респираторная инфекция отмечена в 20% (20) случаев.

Среди больных ОРВИ преобладали пациенты дошкольного возраста (64% (64) — дети от 3 до 7 лет, 36% (36) — дети от 7 до 12 лет, $p < 0,05$). По данным анамнеза, 24% (24) детей страдали рекуррентными ОРИ. В этой группе наиболее часто регистрировалась метапневмовирусная инфекция (35% (8 из 24)).

Нами не обнаружено статистически значимой разницы относительно этиологии ОРВИ в двух возрастных подгруппах — и у детей от 3 до 7 лет, и у детей от 7 до 12 лет преобладали гриппозная, метапневмовирусная и риновирусная инфекции (см. табл.).

При поступлении в стационар 100% (100) больных предъявляли жалобы на насморк и повышение температуры (83% (83) — до фебрильных цифр, 17% (17) — до субфебрильных), 75% (75) — на кашель.

Сведения по распределению детей в зависимости от этиологии и синдромального диагноза на момент госпитализации представлены на рисунке 1.

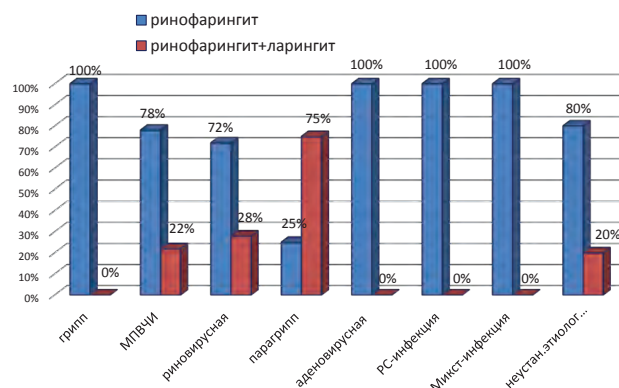


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от этиологии и синдромального диагноза при поступлении в стационар

При гриппозной инфекции (в том числе в случаях микст-инфекции) значимо чаще, чем при ОРВИ другой этиологии, регистрировались жалобы на лихорадку выше 39°C (74% (20 из 27) против 7% (5 из 73), $p < 0,00001$), головную боль (37% (10 из 27) против 11% (8 из 73), $p = 0,0063$), миалгии (21% (6

Таблица

Распределение детей с ОРВИ в зависимости от этиологии заболевания и возраста

Острое респираторное заболевание	Частота, % (абс.)		
	Всего n = 100	От 3 до 7 лет n = 64	От 7 до 12 лет n = 36
Моноинфекция	69% (69)	67% (43)	72% (26)
Грипп А	12% (12)	12% (8)	11% (4)
Грипп В	7% (7)	8% (5)	6% (2)
Всего	19% (19)	20% (13)	17% (6)
Риновирусная инфекция	18% (18)	17% (11)	19% (7)
Парагрипп	4% (4)	5% (3)	3% (1)
Метапневмовирусная инфекция	20% (20)	19% (12)	22% (8)
Аденовирусная инфекция	3% (3)	1% (1)	5,5% (2)
РС-инфекция	5% (5)	5% (3)	5,5% (2)
Микст-инфекция	11% (11)	9% (6)	14% (5)
Грипп А + Грипп В	2% (2)	1,5% (1)	3% (1)
Грипп А + риновирусная инфекция	3% (3)	1,5% (1)	5% (2)
Грипп В + риновирусная инфекция	3% (3)	3% (2)	3% (1)
Метапневмовирусная + риновирусная инфекция	3% (3)	3% (2)	3% (1)
Неустановленная этиология	20% (20)	23% (15)	14% (5)
Всего	100% (100)	64% (64)	36% (36)

из 27) против 3% (2 из 73), $p=0,0045$), выраженную слабость (37% (10 из 27) против 14% (10 из 73), $p=0,0215$). При метапневмовирусной инфекции обращал на себя внимание высокий удельный вес детей с навязчивым характером кашля (45% (8 из 18 детей с кашлем)).

У 94% (94) пациентов, находившихся под наблюдением, заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 6% (6) — в легкой. В 40%(40) случаев отмечалось нарастание клинической симптоматики в течение нескольких дней. В ходе динамического наблюдения у 10%(10) больных был диагностирован отит, у 17%(17) — синусит, у 14%(14) — бронхит, у 1% (1) — пневмония. Гладкое течение ОРВИ с изолированным синдромом ринофарингита либо в сочетании с ларингитом отмечалось у 58% (58) детей. Среди больных с осложнениями дети с рекуррентными ОРВИ в анамнезе встречались значительно чаще (36%(15 из 42) против 15%(9 из 58), $p=0,0316$). Структура осложнений в зависимости от этиологии ОРВИ отражена на рисунке 2.

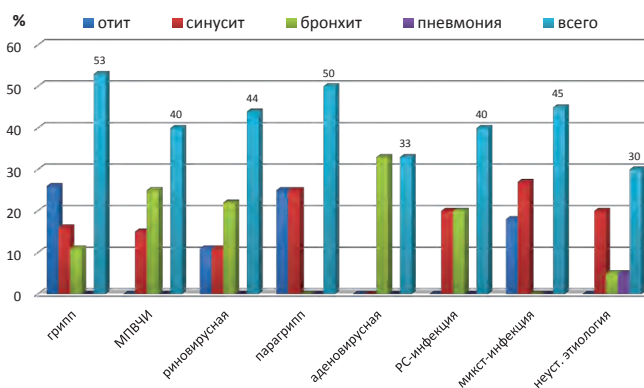


Рис. 2. Структура осложнений в зависимости от этиологии ОРВИ

Как видно из представленных данных, при гриппе осложнения встречались наиболее часто.

Всем больным с явлениями бронхита и синусита в терапию были включены антибактериальные препараты (амоксциллин/клавуланат, цефтриаксон).

Эффективность терапии оценивалась у 80 больных. В каждую группу (основную и сравнения) вошли 31 вирус-позитивных по данным ПЦР-исследования ребенка и 9 — вирус-негативных. Дополнительно проводился сравнительный анализ в разных возрастных группах детей: от 3 до 7 лет ($n=54$) и от 7 до 12 лет ($n=26$).

Все больные основной группы закончили 5-дневный курс терапии умифеновиром. Ни в одном случае не потребовалось его отмены из-за нежелательных побочных явлений или отказа законных представителей от продолжения лечения.

Анализ динамики основных клинических симптомов заболевания выявил существенное улучшение результатов лечения при раннем использовании изучаемого противовирусного препарата (рис. 3).

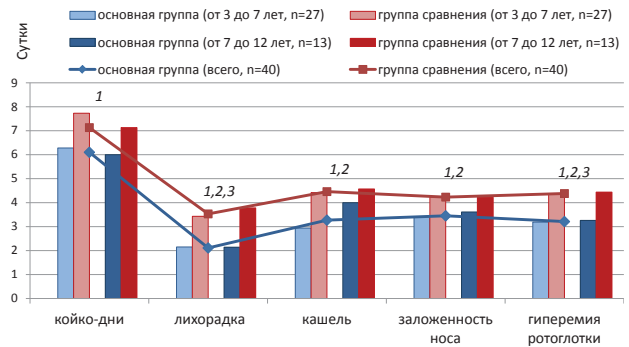


Рис. 3. Продолжительность основных симптомов заболевания у детей с ОРВИ в зависимости от метода терапии: 1 — значимость различий при $p<0,05$ при сравнении показателей детей основной группы и группы сравнения (всего); 2 — значимость различий при $p<0,05$ при сравнении показателей основной группы и группы сравнения детей в возрасте от 3 до 7 лет; 3 — значимость различий при $p<0,05$ при сравнении показателей основной группы и группы сравнения детей в возрасте от 7 до 12 лет

У больных основной группы отмечалось более быстрое по сравнению с пациентами, получавшими только симптоматическую терапию, купирование проявлений острого инфекционного воспаления респираторного тракта. Лечение с использованием умифеновира способствовало сокращению длительности лихорадки, ринита, гиперемии ротоглотки, кашля. При этом наиболее значимой была динамика в младшей возрастной группе (от 3 до 7 лет) (см. рис. 2). Сроки пребывания в стационаре пациентов основной группы сократились в среднем на 1 сутки по сравнению с пациентами, получавшими базовую терапию ($M\pm m$: до $6,11\pm 0,28$ дней против $7,13\pm 0,34$ дней соответственно, $p<0,05$).

Включение в схему терапии умифеновира приводило к уменьшению числа регистрируемых осложнений ОРВИ и, соответственно, частоты назначения антибактериальных препаратов (рис. 4).

Также в ходе анализа выявлено, что у пациентов основной группы достоверно быстрее, чем у детей группы сравнения, нормализовался уровень такого неспецифического маркера воспаления, как СОЭ ($M\pm m$: $13,9\pm 0,30$ и $7,1\pm 0,25$ соответственно, $p<0,05$).

При исследовании длительности выделения ДНК/РНК респираторных вирусов у вирус-позитивных пациентов установлено, что использование умифеновира способствовало более быстрой элиминации маркеров возбудителей из назальных секретов (рис. 5).

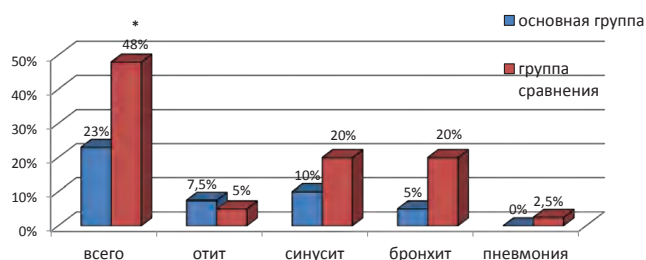


Рис. 4. Частота и структура осложнений ОРВИ у детей в зависимости от метода терапии; * — значимость точного критерия Фишера (двусторонний тест) $<0,05$ при сравнении с показателями основной группы

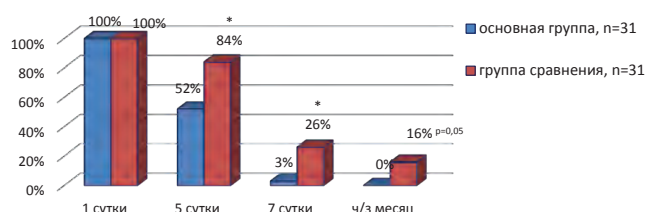


Рис. 5. Динамика элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов у детей с ОРВИ в зависимости от метода терапии; * — значимость точного критерия Фишера (двусторонний тест) $<0,05$ при сравнении с показателями основной группы

На 5-е сутки у детей, принимавших противовирусный препарат, частота обнаружения респираторных вирусов была в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших только базисное лечение (52%(16) и 84%(26) детей соответственно, $p=0,0067$). При следующем исследовании (на 7-е сутки) в основной группе положительный результат зафиксирован только у 1 пациента. У данного ребенка диагностирована риновирусная инфекция, осложненная гайморитом. В группе сравнения удельный вес вирус-позитивных детей достигал 26%(8) (при сравнении с основной группой $p=0,0261$), из них у 6 больных обнаруживался риновирус, у 2 — вирус гриппа А. В ходе катamnестического наблюдения персистенция респираторных вирусов выявлена у 16%(5) детей, получавших в остром периоде только базисное лечение (см. рис. 5). У 4 из них продолжалось выделение риновируса, у 1 — вируса гриппа А. Обращал на себя внимание тот факт, что у всех этих пациентов отмечались осложненные формы заболевания, а у 2 — микст-инфекция при поступлении (грипп и риновирусная инфекция).

Согласно полученным данным, в этиологической структуре ОРВИ у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы в период с ноября 2014 г. по октябрь 2017 г., ведущее место занимали риновирусная, гриппозная (А и В) и метапневмовирусная инфекции

(изолированно — 18%, 19% и 20% соответственно, в виде микст-инфекции — 11%). Превалирование данных инфекций было характерно и для детей от 3 до 7 лет, и для детей от 7 до 12 лет.

Обращал на себя внимание более высокий, чем по данным других исследователей [13, 14], удельный вес метапневмовирусной инфекции (23%) в этой возрастной категории.

Дети, госпитализированные в стационар, переносили ОРВИ преимущественно в среднетяжелой форме. Основным синдромальным диагнозом в периоде разгара являлся ринофарингит. На клинические особенности течения ОРВИ оказывали влияние и этиология, и возраст больных. Особенности МПВЧ-инфекции являлись: преобладание нетяжелых форм в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами ринофарингита, а также небольшая частота случаев поражения нижних дыхательных путей. Это отличало изучаемую возрастную группу от детей до 3 лет, для которых, по данным литературы, метапневмовирус является следующим после РС-вируса причинным фактором развития тяжелых бронхолитов, а также альвеолитов и пневмоний [15]. В целом, у пациентов, находившихся под нашим наблюдением, достаточно часто отмечалось осложненное течение заболевания — 42%(42), при гриппе этот показатель был максимальным — 53%(10).

Диагностика с использованием молекулярно-генетических методов исследования позволила в короткие сроки уточнить этиологию ОРИ у 80% пациентов и использовать дифференцированный подход к тактике их ведения с возможностью целенаправленного выбора этиотропного препарата.

По данным мониторинга, элиминация ДНК/РНК респираторных вирусов в большинстве случаев (85%) происходила к 7-му дню болезни. Значимое влияние на длительность выделения ДНК/РНК респираторных вирусов оказывал метод лечения. Раннее начало противовирусной терапии препаратом умифеновир детей с ОРВИ различной этиологии способствовало достоверно более быстрой элиминации вирусных ДНК/РНК из назального секрета, что сопровождалось уменьшением длительности основных клинико-гематологических симптомов заболевания, снижением частоты развития осложнений и приводило к сокращению сроков пребывания больных в стационаре. Персистенция вирусов в назальных секретах более длительное время наблюдалась у детей из группы часто болеющих, с осложненными формами заболевания, не получавшим этиотропной терапии, что согласуется с данными Е.В. Замахиной [2].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование с использованием современных молекулярно-гене-

тических методов диагностики позволило выявить ведущую роль гриппозной, метапневмовирусной и риновирусной инфекций в этиологии ОРВИ у больных от 3 до 12 лет, госпитализированных в стационар в ранние сроки заболевания, а также определить ряд клинических особенностей, характерных для этой возрастной группы.

Результаты, полученные в ходе работы, свидетельствуют об эффективности умифеновира в лечении детей с ОРВИ различной этиологии и позволяют рекомендовать данный препарат как эффективное и безопасное этиотропное средство.

Литература

1. Сергеева, Е.И. Разработка и испытание мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции человека / Е.И. Сергеева [и др.] // Молекул. генетика микробиол. вирусол. — 2013. — № 4. — С. 32–37.
2. Замахина, Е.В. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей : автореферат... дисс. ... к.м.н. / Е.В. Замахина. — М., 2010. — 27 с.
3. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herben A, Miller T et al. Community Surveillance of Respiratory Viruses Among Families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61(8):1217-24. DOI: 10.1093/cid/civ486
4. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. J Clin Microbiol. 2011 Jul;49(7):2631–6. DOI: 10.1128/JCM.02094-10
5. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, Dolnicar MB, Rajic V, Stefanovic M et al. Treatment of severe human metapneumovirus pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. J Pediatr Hematol Oncol 2013 Oct;35(7):e311–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
6. Hamelin ME, Gagnon C, Prince GA, Kiener P, Suzich J, Ulbrandt N et al. Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model. Antiviral Res 2010 Oct; 88(1):31–7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
7. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, Marsh GA, Lew AM, Slepishkin AN et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. J Med Virol 2012; 84(1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234
8. Shi L., Xiong H., He J., Deng H, Li Q, Zhong Q et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackievirus and adenovirus in vitro and in vivo. Arch Virol 2007;152(8): 1447-55. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5
9. Ленева, И.А. Использование иммуноферментного анализа для изучения действия противовирусного препарата на репродукцию респираторно-синцитиального вируса / И.А. Ленева [и др.] // Вопр. вирусол. — 2002. — № 2. — С. 42–45.
10. Хамитов, Р.А. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя ТОРС в культуре клеток / Р.А. Хамитов [и др.] // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53, № 4. — С. 9–13.
11. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // Antiviral Res. 2014 Jul; 107:84-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2014.04.006
12. Шамшева, О.В. Спектр применения отечественного противовирусного препарата в педиатрии / О.В. Шамшева, О.В. Молочкова // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 26–30.
13. Козулина, И.С. Новые инфекционные агенты — метапневмовирус и бокавирус человека : автореферат... дисс. ... к.м.н. / И.С. Козулина. — М., 2010. — 27 с.
14. Lu G, Li J, Xie Z, Liu C, Guo L, Vernet G et al. Human metapneumovirus associated with community-acquired pneumonia in children in Beijing, China. J Med Virol. 2013 Jan;85(1):138–43. DOI: 10.1002/jmv.23438
15. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. Emerg Infect Dis 2003 Jun;9(6):634–40. DOI:10.3201/eid0906.030017

References

1. Sergeeva EI, Ternovoi VA, Demina OK, Demina AV, Korneev DV, Shikov AN, Berylo SA, Agafonov AP, Sergeev A.N. Molecul. genetika microbiol.virusol. 2013; 4: 32-37 (in Russian)
2. Zamakhina E.V. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie persistentsii respiratornykh virusov u chasto boleyushchih ORZ detey [Clinico-pathogenetic significance of the persistence of respiratory viruses in children with ARI often ill][dissertation]. Moscow(Russia): Russian State Medical University; 2010. 148 p (in Russian).
3. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herben A, Miller T et al. Community Surveillance of Respiratory Viruses Among Families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61(8):1217-24. DOI: 10.1093/cid/civ486
4. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. J Clin Microbiol. 2011 Jul;49(7):2631–6. DOI: 10.1128/JCM.02094-10
5. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, Dolnicar MB, Rajic V, Stefanovic M et al. Treatment of severe human metapneumovirus pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. J Pediatr Hematol Oncol 2013 Oct;35(7):e311–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
6. Hamelin ME, Gagnon C, Prince GA, Kiener P, Suzich J, Ulbrandt N et al. Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model. Antiviral Res 2010 Oct, 88(1):31–7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
7. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, Marsh GA, Lew AM, Slepishkin AN et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. J Med Virol 2012; 84(1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234
8. Shi L., Xiong H., He J., Deng H, Li Q, Zhong Q et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackievirus and adenovirus in vitro and in vivo. Arch Virol 2007;152(8): 1447-55. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5
9. Leneva IA, Fedyakina I.T., Sokolova M.V., Guskova T.A. Vopr. virusol. 2002; 2: 42-45(in Russian)
10. Khamitov R.A., Loginova S.Ya., Shchukina V.N. Vopr. virusol. 2008; 53 (4): 9-13(in Russian)

13. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update// Antiviral Res. 2014 Jul; 107:84-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2014.04.006

14. Shamsheva OV., Molochkova OV. Children's infections, 2015; 14(4): 26-30(in Russian)

15. Kazulina I.S. New infectious agents — Metapneumovirus and human bokavirus. [New infectious agents — metapneumovirus and human bokavirus][dissertation]. Moscow(Russia): Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky; 2010. 113 p (in Russian).

16. Lu G, Li J, Xie Z, Liu C, Guo L, Vernet G et al. Human metapneumovirus associated with community-acquired pneumonia in children in Beijing, China. J Med Virol. 2013 Jan;85(1):138 — 43. DOI: 10.1002/jmv.23438

17. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. Emerg Infect Dis 2003 Jun;9(6):634 — 40. DOI:10.3201/eid0906.030017

Авторский коллектив:

Хмилевская Светлана Анатольевна — профессор кафедры педиатрии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-927-226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

Зрячкин Николай Иванович — заведующий кафедрой педиатрии Саратовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru

Михайлова Виктория Евгеньевна — врач-ординатор Энгельсской детской клинической больницы; тел.: 8(8453)52-89-01, e-mail: mihailovaviki@yandex.ru

РАЗНООБРАЗИЕ ГЕНОВАРИАНТОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Ю.В. Останкова¹, А.В. Семенов^{1,2,3}, Е.Б. Зуева¹, И.А. Габдрахманов⁴, К.В. Козлов⁴,
К.В. Жданов⁴, А.А. Тотолян^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

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

Variety of the hepatitis B virus genovariants in the military

Yu.V. Ostankova¹, A.V. Semenov^{1,2,3}, E.B. Zueva¹, I.A. Gabdrakhmanov⁴, K.V. Kozlov⁴, K.V. Zhdanov⁴, A.A. Totolian^{1,2}

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute named after Pasteur, Saint Petersburg, Russia

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: проанализировать распределение генотипов и субгенотипов вируса гепатита В среди военнослужащих с хроническим вирусным гепатитом В.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови и биопсийного материала тканей печени от 90 действующих или отставных военнослужащих с хроническим вирусным гепатитом В с различной активностью фиброза, проходящих обследование в клинике инфекционных болезней военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Для выявления ВГВ выделяли нуклеиновые кислоты (НК) с использованием коммерческого набора «Ампли-Прайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Для амплификации и секвенирующей реакции использовали перекрывающиеся пары специфических праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий рекомендованную для генотипирования ВГВ регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о.

Результаты. Во всех 90 образцах биологического материала выявлена ДНК ВГВ следующих генотипов: D2 – 45,6 % (n=41), D1 – 32,2 % (n=29), D3 – 13,3 % (n=12), A2 – 6,7 % (n=6), D4 и A1 по 1,1 % соответственно. Распределение субгенотипов ВГВ, обнаруженных в материале пациентов из Северо-Кавказского федерального округа (D1 – 63,6 %, D2, D3, D4, A2 – по 9,1 %), достоверно отличалось от распределения субгенотипов изолятов, полученных от пациентов из Центрального и Северо-Западного федеральных округов (D1 – 20,9 %, D2 – 58 %, D3 – 16,3 %, A2 – 4,8 %) ($\chi^2=11,9$ при $p=0,0076$, $df=3$). Выявлены нехарактерные для РФ субгенотипы D4 и A1, представляющие собой единичные завозные случаи.

Abstract

Aim. To estimate the distribution of genotypes and subgenotypes of the hepatitis B virus among military personnel with chronic viral hepatitis B.

Materials and methods. The work used samples of blood plasma and biopsy material obtained from 90 active or retired military personnel with chronic viral hepatitis B with various degrees of fibrosis undergoing treatment in St. Petersburg.

Primary detection of HBV was carried out by isolating nucleic acids (NK) from the blood plasma using the «AmplePrime Ribo-prep» commercial kit (FBIS CRIE, Moscow). Specific primers were used for the amplification and sequencing reaction. Overlapping primer pairs were used, jointly flanking 1475 base pairs (bp) fragment, including the recommended for HBV genotyping the 1169 bp Pre-S1/Pre-S2/S.

Results. Among 90 samples from patients with chronic viral hepatitis B from different regions of the Russian Federation, HBV subgenotypes are represented in the following ratios: D2 = 45.6 % (n=41), D1 = 32.2 % (n=29), D3 = 13.3 % (n=12), A2 = 6.7 % (n=6), D4 and A1 by 1.1 %, respectively. The distribution of HBV subgenotypes from the North Caucasian federal district (D1 – 63.6 %, D2, D3, D4, A2 – by 9.1 %) was significantly different from the distribution among patients from the Central and North-Western federal districts (D1–20.9 %, D2 – 58 %, D3 – 16.3 %, A2 – 4.8 %) ($\chi^2=11.9$ при $p=0.0076$, $df=3$). Uncharacteristic for the Russian Federation subgenotypes D4 and A1, representing single imported cases. The tendency to shift the distribution of genovariants due to imports of the corresponding HBV subgenotypes from other countries, including the Central Asian countries, is discussed.

Conclusion. A systematic study of the HBV isolates phylogeny provides new information about the HBV subgenotypes distribution among certain population groups, including military personnel.

Обсуждается тенденция к смещению распределения геновариантов за счет завозов ВГВ соответствующих субгенотипов из других стран, в том числе стран Средней Азии.

Заключение. Систематическое изучение филогении изолятов ВГВ позволяет получить новую информацию об особенностях распространения субгенотипов ВГВ среди отдельных групп населения, в том числе военнослужащих.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, генотип ВГВ, молекулярная эпидемиология, военнослужащие.

Введение

В настоящее время вирусный гепатит В представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения. Ежегодно от заражения вирусом гепатита В (ВГВ) умирает не менее 780 тысяч человек, из них 650 тысяч умирают от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в результате хронической инфекции [1]. Большинство пациентов с хронической инфекцией были инфицированы в детстве, в то время как среди людей, инфицированных в зрелом возрасте, только у 5% развивается хронический вирусный гепатит В (ХГВ) [2].

Распространенность ВГВ демонстрирует высокую изменчивость среди различных групп риска, что необходимо учитывать при разработке противоэпидемических мероприятий.

При обследовании призывников на годность к военной службе одним из обязательных анализов в Российской Федерации является лабораторное выявление маркеров вирусных гепатитов В и С, согласно требованиям действующих нормативных документов. Таким образом, случаи более позднего выявления ВГВ у действительных или отставных военнослужащих свидетельствуют о контакте с инфекцией при прохождении службы. Отдельно следует обсудить вопрос о недостаточности принятых в настоящее время алгоритмов диагностики.

ВГВ высококонтагиозен и способен длительное время сохраняться и сохранять свою инфекционность во внешней среде за счет высокой устойчивости к таким факторам, как низкая и высокая температура, замораживание и т.д.

Существует повышенный риск передачи ВГВ среди военнослужащих, особенно проживающих в учреждениях казарменного типа во время срочной и/или контрактной службы, при обучении в системе высшего образования Министерства обороны РФ. Возможным источником инфицирования, в том числе при выполнении основных обязанностей и учебных мероприятий, могут быть любые действия, которые связаны с высоким риском получения травм и микротравм, татуировок, а также с распространенным совместным использованием таких личных предметов гигиены, как бритвенные

Key words: Chronic hepatitis B, HBV genotype, molecular epidemiology, military.

станки, зубные щетки, маникюрные ножницы и т.п. [3]. Дополнительной причиной инфицирования является рискованное сексуальное поведение, связанное с отсутствием постоянного полового партнера у военнослужащих, находящихся вдали от постоянного места проживания, способствующее появлению многочисленных половых связей, увеличивающих риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, включая ВГВ [4].

В силу высокой генетической гетерогенности ВГВ в настоящее время выделяется 9 генотипов, отличающихся по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8%, и 35 субгенотипов, отличающихся друг от друга на 4–7,5% [5, 6, 7]. Отдельно следует упомянуть генотип J («мнимый генотип»), филогенетически позиционирующийся между ВГВ человека и высших приматов [8]. Геноварианты ВГВ демонстрируют четкое географическое распределение. Анализ филогенетических взаимоотношений изолятов ВГВ внутри географических регионов и/или групп пациентов оказывается неоценимым инструментом в исследовании молекулярной эволюции, закономерностей распространения вируса и способов его передачи. В последние годы наблюдается тенденция к смещению распространенности тех или иных генотипов ВГВ в различных географических ареалах. Все чаще выявляются «чуждые» для тех или иных территорий субгенотипы, происходящие из стран с высокой распространенностью ВГВ и зависящие от иммиграционных потоков.

Раннее выявление больных ВГВ позволит не только обеспечить своевременную терапию, но и организовать противоэпидемические мероприятия, препятствующие распространению вируса, чему также будет помогать анализ геновариантов выявляемых изолятов, способствующий расширению данных об эпидемическом процессе ВГВ среди военнослужащих.

Цель исследования — проанализировать распределение генотипов и субгенотипов вируса гепатита В среди военнослужащих с хроническим вирусным гепатитом В.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы крови и биопсийного материала ткани печени от 90 действующих или отставных военнослужащих с ХГВ с различной стадией фиброза, проходящих обследование в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Для выявления ВГВ выделяли нуклеиновые кислоты (НК) с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Для амплификации и секвенирующей реакции применяли специфические праймеры (Синтол, Россия), последовательность которых брали из литературных источников, а также подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST, согласно общепринятым рекомендациям. Использовали перекрывающиеся пары праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий рекомендованную для генотипирования ВГВ регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о. область 2848-3182...1-835 нт., согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1) [9].

Для ПЦР в общем виде использовали следующий состав амплификационной смеси: 10 пМ каждого олигопраймера, 1,0 мМ каждого нуклеозидтрифосфата, 6,7 мМ MgCl₂, 1 ед. рекомбинантной Taq ДНК-полимеразы (Fermentas), буфер для Taq ДНК-полимеразы (750 мМ Трис-HCl, (pH 8,8), 200 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,1% (v/v) твин 20), 10% DMSO, 1 мкг матрицы, вода без нуклеаз до конечного объема 25 мкл. Амплификацию в общем виде проводили при следующих условиях: после денатурации при 95°C в течение 5 минут устанавливали 30–40 циклов амплификации в режиме: 95°C — 20–40 с, 55–65°C — 20–30 с, 72°C — 30–90 с; затем финальная элонгация при 72°C — 5 мин. Качество ПЦР определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1xTBE), окрашенном бромистым этидием. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), в трех повторях, на прямых и обратных праймерах. Реакционная смесь для секвенирующей реакции включала: ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 Kit 4 мкл, праймер для секвенирования 3,0 мкл (концентрация 1,6 пмол/мкл), очищенный продукт амплификации (объем зависел от концентрации), деионизированная вода до конечного объема смеси 20 мкл. Постановку реакции осуществляли на термоциклере BIO-RAD CFX96 в режиме: устанавливали 25 циклов амплификации в режиме: 96°C — 10 с, 50°C — 5 с, 60°C — 4 мин.

Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок денатурировали в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Первичный анализ полученных в ходе секвенирования фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA 7.0, используя алгоритм ClustalW [10]. Поскольку выбранный для секвенирования регион ВГВ демонстрирует высокую скорость эволюции, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа рассматривали расстояния между последовательностями методом присоединения соседей, позволяющим оптимизацию дерева в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции» (Neighbor-joining), для оценки достоверности построенных деревьев проведен бутстреп (bootstrap) анализ для 500 повторов.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов варьировал от 20 до 50 лет и составил в среднем 37,5±9,5 лет. В силу особенностей группы число мужчин существенно преобладало по сравнению с женщинами — 90,9% и 9,1% соответственно.

При анализе ДНК ВГВ, полученных от 90 пациентов с HBsAg-позитивной формой ХГВ из различных регионов Российской Федерации, выявлено значительное преобладание ВГВ генотипа D (92,2%) по сравнению с генотипом A (7,8%). Иных генотипов выявлено не было.

Среди субгенотипов доминирующего генотипа D ВГВ превалировал D2 (49,4%) по сравнению с D1 (34,9%) и D3 (14,5%), в единичном случае был выявлен субгенотип D4 (1,2%). Среди образцов ВГВ генотипа A был обнаружен преимущественно субгенотип A2 (85,7%) и один образец субгенотипа A1 (14,3%).

Таким образом, среди 90 изолятов ВГВ, проанализированных в настоящем исследовании, представлены субгенотипы ВГВ в следующих соотношениях: D2 — 45,6% (n=41), D1 — 32,2% (n=29), D3 — 13,3% (n=12), A2 — 6,7% (n=6), D4 и A1 — по 1,1% соответственно. Филогенетические отношения между исследованными изолятами и референсными последовательностями представлены на рисунке.

Несмотря на то, что ранее было доказано влияние генотипа на уровень вирусной нагрузки и прогрессирование хронической инфекции в цирроз и ГЦК [6, 7, 11], статистически значимых различий при анализе зависимости между вирусной нагрузкой, определенной при выявлении ХГВ, а также между фазами иммунного контроля и реактивации и генотипом ВГВ у данных пациентов не выявлено.

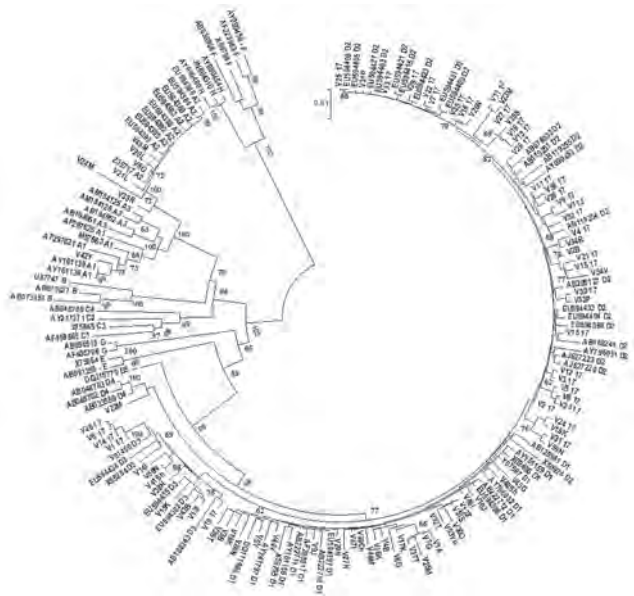


Рис. Филогенетическое дерево исследованных изолятов ВГВ, выделенных от пациентов с ХГВ, проживающих на территории РФ, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями

Полученные результаты в целом не противостоят опубликованным ранее работам, согласно которым, в РФ преобладает ВГВ генотипа D. Так, например, в Санкт-Петербурге в период с 2002 по 2006 г. преобладал ВГВ генотипа D (96%), по сравнению с ВГВ генотипа А (4%) [12], к генотипу D относятся 100% проанализированных изолятов из Самарской области, 98% из Новосибирской области, 85% из Московской области [13, 14, 15]. Однако следует отметить, что распределение генотипов ВГВ в различных регионах РФ может существенно отличаться. Например, в обследованной нами группе не был выявлен ВГВ генотипа С, встречаемость генотипа А составила 7,8%, однако на территории Сибири генотип С встречается с частотой 1% [16], кроме Чукотки и Якутии, где его выявляемость достигает 50% при повышенной встречаемости генотипа А до 25% [17, 18, 19].

Распределение субгенотипов ВГВ также значительно различается в субъектах РФ. Например, Tallo T. et al. показали преобладание субгенотипа D2 (82%) по сравнению с D1 (6%) и D3 (12%) в России и странах ближнего зарубежья [20], в то время как во Владимирской области, по данным других авторов, встречаемость субгенотипов ВГВ отличается: D1 — 18%, D2 — 26%, D3 — 56% [21].

При разделении 90 обследованных пациентов были выделены следующие группы, согласно регионам происхождения/проживания: из Центрального (ЦФО) или Северо-Западного федеральных округов (СЗФО) — 62 изолята, из Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) — 11 изолятов,

из Южного федерального округа (ЮФО) — 6 изолятов, из Дальневосточного федерального округа (ДФО) — 4 изолята, выходцы из других стран СНГ — 7 изолятов.

Распределение субгенотипов ВГВ среди пациентов из ЦФО и СЗФО (D1 — 20,9%, D2 — 58%, D3 — 16,3%, A2 — 4,8%) практически не отличалось от такового в общей группе.

Распределение субгенотипов ВГВ из СКФО (D1 — 63,6%, D2, D3, D4, A2 — по 9,1%) достоверно отличалось от распределения среди пациентов из ЦФО и СЗФО ($\chi^2 = 11,9$ при $p = 0,0076$, $df = 3$). При сравнительном анализе распределения с общей группой достоверных различий выявлено не было ($p = 0,09$), однако очевидна тенденция к увеличению встречаемости субгенотипа D1 по мере продвижения с востока на запад РФ. Это согласуется с ранее описанными данными, согласно которым частота встречаемости субгенотипа D1 убывает от европейской части России до Дальнего Востока с 45% до 12%, однако противоречит возрастанию частоты встречаемости субгенотипа D3 с 15% до 63% на том же географическом маршруте [17]. Обращает на себя внимание высокая распространенность субгенотипа D1 в группе пациентов из ЦФО и СЗФО. Полученные результаты не характерного распределения субгенотипов ВГВ D1, D2, D3 для данных регионов РФ могут быть связаны с несколькими причинами, в том числе с высокой мобильностью военнослужащих и неоднократной сменой места жительства при прохождении службы большинства из них. При этом в связи с отсутствием точных данных о предполагаемом времени инфицирования ВГВ невозможно однозначно прогнозировать вероятность инфицирования как действующих, так и отставных военнослужащих тем или иным субгенотипом вируса, принимая во внимание эпидемиологические особенности географического региона проживания военнослужащего в момент обследования.

Кроме того, большинство военнослужащих в различные периоды профессиональной активности живут в специализированных военных лагерях, казармах и т.п., что может способствовать передаче ВГВ некоторыми общими путями, связанными, например, с использованием предметов личной гигиены [3]. То есть точных данных о времени и месте инфицирования ВГВ нет, и столь высокая частота встречаемости в группе ВГВ D1 может быть связана с инфицированием в регионах, для которых этот субгенотип характерен.

Следует отметить, что частота встречаемости генотипов ВГВ в СКФО практически не описана в литературе, однако анализ данных о ситуации на географически близлежащих территориях свидетельствует о распределении генотипов, схожем с выявленным нами в подгруппе пациентов из Че-

ченской Республики и Республики Дагестан. Так, в Азербайджане преобладающим генотипом ВГВ является D (93,2%), значительно менее распространены генотип A (5,8%) и коинфекция генотипами A и D (0,97%) [22].

Небольшая численность группы пациентов, проживающих в ЮФО, не позволила получить достоверные различия в сравнении с другими группами, однако полученные результаты (D1 — 66,7%, A2 — 33,3%) подтверждают вышеупомянутую тенденцию.

Среди пациентов, прибывших из других стран СНГ (преимущественно из Республики Таджикистан) преобладал субгенотип D1 (57,1%) по сравнению с равнозначными по численности субгенотипами D2, D3, A1 (14,3%), небольшой объем группы также не позволил получить достоверные различия при сравнении с другими группами. Представленные в литературе данные свидетельствуют о преобладании на территории Таджикистана ВГВ генотипа D (65,7%) по сравнению с A (34,2%) [23], отсутствие в представленном нами исследовании пациентов с ВГВ генотипа A из Республики Таджикистан связано, по всей видимости, с малым объемом этой подгруппы.

Некоторые полученные нами результаты филогенетического анализа мы считаем необходимым описать дополнительно.

Так, например, обращает на себя внимание случай полной нуклеотидной идентичности региона Pre-S1/Pre-S2/S у изолятов V41Sh и V50N, выделенных от пациентов из географически удаленных регионов: пациент V41Sh проживал в Санкт-Петербурге, а пациент V50N в Дагестане, но регулярно бывал в Санкт-Петербурге. Оба пациента по национальности татары, первичное выявление ВГВ и в том, и в другом случае произошло в 2015 г. В дальнейшем было выполнено секвенирование полных геномов ВГВ данных изолятов, при анализе которых выявлены три однонуклеотидных полиморфных варианта, по которым изоляты отличались друг от друга. Нуклеотидные последовательности полных геномов данных изолятов ВГВ депонированы в международную базу данных GenBank под номерами MK900678-MK900679. Высокое сходство нуклеотидных последовательностей позволяет предполагать единый источник инфицирования, однако для обнаружения пути инфицирования необходим более глубокий анализ анамнестических данных пациентов. На данный момент мы можем предполагать как половой путь передачи вируса, так и парентеральный — поскольку субгенотип D3, к которому принадлежат выявленные изоляты, ассоциирован с парентеральным инфицированием среди наркоманов [24].

Еще один заинтересовавший нас случай — высокое сходство изолята V23M с ранее описанны-

ми нами изолятами из Якутии [25], несмотря на проживание пациента в Санкт-Петербурге. При расследовании данного случая было обнаружено, что диагноз ХГВ установлен в 2014 г., больной проживал в Санкт-Петербурге менее 5 лет, родился и до переезда в Санкт-Петербург проживал в Сахалинской области. Таким образом, высокое сходство нуклеотидной последовательности данного образца с изолятами из Якутии позволило предположить, что заражение ВГВ в данном случае произошло до переезда больного в СЗФО.

В ходе исследований были выявлены два случая с нехарактерным для постсоветского пространства субгенотипом ВГВ.

Изолят V22M, полученный от пациента (по национальности даргинец), проживающего в городе Каспийск Республики Дагестан, при филогенетическом анализе был отнесен к субгенотипу D4, не встречающемуся на территории РФ. ВГВ субгенотипа D4 имеет наибольшую генетическую дистанцию от наиболее вероятного общего предка генотипа D, являясь наиболее древним из отделившихся субгенотипов — после его отделения произошло отделение субгенотипа D3, а позже — субгенотипов D1 и D2. Предположение о том, что «новые» субгенотипы циркулируют ближе к центру области современного распространения ВГВ генотипа D, а древние субгенотипы наиболее удалены от него, позволяет сделать вывод о первоначальном возникновении генотипа D в районах Ближнего Востока или Северо-Восточной Африки. Это объясняет преимущественную встречаемость субгенотипа D4 у доноров крови из Папуа — Новой Гвинеи, аборигенов Австралии, в этнической микронезийской общине Соломоновых островов, Сомали, а также на Карибских островах Гаити и Мартинике, в Бразилии в штате, жители которого в основном являются потомками европейских колонизаторов, африканских рабов и коренных американцев, где его распространение связывают с вывозом рабов из Африки в страны Карибского бассейна [26].

Выявление ВГВ субгенотипа D4 на территориях более близких к регионам происхождения вируса, очевидно, свидетельствует о случайном завозе. Так, сравнительно недавно были описаны случаи обнаружения ВГВ D4 в Беларуси [27]. Однако мнение о возможности возникновения вируса субгенотипа D4 в иных географических ареалах исключительно за счет случайных завозов было опровергнуто в 2014 г., когда в штате Трипура (Индия) у 19% больных ХГВ был описан кластер уникальных изолятов D4, отличающихся от африканских и австралийских вариантов и циркулирующих, по всей видимости, на ограниченной территории [28]. Там же показано, что уровень вирусной нагрузки у пациентов с ВГВ D4 был значительно ниже, чем у пациентов

с ВГВ субгенотипов D1 – D3. Таким образом, хотя наиболее вероятной причиной обнаружения изолята субгенотипа D4 в нашем исследовании является случайный завоз вируса, возможно также, что ВГВ D4 ранее не выявляли в отдаленных регионах РФ из-за низкой вирусной нагрузки и ограниченности коммерческих наборов по этому параметру.

В образце V42Y, полученном от пациента (по национальности эфиоп), приехавшего в Санкт-Петербург из Федеративной Демократической Республики Эфиопия (Восточная Африка), была выявлена ДНК ВГВ субгенотипов D1 и A1, последний из которых не характерен для РФ, но является доминирующим субгенотипом генотипа А в странах Африки. Общий предок современных субгенотипов А циркулировал в Западно-Центральной Африке около тысячи лет назад, в начале XIII в. генотип А разделился на две основные клады: одну, включающую все квази-субгенотипы Западной и Центральной Африки, и вторую, соответствующую субгенотипу A1, происходящему из Восточной Африки и дополнительно разделяющуюся на две «африканскую» и «космополитическую» субклады, из которых изоляты последней были экспортированы в Азию в XVII в. в результате арабской или португальской торговли, а также в Латинскую Америку в XVIII в. посредством трансатлантической работорговли [29]. В Республике Эфиопия, являющейся страной с высокой распространенностью гепатотропных вирусов, преобладает ВГВ субгенотипа A1 – 78% и встречается субгенотип D1 [30].

Заключение

Увеличение частоты встречаемости ВГВ субгенотипов D1 и D3 среди военнослужащих пациентов с ХГВ, проживающих в ЦФО и СЗФО РФ, по сравнению с ранее опубликованными данными, свидетельствует о смещении распределения геновариантов в регионе, произошедшем, вероятно, за счет завозов ВГВ соответствующих субгенотипов из других стран и в том числе стран Средней Азии. Выявленные среди пациентов с ХГВ два нехарактерных для РФ геноварианта ВГВ D4 и A1 представляют собой случайные завозы изолятов.

Систематическое изучение филогении изолятов ВГВ позволяет получить новую информацию об особенностях распространения субгенотипов ВГВ среди отдельных групп населения, в том числе военнослужащих.

Литература

- Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015. 386(10003). P:1546-1555. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol*. 2006. 45. P:529 – 538. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
- Alavian S.M. Military personals should be vaccinated against hepatitis B infection. *J. Arch Mil Med*. 2013. v.2(1):e16450.
- Губерницкая, С.В. Сексуальное поведение и распространенность возбудителей урогенитальных инфекций у военнослужащих / С.В. Губерницкая, О.С. Сахаров, И.Г. Мосягин // *Экология человека*. – 2011. – №11 – С. 25 – 28.
- Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol*. 2008;80:27 – 46.
- Lin C.-L. Kao J.-H. Hepatitis B Virus Genotypes and Variants. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2015. v. 5, № 5. P.a021436 – a021436.
- Norder H., Couroucé A.-M., Coursaget P., Echevarria J. M., Lee S.-D., Mushahwar I. K., Robertson B. H., Locarnini S., Magnus L. O. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004. V. 47, № 6. P.289 – 309.
- Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol*. 2009. 83(20). P. 10538-10547.
- Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., Le Gal F., Edouard A., Dény P., Césaire R., Gordien E. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol*. 2013. vol. 94 (Pt 10). P. 2318-2329.
- Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution*. 2016, vol. 33, №7. P. 1870-1874.
- Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. *Clin. Liver Dis*. 2012. V. 16, № 2. P.347 – 369.
- Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е. А. Елпаева [и др.] // *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии*. – 2009. – № 15 – С. 56 – 59.
- Баяндин, Р.Б. Генотипическое разнообразие изолятов и факторы риска инфекции вирусом гепатита В у отдельных групп населения Новосибирской области / Р.Б. Баяндин [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 39 – 44.
- Abe K., Hayakawa E., Sminov A.V., Rossina A.L., Ding X., Huy T.T., Sata T., Uchaikin V.F. Molecular epidemiology of hepatitis B, C, D and E viruses among children in Moscow, Russia. *Journal of Clinical Virology*. 2004. v.30, №1. P. 57-61.
- Flodgren E., Bengtsson S., Knutsson M., Strebkova E.A., Kidd A.H., Alexeyev O.A., Kidd-Ljunggren K. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J. Clin. Microbiol*. 2000. 38(9). P.3311-2316.
- Кочнева, Г.В. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов гепатитов А, В, С и Е в трех регионах Сибири / Г.В. Кочнева [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 26 – 31.
- Чуланов, В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва. – 2013. – 47 с.
- Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита В в Республике Саха (Якутия) / Ю.В. Лобзин, С.С. Слепцова, М.Н. Алексеева, А.Г. Рахманова // *Инфекционные болезни*. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 13 – 16.

19. Кузин, С.Н. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия) / С.Н. Кузин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2008. — Т. 42, № 5. — С. 10–15.

20. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., Schmidt J., Katargina O., Michailov M., Mukomolov S., Magnus L., Norder H. D2: major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. *Journal of General Virology*. 2008. V. 89. P. 1829-1839.

21. Заботина, Е.Е. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты гепатитов В и С (по материалам Владимирской области) : Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Е.Е. Заботина. — М., 2011. — 133 с.

22. Bokharaei-Salim F., Keyvani H., Monavari S.H., Esghaei M., Fakhim S., Pirkooch A., Ataei, Behnavi B. Distribution of hepatitis B virus genotypes in azerbaijani patients with chronic hepatitis B infection. *Hepat. Mon.* 2014. vol.14(12). P.e25105.

23. Азимова, С. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита HBV в зависимости от его генотипов / С. Азимова [и др.] // Доклады Академии Наук Республики Таджикистан. — 2011. — Т. 54, № 5. — С. 414–418.

24. Maddalena D. C., Giambelli C., Tanzi E., Colzani D., Schiavini M., Milazzo L., Bernini F., Ebranati E., Cargnel A., Bruno R., Galli M., Zehender G. High level of genetic heterogeneity in S and P genes of genotype D hepatitis B virus. *Virology*. 2007. 365. P.113-124.

25. Семенов, А.В. К вопросу о молекулярной эпидемиологии гепатита В в Республике Саха (Якутия) / А.В. Семенов [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 57–65.

26. Andernach I.E., Nolte C., Pape J.W., Muller C.P. Slave Trade and Hepatitis B Virus Genotypes and Subgenotypes in Haiti and Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009. vol.15. P. 1222–1228.

27. Гасич, Е.А. Генотипы вируса гепатита В, циркулирующие в республике Беларусь / Е.А. Гасич [и др.] // Здравоохранение (Минск). — 2012. — № 11. — С. 48–55.

28. Banerjee P., Mondal R. K., Nandi M., Ghosh S., Khatun M., Chakraborty N., Bhattacharya S., RoyChoudhury A., Banerjee S., Santra A., Sil S., Chowdhury A., Bhaumik P., Datta S. A. Rare HBV Subgenotype D4 with Unique Genomic Signatures Identified in North-Eastern India — An Emerging Clinical Challenge? *PLoS One*. 2014. vol.9(10). P. e109425.

29. Kramvis A., Paraskevis D. Subgenotype A1 of HBV-tracing human migrations in and out of Africa. *Antivir Ther.* 2013. vol.18(3 Pt B). P.513-521.

30. Hundie G.B., Raj V.S., Michael D.G., Pas S.D., Osterhaus A.D., Koopmans M.P., Smits S.L., Haagmans B.L. Molecular epidemiology and genetic diversity of hepatitis B virus in Ethiopia. *J. Med Virol.* 2016. vol.88(6). P.1035-1043.

References

1. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015. 386(10003). P:1546-1555. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

2. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006. 45. P:529–538. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.

3. Alavian S.M. Military personals should be vaccinated against hepatitis B infection. *J. Arch Mil Med.* 2013. v.2(1):e16450.

4. Gubernitskaya, S.V. Sexual behavior and prevalence of urogenital pathogens infections in military personnel / S.V. Gubernitskaya, O.S. Saharov, I.G. Mosyagin // *Ekologiya che-loveka*. — 2011. — №11 — С. 25-28 (in Russian).

5. Kramvis A., Arakawa K., Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2008;80:27–46.

6. Lin C.-L. Kao J.-H. Hepatitis B Virus Genotypes and Variants. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. v. 5, № 5. P.a021436–a021436.

7. Norder H., Couroucé A.-M., Coursaget P., Echevarria J. M., Lee S.-D., Mushahwar I. K., Robertson B. H., Locarnini S., Magnus L. O. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004. V. 47, № 6. P.289–309.

8. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol.* 2009. 83(20). P. 10538-10547.

9. Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., Le Gal F., Edouard A., Dény P., Césaire R., Gordien E. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol.* 2013. vol. 94 (Pt 10). P. 2318-2329.

10. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution*. 2016, vol. 33, №7. P. 1870-1874.

11. Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. *Clin. Liver Dis.* 2012. V. 16, № 2. P.347–369.

12. Elpayeva, E.A. Genotipicheskaya kharakteristika virusa gepatita V u khronicheskii infitsirovannykh bolnykh / E. A. Elpayeva, E. A. Poretskova, A. Yu. Kovelonov, I. S. Alikyan, R. B. Galbraykh, M. P. Grudin, E. V. Esaulenko // *Dalnevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. — 2009. — № 15 — С. 56–59 (in Russian).

13. Bayandin, R.B. Genotipicheskoye raznoobrazie izolyatov i faktory riska infektsii virusom gepatita V u otdelnykh grupp naseleniya Novosibirskoy oblasti / R.B. Bayandin, A.V. Shustov, G.V. Kochneva, G.F. Sivolobova, A.A. Grazhdantseva, L.A. Akinfeyeva, I.G. Rakova, M.V. Aleshina, V.N. Bukin, V.G. Orlovskiy, V.S. Bespalov, S.V. Netesov // *Infektsionnyye bolezni*. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 39-44 (in Russian).

14. Abe K., Hayakawa E., Sminov A.V., Rossina A.L., Ding X., Huy T.T., Sata T., Uchaikin V.F. Molecular epidemiology of hepatitis B, C, D and E viruses among children in Moscow, Russia. *Journal of Clinical Virology*. 2004. v.30, №1. P. 57-61.

15. Flodgren E., Bengtsson S., Knutsson M., Strebkova E.A., Kidd A.H., Alexeyev O.A., Kidd-Ljunggren K. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000. 38(9). P.3311-2316.

16. Kochneva, G.V. Etiologiya ostrykh gepatitov i genotipicheskoye raznoobrazie virusov gepatitov A. V. S i E v trekh regionakh Sibiri / G.V. Kochneva, A.A. Grazhdantseva, G.F. Sivolobova, A.V. Shustov, I.V. Gavrilova, E.V. Chub, R.B. Bayandin, V.A. Ternovoy, E.V. Chausov, L.A. Akinfeyeva, V.M. Granitov, E.G. Sakharova, L.I. Gubanova, V.G. Orlovskiy, S.V. Netesov // *Infektsionnyye bolezni*. — 2005. — т. 3, № 1. — С. 26-31 (in Russian).

17. Chulanov, V.P. Epidemiologicheskoye i klinicheskoye znachenie geneticheskoy geterogenosti virusov gepatita A i B. Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. — Moskva. — 2013. — 47 с (in Russian).

18. Lobzin, Yu.V. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika gepatita V v Respublike Sakha (Yakutiya) / Yu.V. Lobzin, S.S. Sleptsova, M.N. Alekseyeva, A.G. Rakhmanova // *Infektsionnyye bolezni*. — 2004. — Т. 2. — № 2. — С. 13-16 (in Russian).

19. Kuzin, S.N. Geneticheskoye raznoobrazie virusa gepatita V na territorii Respubliki Sakha (Yakutiya) / S.N. Kuzin, N.N. Zabelin, E.I. Samokhvalov, S.I. Semenov, N.N. Pavlov, M.V. Terekhova, I.K. Zveryayeva, L.E. Kuzina, A.A. Kozhevnikov // Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. — 2008. — Т. 42. — № 5. — С. 10-15 (in Russian).
20. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., Schmidt J., Katargina O., Michailov M., Mukomolov S., Magnius L., Norder H. D2: major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. Journal of General Virology. 2008. V. 89. P. 1829-1839.
21. Zabolina, E.E. Epidemiologicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye aspekty gepatitov B i C (po materialam Vladimirovskoy oblasti). Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. — Moskva. — 2011. — 133 c (in Russian).
22. Bokharaei-Salim F., Keyvani H., Monavari S.H., Esghaei M., Fakhim S., Pirkooch A., Ataie, Behnavi B. Distribution of hepatitis B virus genotypes in azerbaijani patients with chronic hepatitis B infection. Hepat. Mon. 2014. vol.14(12). P.e25105.
23. Azimova, S. Osobenosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita HBV v zavisimosti ot ego genotipov / S. Azimova, A. Dustov, M. Dzhamilov, B. Kurbonov, S. Umarov // Doklady Akademii Nauk Respubliki Tadzhikistan. — 2011. — т. 54, №5. — С.414-418 (in Russian).
24. Maddalena D. C., Giambelli C., Tanzi E., Colzani D., Schiavini M., Milazzo L., Bernini F., Ebranati E., Cargnel A., Bruno R., Galli M., Zehender G. High level of genetic heterogeneity in S and P genes of genotype D hepatitis B virus. Virology. 2007. 365. P.113-124.
25. Semenov, A.V. K voprosu o molekulyarnoy epidemiologii gepatita B v Respublike Sakha (Yakutiya) / A.V. Semenov, Yu.V. Ostankova, V.V. Gerasimova, M.A. Bichurina, S.L. Mukomolov, A.V. Kozlov, A.A. Totolyan // Zhurnal infektologii. — 2016. — т.8(1). — С.57-65 (in Russian).
26. Adernach I.E., Nolte C., Pape J.W., Muller C.P. Slave Trade and Hepatitis B Virus Genotypes and Subgenotypes in Haiti and Africa. Emerg Infect Dis. 2009. vol.15. P. 1222 — 1228.
27. Gasich, E.L. Genotipy virusa gepatita B, tsirkuliruyushchiye v respublike Belarus / E.L. Gasich, V.F. Eremin, N.D. Kolomiyets, S.V. Sosinovich, E.G. Fisenko, V.V. Pashkovich, V.L. Zuyeva, T.A. Rogacheva, M.G. Tulinova // Zdravookhraneniye (Minsk). — 2012. — № 11. — С. 48-55 (in Russian).
28. Banerjee P., Mondal R. K., Nandi M., Ghosh S., Khatun M., Chakraborty N., Bhattacharya S., RoyChoudhury A., Banerjee S., Santra A., Sil S., Chowdhury A., Bhaumik P., Datta S. A. Rare HBV Subgenotype D4 with Unique Genomic Signatures Identified in North-Eastern India — An Emerging Clinical Challenge? PLoS One. 2014. vol.9(10). P. e109425.
29. Kramvis A., Paraskevis D. Subgenotype A1 of HBV-tracing human migrations in and out of Africa. Antivir Ther. 2013. vol.18(3 Pt B). P.513-521.
30. Hundie G.B., Raj V.S., Michael D.G., Pas S.D., Osterhaus A.D., Koopmans M.P., Smits S.L., Haagmans B.L. Molecular epidemiology and genetic diversity of hepatitis B virus in Ethiopia. J. Med Virol. 2016. vol.88(6). P.1035-1043.

Авторский коллектив:

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, +7-921-353-81-73, e-mail: shenna1@yandex.ru

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, заместитель директора по инновационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(812) 233-34-83, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;

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

Габдрахманов Ильнур Агисович — начальник научно-исследовательской лаборатории НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.ru

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

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

Тотолан Арег Артемович — заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812) 232-00-66, e-mail: totolian@pasteurorg.ru

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ С СИНДРОМОМ ГЕМОКОЛИТА У ДЕТЕЙ

О.И. Климова¹, Н.В. Гончар^{1,2}, Л.А. Алексеева¹, Ю.В. Лобзин^{1,2,3}

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

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

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

Clinical and laboratory features of acute intestinal infections with hemocolitis syndrome in children

O.I. Klimova¹, N.V. Gonchar^{1,2}, L.A. Alekseeva¹, Yu.V. Lobzin^{1,2,3}

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

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

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

Резюме

Острые кишечные инфекции (ОКИ) с синдромом гемоколиты представляют группу тяжелых заболеваний у детей, что определяет актуальность изучения особенностей их этиопатогенеза.

Цель — изучение клинико-лабораторных особенностей ОКИ с синдромом гемоколиты в зависимости от этиологии и наличия осложнений.

Материалы и методы. Наблюдали 77 больных ОКИ в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Этиологический диагноз верифицировали по данным бактериологического и ПЦР исследований кала с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», серологических методов. У всех пациентов наблюдали синдром гемоколиты. Дети с ОКИ уточненной этиологии образовали группу 1 (n=59), с ОКИ неуточненной этиологии — группу 2 (n=18). Выявляли неспецифические осложнения ОКИ: респираторную (РИ) и мочевую инфекцию (МИ). Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка, тяжесть обезвоживания — по клинической шкале ВОЗ. Для оценки данных исследования использовали U-критерий Манна — Уитни и коэффициенты корреляции Пирсона.

Результаты. Отмечена разница в возрасте детей группы 1 ($3,9 \pm 0,6$ года) и группы 2 ($2,2 \pm 0,6$ года; $p=0,03$) и частоте осложнений: РИ диагностирована в группе 1 у 54,5 % детей, в группе 2 у 83,3 % ($p=0,001$); МИ — у 45,5 % и 16,7 % соответственно ($p=0,03$). При осложненном течении ОКИ макроскопические признаки гемоколиты и воспалительные изменения гемограммы с включением тромбоцитарного звена системы гемостаза в группе 1 наблюдали достоверно чаще, чем в группе 2. При неосложненном течении ОКИ у детей группы 1 отмечалась достоверная корреляция признаков воспаления с обезвоживанием и более высокая тяжесть заболевания по индексу Кларка, чем при осложненном течении.

Заключение. Возраст детей с ОКИ уточненной этиологии составил $3,9 \pm 0,6$ года, с ОКИ неуточненной этиологии — $2,2 \pm 0,6$ года ($p=0,03$). ОКИ уточненной этиологии протекали более тяжело, чем ОКИ неуточненной этиологии. Осложненное течение ОКИ с синдромом гемоколиты отличалось выраженностью признаков местного и системного воспалительного ответа.

Abstract

The acute intestinal infections (AII) with a haemocolitis syndrome represent group of a serious illness at children that defines relevance of studying of their etiology and pathogenesis.

The purpose of the work is to study the clinical and laboratory features of AII with hemocolitis syndrome depending on the etiology and complications.

Materials and methods. Observed 77 patients of AII aged from 3 months up to 16 years. The etiological diagnosis verified using bacteriological and PCR studies of feces with AmpliSens® OKA screen-FL reagents and serological methods. Hemocolitis syndrome was observed in all patients. Patients with AII of a clarified etiology formed group 1 (n = 59), with AII of unclarified etiology — group 2 (n = 18). Intercurrent diseases were detected as non-specific complications of acute intestinal infections: respiratory (RI) and urinary infections (UI). AII severity was determined by the Clarke-index, the severity of dehydration — according to the WHO clinical scale. To evaluate the data of a research, the Mann-Whitney U-test and Pearson correlation coefficients were used.

Results. There was a difference in the age of children in group 1 (3.9 ± 4.2 g) and group 2 (2.2 ± 2.6 g; $p = 0.03$) and in the frequency of complications: RI is diagnosed in group 1 for 54.5 % of children, in group 2 for 83.3 % ($p=0.001$); UI — at 45.5 % and 16.7 % respectively ($p=0.03$). In complicated course of AII, macroscopic signs of hemocolitis and inflammatory changes in the hemogram with the inclusion of platelet hemostasis in group 1 observed significantly more often than in group 2. In children of group 1, with uncomplicated acute intestinal infections, there was a significant correlation of signs of inflammation with dehydration and a higher severity of the disease according to the Clarke-index than with a complicated course.

Conclusion. The age of children with AII of a clarified etiology was 3.9 ± 0.6 years, with AII of an unclarified etiology — 2.2 ± 0.6 years. AII of a clarified etiology preceded more hard, than AII of unclarified etiology. Complicated course of AII with hemocolitis syndrome characterized by expressiveness of signs of the local and system inflammatory answer.

Ключевые слова: *гети, кишечные инфекции, синдром гемоколита, этиология, патогенез, тяжесть заболевания, тяжесть обезвоживания, осложнения.*

Введение

Повседневная практика педиатров показывает, что инфекционная причина острой диареи у детей доминирует над другими [1]. Однако далеко не во всех случаях удается установить этиологию инфекционной диареи [2]. И хотя считается, что недостаточная частота этиологической диагностики острых кишечных инфекций (ОКИ) связана с техническими проблемами, текущий прогресс лабораторных методов, включая методы молекулярной микробиологии, расширяет и меняет наши представления о возбудителях диарей [3, 4]. В то же время понятно, что некоторая часть нерасшифрованных ОКИ может иметь неинфекционный генез, обусловленный, в частности, проявлениями гастроинтестинальной пищевой аллергии, первичного и вторичного ацетонемического синдрома, манифестацией воспалительных заболеваний кишечника и другими причинами [5]. Следует также принимать во внимание, что критерии инфекционной диареи не требуют обязательной верификации этиологии, а учитывают прежде всего клинические признаки острого диарейного синдрома длительностью до 14 дней и наличие одного или нескольких следующих симптомов (боли в животе, тошнота, рвота, тенезмы) в сочетании с интоксикацией и/или эпидемиологическими данными [1, 6].

Актуальность изучения клинико-лабораторных особенностей ОКИ, протекающих с геморрагическими проявлениями в стуле, часто называемыми синдромом геморрагического колита (или гемоколита), обусловлена тем, что они представляют группу относительно тяжелых инфекций, доля которой в структуре диарейных заболеваний у детей в мире достигает 8% [7]. Верификация этиологии ОКИ с синдромом гемоколита обязательна, поскольку лежит в основе назначения пациентам рационального лечения, способного предотвратить тяжелые специфические осложнения: развитие гемолитико-уремического синдрома, перфорации кишечника и перитонита, токсической дилатации кишечника, кишечных кровотечений, инфекционно-токсического шока [1, 8]. Но реальное существование инфекционных гемоколитов неуточненной этиологии вызывает интерес к особенностям их течения и клинико-лабораторных проявлений [5, 9]. Кроме того, не исключено, что так называемые неспецифические осложнения у детей с ОКИ, протекающие с геморрагическими кишечными проявлениями в виде сопутствующих интеркуррентных заболеваний, могут изменить

Key words: *children, intestinal infections, hemocolitis syndrome, etiology, pathogenesis, severity of disease, severity of dehydration, complications.*

выраженность проявлений системного и местного воспаления, но это требует подтверждения.

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных особенностей ОКИ с синдромом гемоколита уточненной и неуточненной этиологии в зависимости от наличия сопутствующих интеркуррентных заболеваний у детей.

Материалы и методы

В период 2017–2018 гг. в отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней наблюдали 77 детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, проходивших обследование и лечение по поводу ОКИ с синдромом гемоколита. Среди наблюдаемых пациентов мальчиков было 37 (48,1%), девочек — 40 (51,9%), средний возраст детей ($M \pm$) составил $3,6 \pm 3,9$ лет. Диагноз ОКИ устанавливали на основании данных эпиданамнеза, клинических признаков общинфекционного синдрома (лихорадка, симптомы интоксикации), синдрома поражения желудочно-кишечного тракта (абдоминальные боли, рвота, тошнота, диарея), синдрома дегидратации, — с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) оказания медицинской помощи больным данной патологией. У всех пациентов наблюдали синдром гемоколита, определяемый визуально (макроскопически) при осмотре стула и/или микроскопически по характерным изменениям копрограммы с наличием лейкоцитов, эритроцитов, большого количества слизи. Этиологический диагноз ОКИ устанавливали на основании результатов бактериологического и ПЦР исследований кала с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», а также серологических методов.

Пациенты с ОКИ уточненной этиологии образовали группу 1 ($n = 59$; 76,6%), пациенты с ОКИ неуточненной этиологии образовали группу 2 ($n = 18$; 23,4%). Всем пациентам проводили стандартное обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, биохимическое исследование крови с определением уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, амилазы, глюкозы, основных электролитов; ЭКГ; УЗИ органов брюшной полости. Дополнительные лабораторные, инструментальные исследования и консультации больных врачами-специалистами выполняли по медицинским показаниям.

Выявляли и оценивали выраженность клинико-лабораторных признаков синдромов интоксикации, обезвоживания, местного и системного вос-

палительного ответа. Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка [10], тяжесть обезвоживания — по клинической шкале (Clinical Dehydration Scale — CDS), рекомендованной ВОЗ [11]. Изучали особенности течения заболевания, обращая внимание на развитие неспецифических осложнений в виде сопутствующих интеркуррентных заболеваний [12], и выделяли подгруппы пациентов с неосложненными и осложненными ОКИ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Anaconda 5.3. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описаны средними значениями (M) и средними квадратичными отклонениями (σ). Для оценки различия изучаемых данных в группах и подгруппах использовали U -критерий Манна — Уитни. Для измерения степени связи между количественными переменными вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона. Различия и корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ возрастной структуры больных выявил преобладание детей раннего возраста — 37 (48,0%), далее по убыванию следовали дети дошкольного возраста — 17 (22,1%), грудного возраста — 12 (15,6%) и школьного возраста — 11 (14,3%).

Этиологическая структура ОКИ у 48 пациентов (62,3%) была представлена бактериальными возбудителями, у 11 (14,3%) — вирусно-бактериальными. В структуре бактериальных гемоколитов преобладали моноинфекции ($n = 44$; 57,1%), из них сальмонеллез диагностирован у 20 (45,5%) детей, кампилобактериоз — у 13 (29,5%), эшерихиоз — у 3 (6,8%), шигеллез — у 2 (4,5%). Два и более бактериальных агентов (микст-бактериальные ОКИ) выявлены у 4 (9,1%) больных. ОКИ, вызванные условно-патогенными бактериями, диагностированы у 8 (10,4%) пациентов. Вирусно-бактериальные ОКИ у 6 из 11 (54,5%) детей были представлены сочетанием сальмонеллеза с кишечными вирусами (рота-, норо-, аденовирусами), а также одинаково часто — сочетанием кампилобактериоза и эшерихиоза с кишечными вирусами (по $n = 2$; 18,2% соответственно). Результаты анализа возрастной и этиологической структуры ОКИ с синдромом гемоколита у наблюдаемых детей частично не совпадали с данными других авторов, в исследованиях которых детей грудного возраста было в 2 раза больше [10, 13], в этиологическую структуру расшифрованных ОКИ входили простейшие — амеба дизентерийная (4%) и ротавирус (6%) [10], что, по-видимому, связано с региональными особенностями и с диагностическими подходами.

Неосложненное течение ОКИ имело место у 60 (77,9%) детей, осложненное — у 17 (22,1%). В

группе 1 неосложненное течение заболевания наблюдали у 48 (81,4%) детей, осложненное — у 11 (18,6%), в группе 2 неосложненное течение заболевания наблюдали реже — у 12 (66,7%) детей ($p < 0,01$), а осложненное чаще — у 6 (33,3%) детей ($p < 0,01$). Изучение характера неспецифических осложнений ОКИ у наблюдаемых пациентов обнаружило, что в группе 1 у 5 из 11 детей (45,5%) была диагностирована мочевиная инфекция (МИ), а у 6 (54,5%) — респираторная инфекция (РИ), в то же время в группе 2 у 1 из 6 пациентов (16,7%) была диагностирована МИ ($p = 0,03$), а у 5 (83,3%) — РИ ($p = 0,001$). Иначе говоря, МИ как осложнение бактериальной этиологии у детей группы 1 отмечали достоверно чаще, чем у детей группы 2; и наоборот, осложнения вирусной этиологии, которая обычно более типична для РИ, отмечали достоверно реже.

Особенности клинических проявлений заболевания (гастроэнтероколит, энтероколит) в группах 1 и 2 в зависимости от этиологии ОКИ и наличия осложнений значимо не отличались, при этом частота энтероколита была выше в 2–3 раза.

Частота и длительность лечения больных антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе в группе 1 (30,5%; $1,3 \pm 2,6$ дней) и группе 2 (33,3%; $1,9 \pm 3,7$ дней) достоверно не отличались.

Сравнение частоты клинико-лабораторных признаков синдромов интоксикации, обезвоживания, местного и системного воспалительного ответа у детей группы 1 и группы 2 показало следующее. В группе 2 дети были младше ($2,2 \pm 2,6$ года), чем в группе 1 ($3,9 \pm 4,2$ года; $p = 0,03$), что предполагало наличие у них относительной иммунологической недостаточности. Тяжесть ОКИ по индексу Кларка ($10,4 \pm 3,3$ и $10,2 \pm 3,8$ баллов), тяжесть обезвоживания по шкале CDS ($3,0 \pm 1,6$ и $2,7 \pm 1,9$ баллов) в группах достоверно не отличались. При этом в группе 2 отмечено достоверно более частое повышение уровня креатинина в сыворотке крови, чем в группе 1 (61,1% и 35,6% соответственно; $p = 0,03$), что свидетельствовало о нарушении фильтрационной функции почек. Кроме того, в группе 2 достоверно чаще, чем в группе 1, выявляли изменения показателей гемограммы в виде снижения уровня гемоглобина относительно возрастной нормы (22,2% против 6,8%; $p = 0,03$), повышения относительного количества сегментоядерных нейтрофилов (33,3% против 18,6%; $p = 0,02$), повышения абсолютного количества моноцитов (66,6% против 40,6%; $p = 0,02$), повышением количества тромбоцитов (44,4% против 16,9%; $p = 0,01$), что указывало на более значительную выраженность воспалительного процесса с включением тромбоцитарного звена системы гемостаза реактивного характера и совпадало с данными других авторов [14].

Далее был проведен анализ клинико-лабораторных признаков неосложненного и осложнен-

ного (присоединением интеркуррентных заболеваний) течения ОКИ у детей группы 1 и группы 2.

Оказалось, что в группе 1 при неосложненном течении ОКИ отмечалась достоверно более высокая тяжесть заболевания по индексу Кларка, чем при осложненном ($10,7 \pm 3,2$ и $8,7 \pm 3,0$ баллов соответственно; $p = 0,04$), что сопровождалось достоверно более высокой частотой лихорадки ($83,3\%$ и $54,6\%$; $p = 0,02$) и более высокой частотой длительной (не менее 5 суток) лихорадки ($12,5\%$ и $9,1\%$; $p = 0,02$), более высокими значениями максимального количества дефекаций в сутки в остром периоде заболевания ($8,2 \pm 5,13$ и $4,6 \pm 2,5$; $p = 0,01$), хотя на догоспитальном этапе эти дети получали антибактериальные препараты достоверно чаще ($35,4\%$ и $9,1\%$; $p = 0,02$). Полученные данные позволяют предполагать более выраженные токсигенные свойства возбудителей при неосложненном течении ОКИ, чем при осложненном, что требует дальнейшего изучения.

В то же время при осложненном течении ОКИ у детей группы 1 достоверно чаще, чем при неосложненном, отмечалось повышение абсолютного количества палочкоядерных ($72,7\%$ против $41,7\%$; $p = 0,03$) и сегментоядерных ($45,5\%$ против $6,3\%$; $p = 0,0001$) нейтрофилов, абсолютного количества моноцитов ($63,6\%$ против $35,4\%$; $p = 0,04$), а также повышение количества тромбоцитов в гемограмме ($36,4\%$ против $12,5\%$; $p = 0,03$), что указывало на более высокую выраженность воспалительного процесса и активацию тромбоцитарного звена системы гемостаза. Стоит учесть, что при неосложненном и осложненном течении ОКИ в этой группе пациентов тяжесть обезвоживания достоверно не отличались ($3,1 \pm 1,5$ баллов и $2,4 \pm 1,9$ баллов соответственно; $p = 0,14$), поэтому более значимое повышение количества тромбоцитов в гемограмме при осложненном течении ОКИ могло быть следствием не только сгущения крови.

В группе 2 при неосложненном и осложненном течении ОКИ тяжесть заболевания по индексу Кларка ($10,3 \pm 4,3$ и $9,8 \pm 2,8$ баллов; $p = 0,4$), тяжесть

обезвоживания по шкале CDS ($2,9 \pm 1,6$ и $2,2 \pm 2,4$ баллов; $0,25$) достоверно не отличались. Но неосложненное течение по сравнению с осложненным характеризовалось достоверно более выраженной диареей в остром периоде заболевания ($7,33 \pm 3,39$ против $2,83 \pm 1,47$; $p = 0,002$), более частым обнаружением макроскопических признаков гемоколита (100% против 50% ; $p = 0,006$), более высокой частотой повышения уровня креатинина в сыворотке крови (75% против $33,3\%$; $p = 0,05$), что косвенно свидетельствовало о более выраженном местном воспалительном процессе с геморрагическими проявлениями на фоне нарушения фильтрационной функции почек.

Обращало на себя внимание, что, в отличие от воспалительных изменений гемограммы при осложненном течении заболевания у детей группы 1, в группе 2 наблюдалась обратная картина — при осложненном течении заболевания достоверно реже, чем при неосложненном, имело место повышение относительного ($16,7\%$ против 75% ; $p = 0,01$) и абсолютного количества (0% против 50% ; $p = 0,03$) палочкоядерных нейтрофилов, абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов ($1,7\%$ против 25% ; $p = 0,0001$), а также повышение количества тромбоцитов ($16,7\%$ против $58,3\%$; $p = 0,05$). Надо заметить, что при осложненном течении ОКИ в группе 2 в $83,3\%$ случаев отмечали ОРИ (чаще обусловленные вирусной этиологией), тогда как в группе 1 ОРИ были диагностированы достоверно реже (в $54,5\%$), что могло отразиться на особенностях гемограммы. Выявленные отличия в клинической картине неосложненного и осложненного течения ОКИ неуточненной этиологии предположительно могут быть объяснены наличием разных ассоциаций недиагностированных вирусов и условно-патогенных бактериальных возбудителей [7, 8].

На рисунке 1 представлены результаты сравнительного анализа частоты клинических признаков, на рисунке 2 — анализа частоты лабораторных признаков неосложненного (А) и осложненного (Б) течения ОКИ у детей в группах 1 и 2.

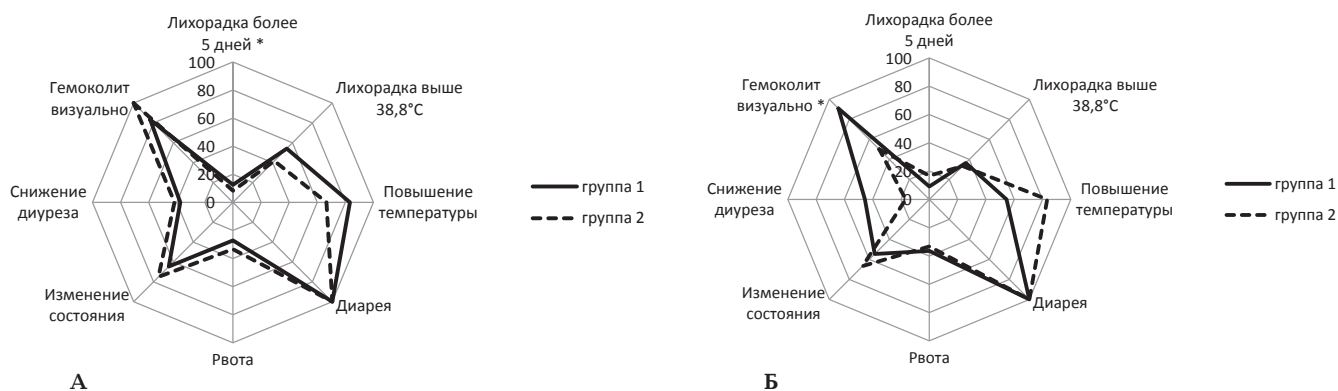


Рис. 1. Особенности и частота клинических признаков неосложненного (А) и осложненного (Б) течения ОКИ с синдромом гемоколита у детей группы 1 и группы 2 (в %): группа 1 — ОКИ уточненной этиологии ($n = 48$), группа 2 — ОКИ неуточненной этиологии ($n = 12$); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

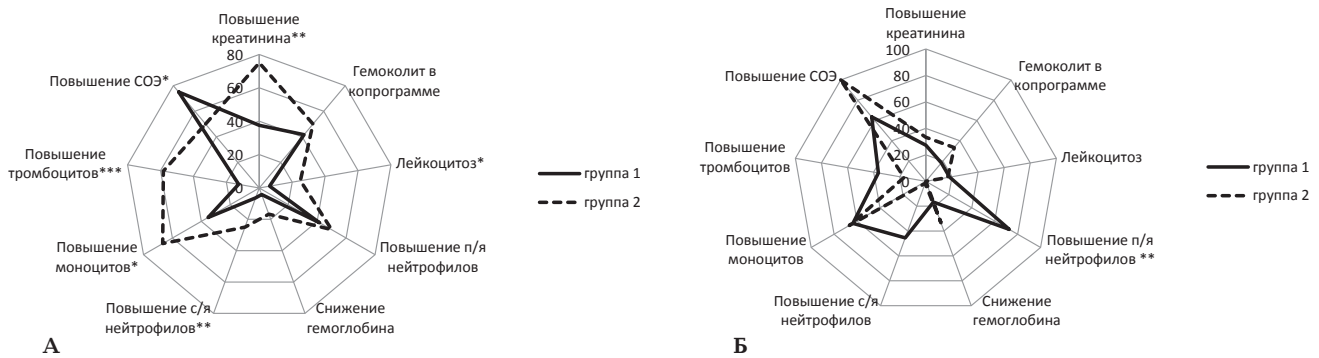


Рис. 2. Особенности и частота лабораторных признаков неосложненного (А) и осложненного (Б) течения ОКИ с синдромом гемоколита у детей группы 1 и группы 2 (в %): группа 1 — ОКИ уточненной этиологии (n = 48), группа 2 — ОКИ неуточненной этиологии (n = 12); *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Клинические проявления при неосложненном течении ОКИ в группах пациентов во многом совпадали, только лихорадка длительностью более 5 дней отмечалась в группе 1 достоверно чаще, чем в группе 2 (12,5% и 8,3% соответственно; $p=0,03$), что отражало связь с выраженностью системного воспалительного ответа. При осложненном течении ОКИ частота изучаемых клинических признаков в группах отличалась больше, чем при неосложненных формах. Установлена достоверно более высокая частота визуальных признаков гемоколита при осложненном течении ОКИ у детей группы 1 (90,9% против 50% в группе 2; $p=0,04$), что свидетельствовало о несколько более выраженном местном воспалительном процессе в кишечнике на фоне интеркуррентных заболеваний.

Лабораторные показатели при неосложненном течении ОКИ в группах по многим позициям отличались. Так, признаки воспаления и обезвоживания достоверно чаще наблюдались у детей группы 2: повышение относительного (25% против 16,7% в группе 1; $p=0,03$) и абсолютного количества (25% против 6,3%; $p=0,002$) сегментоядерных нейтрофилов в гемограмме, повышение абсолютного количества моноцитов (66,7% против 35,4%; $p=0,02$), повышение количества тромбоцитов (58,3% против 12,5%; $p=0,0003$), повышение креатинина в сыворотке крови (75% против 37,5%; $p=0,01$). Полученные данные позволяют думать, что расшифровка этиологии ОКИ с синдромом гемоколита у детей группы 2 может быть направлена, во-первых, на выявление бактериальных возбудителей, поскольку выраженность лабораторных признаков воспаления с включением тромбоцитарного звена системы гемостаза в этой группе значительна, что совпадает с наблюдениями других авторов при бактериальных инфекциях [14]; во-вторых, на поиски особых генотипов вирусных возбудителей диарей, способных вызывать геморрагический энтероколит [8], или (что не исключает)

определенных ассоциаций кишечных вирусов с условно-патогенными возбудителями [9].

При осложненном течении ОКИ (n=12) выраженность воспалительного процесса в группе 1 была выше, чем в группе 2, что характеризовалось высокой частотой повышения абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме (72,7%) с отсутствием такового в группе 2 ($p=0,003$) и объяснялось достоверно более высокой частотой осложнений бактериальной природы в виде ИМВП.

Сравнение выявленных значимых корреляций клинко-лабораторных показателей у пациентов с несложненным течением ОКИ в группах пациентов представлено на рисунке 3. В группе 1 (рис. 3А) установлена достоверная связь признаков воспаления с обезвоживанием (количество палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме с тяжестью обезвоживания по CDS) и с нарушением тромбоцитарного звена гемостаза (количество лейкоцитов с количеством тромбоцитов в гемограмме); связь признаков нарушения функции почек с обезвоживанием (уровень креатинина с гематокритом; уровень креатинина с гемоглобином).

В группе 2 (рис. 3Б) выявленные значимые корреляции свидетельствовали о связи активности воспаления с тяжестью ОКИ (количество палочкоядерных нейтрофилов с тяжестью ОКИ по индексу Кларка), с обезвоживанием (количество палочкоядерных нейтрофилов с тяжестью обезвоживания по CDS); о связи активации тромбоцитарного звена гемостаза с длительностью догоспитального этапа болезни и с длительностью лечения пациентов антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе. При этом длительность лечения больных ОКИ антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе не влияла на повышение уровня креатинина в сыворотке крови ($r = -0,61$). Установлена связь частоты нарушений функции почек с частотой развития реактивных поражений печени у больных данной группы (уровень АЛТ с уровнем мочевины),



Рис. 3. Сравнение выявленных достоверных корреляций при неосложненном течении ОКИ с синдромом гемоколита у детей группы 1 (А) и группы 2 (Б): группа 1 — ОКИ уточненной этиологии (n = 48), группа 2 — ОКИ неуточненной этиологии (n = 12); коэффициенты корреляции Пирсона (r) умеренной (от 0,3 до 0,5), заметной (от 0,5 до 0,7) и высокой (от 0,7 до 0,9) теснотой связи между показателями; уровень значимости корреляций: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

что, с одной стороны, косвенно свидетельствует о тяжести интоксикации, а с другой — о повышении риска развития внекишечных проявлений ОКИ [15].

Заключение

Результаты изучения клинико-лабораторных особенностей ОКИ с синдромом гемоколита у детей показали, что в возрастной структуре доминировали дети раннего (48%) и дошкольного (22,2%) возраста, в этиологической структуре преобладали бактериальные возбудители (62,3%), чаще представленные моноинфекциями (57,1%) и наиболее часто — сальмонеллезом (45,5%) и кампилобактериозом (29,5%). ОКИ неуточненной этиологии диагностированы у 23,4% пациентов. Осложненное течение ОКИ в виде интеркуррентных заболеваний наблюдали у 22,1% детей.

Отмечено, что дети с ОКИ неуточненной этиологии были младше, чем дети с ОКИ уточненной этиологии ($2,2 \pm 2,6$ года и $3,9 \pm 4,2$ года соответственно; $p = 0,03$). На этом фоне у детей с ОКИ неуточненной этиологии значимо чаще выявлялись признаки выраженного воспалительного процесса, включения тромбоцитарного звена системы гемостаза и нарушения фильтрационной функции почек, что косвенно подтверждает возможность инфекционного гемоколита, обусловленного малоизвестными и поэтому недоисследованными возбудителями, возможно, «редкими» генотипами кишечных вирусов [7] или сочетанием ротавирусов с антибиотико-ассоциированной диареей [8], в происхождении которой роль клостридиальной инфекции не обязательна, а в качестве ключевого этиологического фактора выступают условно-патогенные бактерии [8].

При осложненном течении ОКИ макроскопические признаки гемоколита и воспалительные изменения гемограммы с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза в группе 1 наблюдали достоверно чаще, чем в группе 2. Полученные данные

могут стать отправной точкой для дальнейших исследований по изучению влияния интеркуррентных инфекций на особенности течения ОКИ с синдромом гемоколита различной этиологии у детей.

При неосложненном интеркуррентными заболеваниями течении ОКИ уточненной этиологии выявлена достоверно более высокая их тяжесть по индексу Кларка, чем при осложненном, что наводит на мысль о возможной разнице способности возбудителей к токсинообразованию.

Анализ характера и значимости корреляции клинико-лабораторных признаков ОКИ с синдромом гемоколита у детей в зависимости от этиологии (уточненная или неуточненная) и от особенностей течения (неосложненное или осложненное интеркуррентными заболеваниями) выявил связь выраженности воспаления с включением тромбоцитарного звена системы гемостаза реактивного генеза.

Литература

1. Гуарино, А. (Guarino A.). Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке. (Рекомендации ESPGHAN-2014) / А. Гуарино (A.Guarino), И.Н. Захарова, Н.Г.Сугян // Мед. совет. — 2016. — № 1. — С. 148–156.
2. Молочный, В.П. Этиология острых кишечных инфекций у детей г. Хабаровска / В.П. Молочный, Л.И. Заварцева, А.Т. Подколзин, В.И. Резник // Дальневост. мед. журн. 2014. — № 4. — С. 23–26.
3. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журн. инфектол. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22–32.
4. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):3-31.
5. Халиулина, С.В. Особенности диагностики и терапевтическая тактика при острых кишечных инфекциях неустановленной этиологии / С.В. Халиулина, В.А. Анохин // Инфекц. бол. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 55–60.
6. Вълкова, Е.Д. Фекальный калпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций у детей / Е.Д. Вълкова, М.Д. Господинова, И.Т. Тодоров // Журн. инфектол. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 117–122.

7. Progress and Challenges with achieving Universal Immunization Coverage. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/2017_Rotavirus_PediatricDiarrhea_Surveillance_Meeting_Report.pdf?ua=1.

8. Плоскирева, А.А. Ротавирусная инфекция у детей и ее сочетанные формы / А.А. Плоскирева // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2017. — Т. 142, № 6. — С. 26—30.

9. Хаертынов, Х.С. Клинико-эпидемиологические кишечных инфекций, протекающих с синдромом гемоколита, у детей / Х.С. Хаертынов, Д.Р. Семенова, К.В. Сушников // Казан. мед. журн. — 2013. — № 2. — С. 208—211.

10. Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R, et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring .Vaccine. 2012;30(1):A167-72.

11. Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. JPGN. 2014;59(1):132-52.

12. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>.

13. Иванов, И.В. Синдром гемоколита при острых кишечных инфекциях у детей: клинико-лабораторные особенности / И.В. Иванов, О.С. Сидорова, Г.М. Филиппова и др. // Бюлл. мед. науки. — 2017. — № 2 (6). — С. 34 — 37.

14. Богданов, А.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике / А.Н. Богданов, В.В. Тыренко, Я.А. Носков, В.Н. Семелев // Вестн. Росс. Военно-мед. акад. — 2014. — № 2 (46). — С. 44—50.

15. Schonberg-Norio D, Mattila L, Lauhio A, et al. Patient-reported complications associated with Campylobacter jejuni infection. Epidemiol and Infect. 2010;138:1004-11.

References

1. Guarino, A. Maintaining children with acute gastroenteritis at the pediatric plot. (Recommendations ESPGHAN-2014) / A. Guarino (A. Guarino), I.N. Zaharova, N.G. Sugyan // Medic. sovet. — 2016. — № 1. — С. 148 — 156.

2. Molochnyj, V.P. Etiology of acute intestinal infections in children in Khabarovsk / V.P. Molochnyj, L.I. Zavarceva, A.T. Podkolzin, V.I. Reznik // Dal'nevost. medic. zhurn. — 2014. — № 4. — С. 23 — 26.

3. Ermolenko, K.D. Viral gastroenteritis in children: current concepts of epidemiology and prevention / K.D. Ermolenko,

YU.V. Lobzin, N.V. Gonchar // ZHurn. infektol. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22 — 32.

4. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):3-31.

5. Haliulina, S.V. Features of diagnosis and therapeutic tactics for acute intestinal infections of unknown etiology / S.V. Haliulina, V.A. Anohin // Infekc. bol. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 55 — 60.

6. V"lkova, E.D. Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections in children / E.D. V"lkova, M.D. Gospodinova, I.T. Todorov // ZHurn. infektol. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 117 — 122.

7. Progress and Challenges with achieving Universal Immunization Coverage. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/2017_Rotavirus_PediatricDiarrhea_Surveillance_Meeting_Report.pdf?ua=1.

8. Ploskireva, A.A. Rotavirus infection in children and its combined forms A.A. Ploskireva // EHksper. i klin. gastroenterol. — 2017. — Т. 142, № 6. — С. 26 — 30.

9. Haertynov, H.S. Clinical and epidemiological intestinal infections occurring with hemocolitis syndrome in children / H.S. Haertynov, D.R. Semenova, K.V. Sushnikov // Kazan. medic. zhurn. — 2013. — № 2. — С. 208 — 211.

10. Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R, et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring .Vaccine. 2012;30(1):A167-72.

11. Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. JPGN. 2014;59(1):132-52.

12. Clinical recommendations (treatment protocol) of providing medical care for children with rotavirus infection. Available from: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>.

13. Ivanov, I.V. Hemocolitis syndrome in acute intestinal infections in children: clinical and laboratory features / I.V. Ivanov, O.S. Sidorova, G.M. Filippova i dr. // Byull. medic. nauki. — 2017. — № 2 (6). — С. 34 — 37.

14. Bogdanov, A.N. Differential diagnosis of thrombocytosis in clinical practice / A.N. Bogdanov, V.V. Tyrenko, YA. A. Noskov, V.N. Semelev // Vestn. Ross. Voenno-medic. akad. — 2014. — № 2 (46). — С. 44 — 50.

15. Schonberg-Norio D, Mattila L, Lauhio A, et al. Patient-reported complications associated with Campylobacter jejuni infection. — Epidemiol and Infect. 2010;138:1004-11.

Авторский коллектив:

Климова Ольга Ивановна — очный аспирант отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-921-398-78-98, e-mail: oliaklimova@gmail.com

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

Алексеева Лидия Аркадьевна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, тел.: +7-921-978-88-87, e-mail: kldidi@mail.ru

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

АРЛАНСА®

ОКРЫЛЯЮЩАЯ ПОБЕДА НАД ГЕПАТИТОМ С



Арланса® – отечественный
препарат прямого
противовирусного действия¹
Мощный ингибитор протеазы
вируса гепатита С^{1,2,3}

В схеме «тройной» терапии ХГС дает:

- **93% УВО 24** у первичных больных с незначительной степенью фиброза печени и низкой вирусной нагрузкой^{*4}
- **89,1% УВО 24** у пациентов, ранее не получавших терапию⁵
- **Снижение вирусной нагрузки** $>5 \log_{10} \text{МЕ/мл}$ уже на 2-й неделе терапии^{5,6,7}
- Профиль безопасности, **сходный с плацебо**^{4,5}
- Сокращение курса терапии **до 24 недель**^{1,4}



АРЛАНСА®
НАРЛАПРЕВИР



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

*фиброз F0-F1, вирусная нагрузка $<800\,000 \text{ МЕ/мл}$

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Арланса®, ЛП-003622 от 12.05.2016. Владелец регистрационного удостоверения АО «Р-Фарм». 2. Tong, X. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 2365-2370 (2010). / Тонг Х. и соавт. Антимикробные агенты и химиотерапия. 2010; 54:2365-70. 3. de Bruijne, J et al. Hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899. / де Брёйне Дж. и соавт. «Гепатология». 52, (5), 1590-9 (2010). 4. Бакулин И.Г. и соавт. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016, стр.20. 5. Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER // Журнал «Поликлиника». -2016. - №4. – Гастроэнтерология. С. 52-54. 6. Vierling, J. et al. Hepatology 54, 1437A (2011). / Верлинг Дж. и соавт. «Гепатология» 54, 1437A (2011). 7. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Клин. фармакол. тер., 23 (5), 34-39 (2014).

Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама
ЕМ-0000980



ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения, бросающий вызов привычному подходу

- Быстрая и устойчивая эффективность¹⁻⁴
- Высокий барьер для развития резистентности¹⁻⁴
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии¹⁻⁴
- Прием один раз в сутки^{5,*}

Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Торговое наименование препарата: Тивикай®/Tivicay®. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долуэтегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долуэтегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долуэтегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долуэтегравiru или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикаинидом. Детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай®, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай®. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долуэтегравир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долуэтегравира; долуэтегравир не следует применять в первом триместре беременности. На протяжении терапии долуэтегравиром женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай® можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай® – 50 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с эфавирензом, неврипином, рифампицином, типранавиром в сочетании с ритонавиром – 50 мг 2 раза в сутки; пациентам, с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинической) – 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай® – 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай® ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долуэтегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долуэтегравир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию

долуэтегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долуэтегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврипином, типранавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также калийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок. Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай®, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полипропиленовой термозапечатываемой пленкой и нависающей крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» – АО «ЛексоСмитКлайн Трейдинг» или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Слованская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravmonitor.ru.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИИИ рекомендованная доза Тивикай – 50 мг дважды в день.
Литература: 1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 2. Clotet B et al, on behalf of the IN1141915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9668):735-743. 4. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай.

RU/DLG/0089/18(1) 28.02.2019

Реклама



КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ АРТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРА ИНТЕГРАЗЫ

А.В.Самарина^{1,2}, Н.С. Дылдина¹, Е.К. Фертых¹, Е.Б. Ястребова^{1,2}, И.А. Абрамова¹, Д.А. Гусев^{1,2}

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

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

Lipid abnormality correction by integrase inhibitor among children taking ART

A.V. Samarina^{1,2}, N.S. Dyldina¹, E.K. Fertikh¹, E.B. Yastrebova^{1,2}, I.A. Abramova¹, D.A. Gusev^{1,2}

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

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

Резюме

Цель. Оценить возможность коррекции повышенного уровня холестерина и/или триглицеридов в крови ВИЧ-инфицированных детей при замене схемы с бустированным ингибитором протеазы на ингибитор интегразы ВИЧ (ралтегравир).

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное исследование в группе 58 ВИЧ-инфицированных детей. Критерием включения в исследование было наличие высокого уровня холестерина в крови (более 5,0 ммоль/л) и/или триглицеридов (более 2,3 ммоль/л) на фоне схемы ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии), включающих бустированный ингибитор протеазы. Всем детям ($n=58$) была изменена схема ВААРТ — бустированный ингибитор протеазы был заменен на ингибитор интегразы (RAL) в форме жевательных таблеток 25 или 100 мг в зависимости от веса ребенка. Длительность наблюдения пациентов и контроля лабораторных показателей после замены ИП на ИИ проводились в течение 24 месяцев.

Результаты. На фоне применения жевательной формы ралтегравира в группе исследования ($n=58$) выявлено достоверное снижение уровня холестерина ($p<0,01$), триглицеридов ($p<0,001$), снижение уровня вирусной нагрузки ($p<0,001$) и рост числа CD4 лимфоцитов ($p<0,05$).

Выводы. Замена ингибитора протеазы в составе схемы АРВТ на ингибитор интегразы обеспечивает не только длительный и эффективный контроль течения ВИЧ-инфекции, но и нормализацию показателей липидного обмена.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, лечение ВИЧ-инфекции у детей, нарушения липидного обмена на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у детей, коррекция липидного обмена на фоне применения ингибиторов интегразы у детей, нежелательные явления на фоне ВААРТ у детей, побочные эффекты ВААРТ у детей.

Abstract

Goal. To estimate a possibility of correction laboratory abnormalities (increased level of cholesterol and/or triglycerides at blood of HIV-positive children) by switch the boosted PI on HIV integrase inhibitor (Raltegravir).

Methods. The retrospective study was conducted in group of 58 HIV-positive children (less 18 yo). Inclusion criteria were increasing level of cholesterol in blood (more than 5,0 mmol/l) and/or the triglyceride (more than 2,3 mmol/l) ART with boosted PI. The ART regime was changed for all children ($n=58$). Boosted PI was replaced to integrase inhibitor (RAL). RAL formulation (chewable tablets, 25mg and 100mg) used accordingly weight. Time horizon of observation and laboratory control after boosted PI switch was 24 months.

Results. Lab abnormalities in study group ($n=58$) after switch to RAL were changed: reliable decrease in level of cholesterol ($p<0,01$), triglycerides ($p<0,001$), viral load ($p<0,001$) and growth CD4 count ($p<0,05$).

Conclusion. Boosted PI switch to integrase inhibitor is providing long-term and effective HIV management and improvement of lipid abnormalities among children.

Key words: HIV positive children, HIV treatment of children, lipid disorders during ART among children, lipids management during integrase inhibitors use among children, adverse events during ART among children.

Введение

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назначение

АРВТ (антиретровирусной терапии) показано всем ВИЧ-инфицированным детям [1]. Специфическое лечение необходимо проводить непрерывно

но пожизненно с момента установления диагноза, что обеспечивает высокое качество и продолжительность жизни, сопоставимое с популяционными показателями [1]. Использование антиретровирусной терапии в долгосрочной перспективе связано с риском нарушения обмена липидов, более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и метаболического синдрома, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Профилактика вероятных нарушений предполагает соблюдение диеты, ведение здорового образа жизни, использование омега 3 кислот. Однако наиболее действенными способами коррекции возникающих нарушений являются назначение гиполипидемических средств и изменение схемы антиретровирусной терапии с использованием лекарственных препаратов с изученным влиянием на липидный профиль.

В настоящее время опубликован обзор, включающий результаты 9 рандомизированных и нерандомизированных контролируемых исследований применения статинов у детей в возрасте до 18 лет с установленной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Согласно полученным данным, лечение статинами является эффективной антигиперлипидемической терапией у детей с данным диагнозом. В краткосрочной перспективе (до 2 лет) никаких проблем с безопасностью применения данной группы лекарственных средств не выявлено. При этом отмечается, что необходимы более крупные и долгосрочные рандомизированные клинические исследования для определения профиля безопасности лечения статинами детей в более долгосрочной перспективе [2]. В соответствии с действующими инструкциями лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, использование гиполипидемических средств группы статинов и фибратов для коррекции гиперхолестеринемии у детей в возрасте до 18 лет противопоказано ввиду отсутствия данных о безопасности у данной группы пациентов [3], за исключением пациентов с первичной семейной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования, посвященные применению статинов или оценке влияния изменения схемы АРВ терапии (схема переключения) на метаболический и липидный профиль ВИЧ-инфицированных пациентов, у детей и подростков не проводились [4].

В результате проведенного информационного поиска данных рандомизированных клинических исследований в специализированных библиотеках и базах данных Pubmed, Medlink и Cochrane, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU сведения о коррекции гиперхолестеринемии и дислипидемии на фоне проводимой антиретровирусной терапии у детей до 12 лет лекарственными

препаратами отсутствуют. Исследований по оценке показателей липидов крови после переключения детей на новые антиретровирусные препараты не проводилось.

Возможности выбора лекарственных препаратов для АРВТ у детей были ограничены как классом лекарственных препаратов и лекарственной формой, так и возрастом (массой тела) на момент начала терапии. Использование ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в ряде случаев ведет к возникновению значимых нарушений липидного обмена, требующих коррекции и изменения режима лечения. Риск возникновения гиперхолестеринемии и высокого уровня триглицеридов на фоне АРВТ достоверно выше популяционного — в 3,8 и 2,2 раза соответственно [5].

Риск возникновения высокого уровня триглицеридов в крови у детей в 4 раза выше при использовании схем АРВ терапии, содержащих ИП (ОР — 3,6, 95% ДИ 1,3–10,5, $p=0,0167$). В группе ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте до 30 лет метаболический синдром выявляется у 13,2% мужчин (95% ДИ 7,1–19,2) и у 10,4% женщин (95% ДИ 5,4–15,3), что может свидетельствовать о несоответствии паспортного возраста биологическому [6].

Министерством здравоохранения РФ 24.03.2015 г. было одобрено применение ингибитора интегразы у детей с 2 лет в форме жевательных таблеток (МНН-ралтегравир, РУ- ЛП-002927). С февраля 2016 г. в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями было начато применение жевательных таблеток ралтегравира 25 мг и 100 мг у детей в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить возможность коррекции повышенного уровня холестерина и/или триглицеридов в крови ВИЧ-инфицированных детей при замене схемы с бустированным ингибитором протеазы на ингибитор интегразы ВИЧ (ралтегравир).

Материалы и методы

Проведено ретроспективно-проспективное исследование в группе детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, состоящих на диспансерном учете в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и получающих лечение антиретровирусными препаратами ($n=377$). Критерием включения в исследование было наличие высокого уровня холестерина в крови (более 5,0 ммоль/л) и/или триглицеридов (более 2,3 ммоль/л) на фоне схемы ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии), включающих бустированный ингибитор протеазы. Указанному критерию соответствовало 58 детей из 377.

Всем детям ($n=58$) была изменена схема ВААРТ — бустированный ингибитор протеазы был заменен на ингибитор интегразы (RAL) в форме жевательных таблеток 25 мг или 100 мг в зависимости от веса ребенка.

Наблюдение пациентов и контроль лабораторных показателей после замены ИП на ИИ проводились в течение 24 месяцев.

Описание изучаемой группы представлено в таблице 1.

Таблица 1

Демографические, эпидемиологические и лабораторные показатели детей исследуемой группы, $n=58$

Показатель	$M \pm m$	95% ДИ
Возраст на момент начала ВААРТ	2 года 5 месяцев $\pm$ 3 месяца	2 года 2 месяца — 2 года 8 месяцев
Возраст на момент перевода ИИ, лет	6 лет 5 месяцев $\pm$ 3 месяца	6 лет 2 месяца — 6 лет 8 месяцев
Средняя длительность применения ИП до момента перевода на ИИ, год	3 года 10 месяцев $\pm$ 3 месяца	3 года 7 месяцев — 4 года 1 месяц
Средняя длительность гиперхолестеринемии до перевода на ИИ, год	2 года 4 месяца $\pm$ 2 месяца	2 года 2 месяца — 2 года 6 месяцев
Средняя длительность гипертриглицеридемии до перевода на ИИ, год	2 года 3 месяца $\pm$ 2 месяца	2 года 1 месяц — 2 года 5 месяцев
Средний уровень холестерина в крови до перевода на ИИ, ммоль/л	$5,95 \pm 0,15$	5,8 — 6,10
Средний уровень триглицеридов в крови до перевода на ИИ, ммоль/л	$1,99 \pm 0,15$	1,84 — 2,14
Средний уровень РНК ВИЧ в крови при переводе на ИИ, коп/мл	$400,55 \pm 224,61$	175,94 — 625,16
Средний уровень СД4 абс. при переводе на ИИ, кл/мкл	$963,91 \pm 84,34$	879,57 — 1048,25
СД4 отн. при переводе на ИИ, %	$31,34 \pm 1,65$	29,69 — 32,99
Количество детей, имевших нежелательные явления с клиническими проявлениями на фоне применения ИП, %	17,24	

Важно отметить, что количество детей, имевших стойкую гипертриглицеридемию, составило 24 человека. В данной группе пациентов средний уровень триглицеридов составил $3,16 \pm 0,15$ ммоль/л. Количество детей с гиперхолестеринемией — 51 человек, средний уровень холестерина — 6,3 ммоль/л.

По полу дети распределялись следующим образом: 28% ($n=16$) составили мальчики, 72% ($n=42$) — девочки.

Структура стартовых схем ВААРТ у детей и схем, с которых осуществлялся перевод на ИИ, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Структура стартовых схем ВААРТ у детей, $n=58$

Схема ВААРТ	n (%)
ABC + 3TC + LPV/r	41 (71)
AZT + 3TC + LPV/r	8 (14)
ddI + 3TC + LPV/r	6 (10)
ABC + 3TC + ATZ/r	2 (4)
ddI + 3TC + NVP	1 (2)

Таблица 3

Схемы ВААРТ, с которых дети переводились на схему с ИИ, $n=58$

Схема ВААРТ	n (%)
ABC + 3TC + LPV/r	49 (85)
AZT + 3TC + LPV/r	7 (12)
ddI + 3TC + LPV/r	2 (3)

Для большинства детей схема, включающая ИИ, стала второй ($n=45$, 78%), для каждого четвертого ребенка — третьей ($n=13$, 22%).

Большинство детей, включенных в исследование, проживали с биологическими родителями (71%), каждый пятый ребенок находился под опекой (21%), 5% детей воспитывались приемными родителями, 3% — в государственных учреждениях.

При последнем изменении схемы ВААРТ распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции было следующим: 81% — 4А стадия, 10% — 4Б стадия, 7% — 4В и 2% — 3 стадия.

Кроме нарушений липидного обмена, у 17,24% детей отмечались нежелательные явления средней

и/или легкой степени тяжести: липодистрофия, боли в животе, диарея, тошнота и/или рвота.

В ходе исследования проводилась оценка лабораторных показателей и приверженности к лечению на фоне применения жевательных форм ралтегравира.

Определение уровней холестерина и триглицеридов проводилось с использованием системы Roche на анализаторе «Cobas 6000» (Roche).

Обработка данных производилась с использованием программы Excel.

Результаты и обсуждение

Динамика результатов лабораторных показателей через 24 мес. после замены усиленного ингибитора протеазы на ралтегравир представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика результатов лабораторных показателей через 24 мес. после замены усиленного ингибитора протеазы на ралтегравир, n=58

Показатель	Исходно	Через 24 мес. применения ИИ	p
Средний уровень холестерина, ммоль/л	5,95 95% ДИ 5,8 – 6,10	4,1 95% ДИ 3,87 – 4,33	0,01
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	1,99 95% ДИ 1,84 – 2,14	0,99 95% ДИ 0,76 – 1,22	0,001
Средний РНК ВИЧ в крови, коп/мл	400,55 95% ДИ 175,94 – 625,16	40,0 95% ДИ < 40	0,001
Средний уровень СД4 абс., кл/мкл	963,91 95% ДИ 879,57 – 1048,25	1276,55 95% ДИ 1094,86 – 1458,24	0,05

У 54 детей при смене схемы ВААРТ исходная РНК ВИЧ была менее 40 коп/мл, максимальный уровень РНК ВИЧ у детей с определяемой вирусной нагрузкой – 11 954 коп/мл. Через 24 мес. у

всех пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения (<40 коп/мл).

Динамика уровня холестерина триглицеридов в крови в течение 24 мес. наблюдения представлена на рисунках 1 и 2.

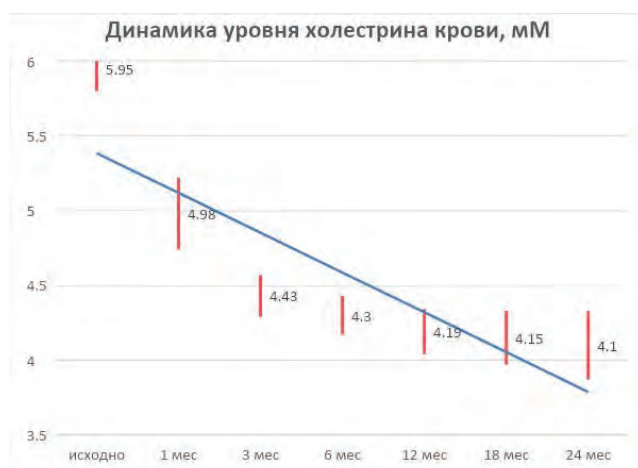


Рис. 1. Динамика уровня холестерина на фоне применения ИИ, n = 58



Рис. 2. Динамика уровня триглицеридов на фоне применения ИИ, n = 58

На фоне применения жевательной формы ралтегравира в группе исследования ($n=58$) выявлено достоверное снижение уровня холестерина ($p<0,01$), триглицеридов ($p<0,001$), снижение уровня вирусной нагрузки ($p<0,001$) и рост числа CD4 лимфоцитов ($p<0,05$). Важно отметить, что стойкий эффект нормализации уровня холестерина и триглицеридов отмечен спустя 1–3 месяца после замены усиленного ингибитора протеазы ВИЧ на ралтегравир.

В течение времени наблюдения на фоне применения ралтегравира у детей не отмечалось нежелательных явлений, переносимость терапии была хорошей.

Усиленные ингибиторы протеазы являются основой большинства схем противовирусной терапии первой линии у детей. Лечение является высокоэффективным и обеспечивает вирусологический и иммунологический контроль течения ВИЧ-инфекции в течение длительного периода времени. Однако спустя 2–3 года после начала применения этой группы лекарственных препаратов выявляются значимые нарушения липидного обмена у части пациентов, не характерные для этой возрастной группы пациентов (6,5 лет). Около 15% пациентов в дальнейшем нуждаются в коррекции схемы противовирусного лечения, несмотря на оптимальный контроль течения ВИЧ-инфекции. Определение уровня холестерина и триглицеридов позволяет проводить скрининг детей группы риска развития значимых нарушений липидного обмена. Так, высокий уровень холестерина выявлялся уже спустя полтора года после начала лечения с использованием ингибитора протеазы, а продолжительность дислипидемии составляла более 2 лет. Безусловно, выявленные изменения требуют коррекции. В настоящее время единственным методом коррекции выявленных нарушений является изменение схемы противовирусной терапии с заменой ингибитора протеазы на препараты с подтвержденным метаболически нейтральным профилем. В момент проведения исследования и в настоящее время таким препаратом для детей в возрасте более 2 лет является жевательная форма ралтегравира.

Длительность получения схемы ВААРТ до замены схемы, включающей ИП, в среднем составила 3 года 10 мес. $\pm$ 3 мес. (max — 9 лет 11 мес). При этом длительность гиперхолестеринемии у 15% детей на фоне данной схемы ВААРТ — 2 года 4 мес. $\pm$ 2 мес. ($n=51$), триглицеридемии — 2 года 3 мес. $\pm$ 2 мес. ($n=24$). Большая длительность гиперхолестеринемии и триглицеридемии у детей данного возраста с сохранением прежней схемы терапии была обусловлена отсутствием доступного альтернативного препарата, не оказывающего влияния на липидный обмен. При появлении воз-

можности назначить препарат из группы ИИ детям данной возрастной группы после регистрации жевательной формы ралтегравира была проведена смена схемы с заменой ИП/б на ИИ ралтегравир в форме жевательных таблеток 100 мг. Перевод детей на ингибитор интегразы обеспечивает не только долгосрочный иммунологический и вирусологический контроль течения ВИЧ-инфекции, но и быстрый эффект снижения уровня холестерина и триглицеридов в крови. Указанный эффект является устойчивым и не требует в дальнейшем назначения дополнительных лекарственных средств и/или изменения схемы лечения.

Заключение

Контроль уровня холестерина и триглицеридов в крови является прогностически важным показателем нарушения липидного обмена у детей с момента начала антиретровирусной терапии. Целесообразно включить определение указанных показателей в клинические рекомендации как рутинный лабораторный метод при назначении усиленных ингибиторов протеазы, несмотря на возраст детей. Замена ингибитора протеазы в составе схемы АРВТ на ингибитор интегразы обеспечивает не только длительный и эффективный контроль течения ВИЧ-инфекции, но и нормализацию показателей липидного обмена.

Литература

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции, ВОЗ, 2018 год. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>, дата обращения 26.05.2019.
2. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T. et al. (2017:7) Statins for children with familial hypercholesterolemia // Cochrane Database Syst Rev.
3. Государственный реестр лекарственных средств, 2019. www.grls.rosminzdrav.ru, дата обращения 20.05.2019.
4. Maggi P. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review // BMC Infect Dis. — 2017. — Vol.17: 551. Published online 2017 Aug 9. doi: 10.1186/s12879-017-2626-z) <https://clinicaltrials.gov>, assessed 11.05.2019
5. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis // Int.J.Cardiol. — 2015. — Nov.15. — 199:307-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.052. Epub 2015 Jul 23.
6. Arrive E., Viard JP., Salanave B. et al. ANRS CO19 COVERTE and ENNS study groups, Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population // PLoS One. — 2018. — Nov. 8. -13(11): e0206745. doi: 10.1371/journal.pone.0206745. eCollection 2018.

References

1. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike VICH-infektsii, VOZ, 2018 god. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>, data obrashcheniya 26.05.2019.
2. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T. et al. (2017:7) Statins for children with familial hypercholesterolemia // Cochrane Database Syst Rev.

3. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv, 2019. www.grls.rosminzdrav.ru, data obrashcheniya 20.05.2019.
4. Maggi P. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review // BMC Infect Dis. — 2017. — Vol.17: 551. Published online 2017 Aug 9. doi: 10.1186/s12879-017-2626-z) <https://clinicaltrials.gov>, assessed 11.05.2019
5. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis // Int.J.Cardiol. — 2015. — Nov.15. — 199:307-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.052. Epub 2015 Jul 23.
6. Arrive E., Viard JP., Salanave B. et al. ANRS CO19 CO-VERTE and ENNS study groups, Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population // PLoS One. — 2018. — Nov. 8. -13(11): e0206745. doi: 10.1371/journal.pone.0206745. eCollection 2018.

Авторский коллектив:

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

Дылдина Наталия Сергеевна — врач-педиатр Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: dyldina.natali@mail.ru

Фертих Елена Киямилевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: voropaevaen@bk.ru

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

Абрамова Ирина Алексеевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: irina.abramova.76@mail.ru

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

ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ¹

ИСЕНТРЕСС®
(ралтегравир, MSD)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ¹

ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫБОРА ФОРМ^{2, 3}

для комфортного* применения
у детей разного возраста

2-11 лет

25 мг 100 мг

Исентресс, таблетки
жевательные, 25 мг,
100 мг – для детей
в возрасте 2-11 лет.²

с 6 лет 400 мг

Исентресс, таблетки
покрытые **пленочной
оболочкой**, 400 мг –
для подростков
и детей, начиная
с 6 лет и с массой тела
не менее 25 кг.³

* Фруктовый вкус, жевательная форма, не связано с приемом пищи, простое дозирование по весу.^{2, 3}
1. Nachman S., et al. Clinical Infectious Diseases 2014;58(3):413–22
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Исентресс® таблетки жевательные
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Исентресс® таблетки покрытые пленочной оболочкой

Ключевая информация по безопасности препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) - таблетки покрытые пленочной оболочкой. Дозировка 400 мг. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. •Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата. •Детский возраст до 6 лет. •Масса тела до 25 кг. •Период лактации. •Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозо-галактозы. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. •Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию. •Печеночная недостаточность тяжелой степени. •Одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТТА1 (рифампицин). •Одновременное применение препарата Исентресс® с антиаids, содержащими алюминий и магний. •Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. •Пожилые пациенты (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет). Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.

Ключевая информация по безопасности препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир). Таблетки жевательные, 25 мг и 100 мг. ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) - таблетки жевательные. Дозировка 25 мг, 100 мг. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. •Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. •Детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг. •Период лактации. •Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. •Фенилкетонурия. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. •Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию. •Печеночная недостаточность тяжелой степени. •Одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТТА1 (рифампицин). •Одновременное применение препарата Исентресс® с антиаids, содержащими алюминий и магний. •Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.



Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.
Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс», 119021, Россия, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru

RU-MFA-00011, 08.2019

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)

РотаТек® – единственная пентавалентная, живая вакцина для перорального приема, которая обеспечивает защиту от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса*^{1, 2}

- РотаТек® – 3-х дозовая схема вакцинации помогает защищать от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- РотаТек® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 – 3 – 4,5 месяца^{2, 4}
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследовании REST (68 038 пациентов)³

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

Название препарата: РотаТек®. **Группировочное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе; инвагинация кишечника в анамнезе; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являющихся временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводят через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры; острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных); при задержке развития (отсутствие клинических данных); при иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии); при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию); при трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации. **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адреналин (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные по эффективности и безопасности применения вакцины у детей с компрометированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначение вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с калом вакцинированного ребенка. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникнове-

ния инвагинации кишечника после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Родители/опекуны должны быть проинформированы о необходимости безотлагательно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с желудочно-кишечными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Применение вакцины следует осуществлять с осторожностью у таких новорожденных, а также том случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инъекционно! Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биоотходов в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипертермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при пострегистрационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить из имеющихся данных: анафилактическая реакция, гематома (редко), инвагинация (редко), крапивница (редко), ангиоэдем, раздражительность. * Частота оценивалась на основании соответствующих клинических исследований.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Корп., США.

На 11.03.2019 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России ГРЛС, доступно по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru> Доступ 11.03.2019.

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. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®.

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

4. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: федер. клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: Педиатр, 2017. – 40 с.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва,
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru

RU-ROT-00005 03.2019



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПЯТИВАЛЕНТНОЙ РОТАВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ ПРИ НИЗКОМ УРОВНЕ ОХВАТА ВАКЦИНАЦИЕЙ ЦЕЛЕВОЙ КОГОРТЫ

Т.А. Кожухметова, К.В. Кулешов, Д.Х. Кясова, Т.А. Коновалова, Н.В. Паркина, А.Т. Подколзин
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Россия

Assessment of the epidemiological effects of using of the pentavalent rotavirus vaccine at a low level of vaccination coverage of the target cohort

T.A. Kozhakhmetova, K.V. Kuleshov, D.H. Kjasova, T.A. Konovalova, N.V. Parkina, A.T. Podkolzin
Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценка информативности использования различных параметров, характеризующих эпидемический процесс при ротавирусной инфекции, для оценки эффектов применения пятивалентной ротавирусной вакцины RotaТек (MSD, США) при низком (<20 %) уровне охвата вакцинацией целевой когорты.

Материалы и методы: с использованием базы данных лабораторной информационной системы и данных Федерального статистического наблюдения были проанализированы корреляционные связи уровней охвата вакцинацией с количеством регистрируемых случаев ротавирусной инфекции, показателями заболеваемости, количеством положительных результатов лабораторных исследований на ротавирусы и их долей среди обследованных детей для территорий Москвы и Московской области в 2014–2018 гг.

Результаты: выявлено наличие сильной достоверной обратной корреляционной связи между охватом вакцинацией и единственным из проанализированных показателей — долей положительных результатов лабораторных исследований в возрастной группе детей 6–24 мес. В годы достижения 18–20 % охвата вакцинацией наблюдалось 1,5–2-кратное снижение доли положительных лабораторных исследований на ротавирусную инфекцию.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о высокой информативной ценности данных лабораторной информационной системы и перспективности их использования для комплексной оценки активности эпидемического процесса.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, охват вакцинацией, эпидемиологические эффекты.

Abstract

Background: Assessment of the informativeness of using various parameters characterizing the epidemic process during rotavirus infection to analyze the effects of the RotaТек (MSD, USA) pentavalent rotavirus vaccine's using at low (<20 %) level of vaccination coverage of the target cohort.

Materials and methods: Were analyzed the correlation links between the vaccination coverage rates and the number of reported cases of rotavirus infection, incidence rates, the number of rotavirus-positive laboratory tests and their shares among the examined children for the territories of Moscow and the Moscow Region in 2014-2018, using the database of the laboratory information system and data of the Federal statistical monitoring.

Results: The presence of a strong reliable inverse correlation between the coverage of vaccination and the only of the analyzed indicators — the share of positive results of laboratory studies in the age group of children 6-24 months was revealed. There was a one and a half to two-fold decrease in the share of positive laboratory tests for rotavirus infection in the years of reaching 18–20 % vaccination coverage.

Conclusion: The obtained data indicate the high informative value of laboratory information system data and the perspective of their use for a comprehensive assessment of the activity of the epidemic process.

Key words: Rotavirus infection, vaccine coverage, epidemiological effects.

Введение

В соответствии с установленными ВОЗ критериями охват менее 40% целевой когорты вакцинацией против ротавирусной инфекции (РВИ) оценивается как низкий, при котором оценка эпидемиологических эффектов вакцинации не является

корректной [1, 2]. Однако опыт стран, лицензировавших ротавирусные вакцины без внесения их в календари прививок, свидетельствует о возможности формирования на отдельных территориях субоптимальных по уровню охвата населения схем применения вакцин [3, 4]. В последние годы объем применения единственной зарегистрированной

на территории РФ пятивалентной ротавирусной вакцины Ротатек (MSD, США) (RV5) обеспечивал 1–2% охват целевой когорты в условиях неравномерного распределения объемов вакцинации по разным субъектам РФ.

Протоколы исследований, направленных на оценку эффективности программ вакцинации от ротавирусной инфекции, как правило, жестко детерминируют параметры выбора территорий, критерии включения и исключения пациентов, а также методологию лабораторных исследований, используемых для подтверждения диагноза РВИ [5, 6]. Такие требования продиктованы объективной потребностью в высоком уровне валидации первичных данных, что, как правило, не может быть достигнуто в рамках применения базовых форм популяционного эпидемиологического надзора. Организация подобных эпидемиологических исследований является экономически высокзатратным мероприятием. В силу этих причин представляет интерес определение перспективности использования для оценки эпидемиологических эффектов вакцинации альтернативных официальной статистике источников информации, более объективно характеризующих активность эпидемического процесса и не требующих для их получения значительных организационных и финансовых затрат.

Одним из подобных источников информации являются объединенные первичные данные лабораторных исследований, проводимых в крупных диагностических центрах, обслуживающих как государственные, так и негосударственные лечебные учреждения различного профиля. Использование данного ресурса позволяет оценивать долю и временное распределение положительных результатов методологически унифицированных лабораторных исследований в различных возрастных группах пациентов. Результатом оценки при этом будет являться не регистрируемая заболеваемость, а первичные данные лабораторных исследований, характеризующие активность циркуляции ротавирусов (RV) в популяции как комплексный показатель интенсивности эпидемического процесса. Существенным ограничением такого подхода, в сравнении с клиническими исследованиями, реализуемыми по специализированным протоколам, является деперсонифицированность данных, которая в комплексе с недоступностью клинической характеристики пациентов не позволяет использовать отличные от возраста и пола критерии их включения в исследование.

Цель исследования – оценка эпидемиологических эффектов применения пятивалентной ротавирусной вакцины при низком уровне охвата вакцинацией целевой когорты на смежных территориях Москвы и Московской области.

Материалы и методы

В работе анализировались данные за период 2014–2018 гг. для территорий Москвы и Московской области.

В работе использовались следующие источники информации:

- данные федерального статистического наблюдения по объемам применения пятивалентной ротавирусной вакцины (форма 5);
- данные федерального статистического наблюдения о регистрации заболеваемости РВИ в различных возрастных группах детей (форма 2);
- деперсонифицированные данные отчетов о количестве и результатах лабораторных исследований для выявления РНК Rotavirus gr A (набор реагентов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» ОКИ скрин № ФСР 2008/02265 от 17.11.2011), представленные в лабораторной информационной системе (ЛИС) Центра молекулярной диагностики (ЦМД) ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Анализировались следующие эпидемиологические параметры:

- охват вакцинацией целевой когорты (детей первого года жизни) (%; форма 5);
- количество зарегистрированных случаев РВИ (n, форма 2);
- показатель заболеваемости РВИ (на 100 тыс. населения конкретной возрастной группы, форма 2);
- количество пациентов с положительными результатами исследования на наличие РНК RV (n, база ЛИС);
- доля пациентов с положительными результатами исследования на наличие РНК RV от общего числа обследованных лиц (%; база ЛИС).

Данные о законченности курса вакцинации были недоступны.

Оценка взаимосвязи между объемами применения ротавирусной вакцины и вышеперечисленными параметрами проводилась с применением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена с использованием программы SPSS 13.0 (IBM).

Результаты и обсуждение

Параметры, характеризующие эпидемический процесс при РВИ среди детей дошкольного возраста в Москве и Московской области, представлены в таблице 1.

Вакцина RV5, по данным Федерального статистического наблюдения, стала применяться в Москве с 2014 г., а в Московской области – с 2015 г. В Москве в период с 2014 по 2018 г. было проведено 3094, 7627, 24 532, 6670 и 27 145 вакцинаций соответственно. В Московской области в период

Таблица 1

Параметры, характеризующие эпидемический процесс при РВИ (Москва и Московская область, 2014–2018 гг., дети в возрасте младше 6 лет)

Регион	Годы	Количество зарегистрированных заболеваний (n) ¹			Показатель заболеваемости (на 100 тыс.) ¹			Количество положительных лабораторных результатов (n) ²			Доля положительных результатов (%) ²			Охват вакцинацией (%)
		0–12 мес.	13–24 мес.	25–72 мес.	0–12 мес.	13–24 мес.	25–72 мес.	0–12 мес.	13–24 мес.	25–72 мес.	0–12 мес.	13–24 мес.	25–72 мес.	
Москва	2014	939	2204	1232	709,71	924,8	302,09	57	84	45	24,15	25	17,11	2,30
	2015	853	2128	1280	637,26	816,87	303,42	72	124	100	25,53	22,50	24,81	5,69
	2016	807	1880	1087	587,76	703,74	240,6	44	116	69	13,17	18,38	15,54	17,86
	2017	885	2192	1393	628,75	805,28	289,25	82	238	110	19,52	25,67	18,90	4,74
	2018	920	2704	1777	673,59	969,91	344,44	66	102	99	20,56	13,09	13,34	19,87
Московская область	2014	324	965	629	375,44	606,34	222,82	57	131	81	31,67	26,15	12,22	0,00
	2015	466	1369	811	520,96	793,25	272,83	187	388	231	35,89	37,71	24,65	0,86
	2016	395	1090	713	420,62	602,46	225,8	121	319	192	28,47	28,51	19,43	2,47
	2017	413	1238	777	421,3	655,11	230,83	211	555	291	29,55	34,95	23,76	2,61
	2018	291	909	671	305,34	458,13	186,52	107	282	190	24,10	22,87	14,25	2,73

¹ Данные Федерального статистического наблюдения (Форма № 2).

² Данные ЛИС ЦМД.

с 2015 по 2018 г. проведено 773, 2321, 2561 и 2608 вакцинаций соответственно. Таким образом, в анализируемый период 2015–2018 гг. применение вакцин в Московской области характеризовалось стабильно низким охватом целевой когорты (от 0,86 до 2,73%). В Москве охват был более высоким в четные годы и низким в нечетные годы – различия в 3–4 раза (по годам 5,69%; 17,86%; 4,74%; 19,87%).

Соотношение охвата вакцинацией целевой когорты и доли RV положительных образцов среди детей младших возрастных групп (возрастные группы определялись в соответствии с градацией, представленной в форме № 2), а также регистрируемых показателей заболеваемости в них представлено на рисунке.

Характеристика взаимосвязи охвата вакцинацией RV5 целевой когорты с показателями, характеризующими эпидемический процесс при РВИ, представлены в таблице 2.

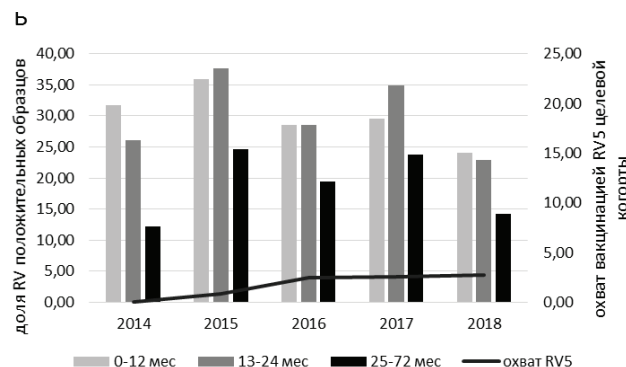
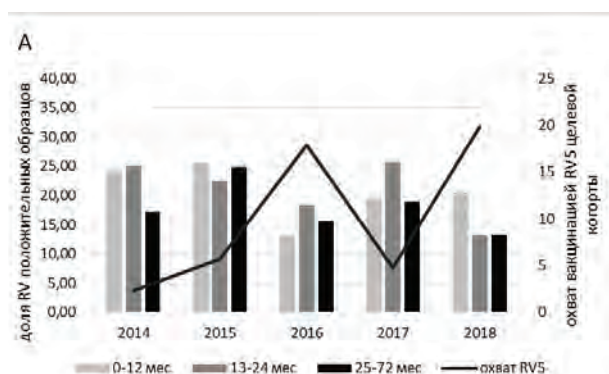


Рис. Доля RV положительных образцов в возрастных группах детей 0–12, 13–24 и 25–36 мес. (левая ось) и охват вакцинацией RV5 (правая ось) в Москве (А) и Московской области (Б) в период 2015–2018 гг.

Таблица 2

Корреляция между параметрами, характеризующими эпидемический процесс РВИ и охватом вакцинацией RV5 (2014–2018 гг.)

Регион	Эпидемиологический параметр	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (p)		
		0 – 12 мес.	13 – 24 мес.	25 – 72 мес.
Москва	Количество зарегистрированных заболеваний (n)	-0,40 (p = 0,505)	0,00 (p = 1,000)	0,30 (p = 0,624)
	Показатель заболеваемости (на 100 тыс.)	-0,30 (p = 0,624)	0,10 (p = 0,873)	0,30 (p = 0,624)
	Количество положительных лабораторных результатов (n)	0,02 (p = 0,747)	0,00 (p = 1,000)	0,10 (p = 0,873)
	Доля положительных результатов (%)	-0,30 (p = 0,624)	-0,90* (p=0,037)	-0,60 (p = 0,285)
Московская область	Количество зарегистрированных заболеваний (n)	-0,30 (p = 0,624)	-0,30 (p = 0,624)	0,10 (p = 0,873)
	Показатель заболеваемости (на 100 тыс.)	-0,30 (p = 0,624)	-0,50 (p = 0,391)	-0,30 (p = 0,624)
	Количество положительных лабораторных результатов (n)	0,30 (p = 0,624)	0,30 (p = 0,624)	0,30 (p = 0,624)
	Доля положительных результатов (%)	-0,80 (p = 0,104)	-0,30 (p = 0,624)	0,10 (p = 0,873)

* Сильная корреляция при уровне значимости $p < 0,05$.

Выявленная сильная корреляция объемов вакцинации с долей положительных результатов по данным ЛИС в Москве позволила провести более детальную оценку данного эффекта в разных возрастных группах детей (табл. 3). Достоверная корреляция между долей положительных результатов исследований на ротавирус (RV+) и охватом вакцинацией целевой когорты была обнаружена у детей в возрастном диапазоне от 7 до 24 мес.

Заключение

Москва и Московская область фактически являются единым эпидемиологическим пространством, характеризующимся общими климато-географическими и во многом сходными социально-экономическими условиями, что позволяет минимизировать косвенное влияние данных факторов на оцениваемые эффекты вакцинопрофилактики.

Ситуация с применением ротавирусной вакцины в Москве является достаточно уникальной.

В соответствии с инструкцией вакцинация пяти-валентной вакциной Ротатек проводится у детей в период с 6 до 32 недель жизни [7]. Как правило, в периоде внедрения ротавирусных вакцин наблюдается либо изначально высокий, либо непрерывно возрастающий охват целевой когорты вакцинацией, различающийся по своей динамике на некоторых территориях или в различных группах населения [3, 8, 9]. Однако колебание объемов вакцинации в Москве (снижение в 2017 г. в 3,8 раза в сравнении с предшествующим годом) свидетельствует о недостаточном планомерном подходе к внедрению вакцинопрофилактики.

Анализируемые эпидемиологические параметры можно было разделить на две большие группы. Первую составляли параметры, получаемые в ходе популяционного надзора и представленные общим количеством зарегистрированных случаев заболеваний с их интерполяцией на генеральную совокупность населения. Однако, несмотря

Таблица 3

Корреляция между охватом вакцинацией RV5 и долей положительных результатов лабораторных исследований в разных возрастных группах детей (объединенные данные по Москве и Московской области, 2014–2018 гг.)

Показатель	Значение коэффициентов корреляции между долей RV+ образцов и охватом вакцинацией целевой когорты				
	0 – 6 мес.	7 – 12 мес.	13 – 24 мес.	25 – 36 мес.	37 – 60 мес.
Коэффициент корреляции Спирмена (p-value)	-0,27 (p = 0,443)	-0,89* (p=0,001)	-0,88* (p=0,001)	-0,55** (p = 0,098)	-0,16 (p = 0,651)

*Высокая сила корреляционной связи при уровне значимости $p < 0,01$.

** При использовании коэффициента корреляции Пирсона в данной группе получено значение -0,70 ($p = 0,026$)

на получение большого массива информации, они не учитывали неравномерность охвата населения диагностическими исследованиями и являлись комплексным отражением взаимодействия специалистов лабораторного звена, клиницистов и эпидемиологов. Вторая группа параметров была представлена результатами применения прямых методов выявления патогена, не проходившими интерпретационного фильтра, модифицирующего их в регистрируемые клинические диагнозы и не зависела от формы и выраженности клинической манифестации РВИ.

Единственным эпидемиологическим параметром, для которого была доказана достоверная корреляция с объемами вакцинации, была доля положительных результатов лабораторных исследований.

Обращает на себя внимание, что даже в первые годы наблюдения (2014–2015 гг.), при минимальном охвате вакцинацией Москва в сравнении с Московской областью характеризовалась более низкой частотой выявления RV+ образцов. Это может объясняться как различиями в возрастном распределении заболеваний, так и более высокой доступностью для населения лабораторных исследований, что может обуславливать более высокую обращаемость родителей при легких формах заболевания ребенка.

Применение RV5 даже на субоптимальном по критериям ВОЗ уровне с охватом целевой когорты 18–20% в годы применения вакцины все равно приводило к снижению частоты выявления RV в выборке обследуемых лиц в 1,5–2 раза. Наиболее информативными возрастными группами для проведения такой оценки были дети в возрасте от 6 мес. до 2 лет.

В годы увеличения охвата вакцинацией наблюдалось одновременное снижение частоты выявления RV и у не получавших вакцину детей старших возрастов (до 2, в меньшей мере — 3 лет), что является хорошей иллюстрацией к описанному в литературе феномену не прямых эпидемиологических эффектов от применения ротавирусных вакцин, связанных со снижением интенсивности циркуляции ротавирусов и рисков инфицирования между детьми в семейных очагах [10–13].

Литература

1. Leila C. Sahni et al. Variation in Rotavirus Vaccine Coverage by Provider Location and Subsequent Disease Burden. *Pediatrics*. 2015; 135 (2): 432-439. Doi: 10.1542/peds.2014-0208.
2. World Health Organization African Regional Office Microplanning for immunization service delivery using the Reaching Every District (RED) strategy. World Health Organization African Regional Office. 2009. URL: http://www.rho.org/files/WHO_Microplanning_Immunization_RED_2009.pdf
3. Abou-Nader AJ et al. Global rotavirus vaccine introductions and coverage: 2006 – 2016. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 1-16. Doi: 10.1080/21645515.2018.1470725.
4. Pitzer V.E., Patel M.M., Lopman B.A., Viboud C., Parashar U.D., Grenfell B.T. Modeling rotavirus strain dynamics in developed countries to understand the potential impact of vaccination on genotype distributions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(48):19353-8.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination – Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. Stockholm: ECDC; 2013. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/rotavirus-vaccination-case-control-april2013.pdf>
6. Jonesteller C.L., Burnett E., Yen C., Tate J.E., Parashar U.D. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006–2016. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (5): 840–850, Doi: 10.1093/cid/cix369.
7. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf
8. Shah M.P., Dahl R.M., Parashar U.D., Lopman B.A. Annual changes in rotavirus hospitalization rates before and after rotavirus vaccine implementation in the United States. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0191429. Doi: 10.1371/journal.pone.0191429. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0191429>
9. Mitchell Zelman, Carolyn Sanford, Anne Neatby, Beth A Halperin, Donna MacDougall, Corinne Rowsell, Joanne M Langley, Scott A Halperin, and Maritime Universal Rotavirus Vaccination Program (MURVP). Implementation of a universal rotavirus vaccination program: comparison of two delivery systems. *BMC Public Health*. 2014; 14: 908. Doi: 10.1186/1471-2458-14-908.
10. Payne D.C., Staat M.A., Edwards K.M., et al.; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(3): 245–253. Doi: 10.1093/cid/cir307.
11. Baker J.M., Tate J.E., Steiner C.A., Haber M.J., Parashar U.D., Lopman B.A. Longer-term direct and indirect effects of infant rotavirus vaccination across all ages in the United States in 2000-2013: analysis of a large hospital discharge data set. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(6): 976-983. Doi: 10.1093/cid/ciy580.
12. Baker J.M., Dahl R.M., Cubilo J., Parashar U.D., Lopman B.A. Effects of the rotavirus vaccine program across age groups in the United States: analysis of national claims data, 2001-2016. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 186. Doi: 10.1186/s12879-019-3816-7.
13. Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F., Van Effelterre T., Atchison C.J., Harris J.P., Shim E., Galvani A.P., Edmunds W.J., Viboud C., Patel M.M., Grenfell B.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One*. 2012; 7(8):e42320. Doi: 10.1371/journal.pone.0042320. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042320>
14. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, Van Effelterre T, Atchison CJ, Harris JP, Shim E, Galvani AP, Edmunds WJ, Viboud C, Patel MM, Grenfell BT, Parashar UD, Lopman BA. *PLoS One*. 2012;7(8):e42320. doi: 10.1371/journal.pone.0042320. Epub 2012 Aug 13.

References

1. Leila C. Sahni et al. Variation in Rotavirus Vaccine Coverage by Provider Location and Subsequent Disease Burden. *Pediatrics*. 2015; 135 (2): 432-439. Doi: 10.1542/peds.2014-0208.
2. World Health Organization African Regional Office Microplanning for immunization service delivery using the Reaching Every District (RED) strategy. World Health Organization African Regional Office. 2009. URL: http://www.rho.org/files/WHO_Microplanning_Immunization_RED_2009.pdf
3. Abou-Nader AJ et al. Global rotavirus vaccine introductions and coverage: 2006 – 2016. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 1-16. Doi: 10.1080/21645515.2018.1470725.
4. Pitzer V.E., Patel M.M., Lopman B.A., Viboud C., Parashar U.D., Grenfell B.T. Modeling rotavirus strain dynamics in developed countries to understand the potential impact of vaccination on genotype distributions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(48):19353-8.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination – Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. Stockholm: ECDC; 2013. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/rotavirus-vaccination-case-control-april2013.pdf>
6. Jonesteller C.L., Burnett E., Yen C., Tate J.E., Parashar U.D. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006 – 2016. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (5): 840 – 850, Doi: 10.1093/cid/cix369.
7. Vакцинпрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf
8. Shah M.P., Dahl R.M., Parashar U.D., Lopman B.A. Annual changes in rotavirus hospitalization rates before and after rotavirus vaccine implementation in the United States. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0191429. Doi: 10.1371/journal.pone.0191429. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0191429>
9. Mitchell Zelman, Carolyn Sanford, Anne Neatby, Beth A Halperin, Donna MacDougall, Corinne Rowsell, Joanne M Langley, Scott A Halperin, and Maritime Universal Rotavirus Vaccination Program (MURVP). Implementation of a universal rotavirus vaccination program: comparison of two delivery systems. *BMC Public Health*. 2014; 14: 908. Doi: 10.1186/1471-2458-14-908.
10. Payne D.C., Staat M.A., Edwards K.M., et al.; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(3): 245 – 253. Doi: 10.1093/cid/cir307.
11. Baker J.M., Tate J.E., Steiner C.A., Haber M.J., Parashar U.D., Lopman B.A. Longer-term direct and indirect effects of infant rotavirus vaccination across all ages in the United States in 2000-2013: analysis of a large hospital discharge data set. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(6): 976-983. Doi: 10.1093/cid/ciy580.
12. Baker J.M., Dahl R.M., Cubilo J., Parashar U.D., Lopman B.A. Effects of the rotavirus vaccine program across age groups in the United States: analysis of national claims data, 2001-2016. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 186. Doi: 10.1186/s12879-019-3816-7.
13. Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F., Van Effelterre T., Atchison C.J., Harris J.P., Shim E., Galvani A.P., Edmunds W.J., Viboud C., Patel M.M., Grenfell B.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One*. 2012; 7(8):e42320. Doi: 10.1371/journal.pone.0042320. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042320>
14. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, Van Effelterre T, Atchison CJ, Harris JP, Shim E, Galvani AP, Edmunds WJ, Viboud C, Patel MM, Grenfell BT, Parashar UD, Lopman BA. *PLoS One*. 2012;7(8):e42320. doi: 10.1371/journal.pone.0042320. Epub 2012 Aug 13.

Авторский коллектив:

Кожанметова Татьяна Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495)672-12-01, e-mail: olneva@cmd.su

Кулешов Константин Валерьевич — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)672-12-01, e-mail: konstantinkul@gmail.com

Кясова Диана Хачимовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495) 672-12-01, e-mail: kyasova@cmd.su

Коновалова Татьяна Александровна — научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495) 672-12-01, e-mail: tnikolaeva@cmd.su

Паркина Наталья Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495) 672-12-01, e-mail: parkina@cmd.su

Подколзин Александр Тихонович — заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н.; тел. +7(495) 672-12-01, e-mail: apodkolzin@pcr.ru

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРИ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

И.П. Салдан¹, Н.В. Карбышева¹, Е.А. Бобровский¹, М.А. Никонорова¹, И.Г. Пашченко²,
О.В. Бесхлебова¹, И.Н. Киушкина¹, У.В. Калинина²

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю, Барнаул, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of measles in adults residents of the Altai territory

I.P. Saldan¹, N.V. Karbysheva¹, E.A. Bobrovsky¹, M.A. Nikonorova¹, I.G. Pashchenko², O.V. Beskhlebova¹,
I.N. Kiushkina¹, U.V. Kalinina²

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Rospotrebnadzor Administration in Altai Territory, Barnaul, Russia

Резюме

Цель: определить клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на территории Алтайского края.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 92 медицинских карт стационарного больного пациентов с подтвержденным диагнозом «Корь» в возрасте от 17 до 54 лет, находившихся на лечении в инфекционных отделениях КГБУЗГБ № 5 и № 11 г. Барнаула в 2015–2018 гг.

Результаты: эпидемическая ситуация по кори в Алтайском крае характеризуется подъемом заболеваемости в 2015 г., а также единичными случаями в 2017–2018 гг. Эпидемиологическими особенностями явились завоз инфекции из сопредельных территорий и из-за рубежа (Республики Казахстан, Турции, Мальдивских островов), несвоевременное установление диагноза кори при поступлении в медицинское учреждение и, как следствие, внутрибольничное инфицирование. Завозной характер инфекции подтвержден генотипированием вируса у заболевших. Развитие заболевания у 23,9% вакцинированных в плановом порядке наблюдалось в возрастной группе старше 30 лет. В клинической картине кори на современном этапе, наряду с классическими проявлениями, у 15,2% пациентов в первые дни болезни отмечены явления гастроэнтерита, у 40,2% заболевших – признаки гепатита (синдром цитолиза).

Заключение: преобладание среди больных лиц старше 30 лет может свидетельствовать об угасании постпрививочного иммунитета. Дополнительное проведение иммунизации против кори в зрелом возрасте (после 30 лет) повысит эффективность мероприятий по реализации программы элиминации кори на территории Алтайского края. Развитие синдрома гастроэнтерита до 5-го дня болезни (в среднем на $2,5 \pm 0,9$ сутки), гепатита в периоде разгара (у 15,2% и 40,2% больных соответственно) определяло постановку ошибочного диагноза «Энтеровирусная инфекция», «Псевдотуберкулез» и т.д. и заслуживает внимания практикующих врачей.

Ключевые слова: корь, заболеваемость, эпидемиология, особенности клинической картины, вакцинация.

Abstract

The aim of the study is to determine the clinical and epidemiological features of measles in the Altai territory.

Materials and methods: a retrospective analysis of 92 medical histories of inpatient patients with a confirmed diagnosis of «Measles» at the age of 17 to 54 years, who were treated in the Infectious Departments of City Hospitals № 5 and № 11 in Barnaul in 2015–2018, was made.

Results: the epidemic situation of measles in the Altai territory is characterized by an increase of morbidity rate in 2015, as well as isolated cases in 2017–2018. The peculiarity of the outbreak of the disease was in-hospital infection of patients upon admission to medical hospitals and late diagnosis of measles, as well as the importation of infection from adjacent territories (regions of Russia and the Republic of Kazakhstan), which is confirmed by genotyping of the virus in patients. The development of the disease in 23,9% of those, who were vaccinated, was routinely observed in the age group older than 30 years. In the clinical picture of measles at the present stage, along with the classical manifestations, in 15.2% of patients in the first days of the disease gastroenteritis was marked, in 40.2% of patients the signs of hepatitis (cytolysis syndrome) were observed.

Conclusion: the prevalence among the patients, older than 30 years, may indicate the extinction of post-vaccination immunity. Timely immunization against measles in adulthood (after 30 years), will increase the effectiveness of measures to implement the program of elimination of measles in the Altai territory. The development of gastroenteritis up to the 5 days of the disease (on average 2.5 ± 0.9 days), hepatitis in the period of height of the disease (in 15.2% and 40.2% of patients, respectively), determined the erroneous diagnosis of «Enterovirus infection», pseudotuberculosis, etc. and deserved the attention of practitioners.

Key words: measles, morbidity rate, epidemiology, clinical features, vaccination.

Введение

На протяжении длительного времени корь остается одной из наиболее значимых проблем, как для мирового здравоохранения, так и для здравоохранения нашей страны. Успехи специфической профилактики позволили снизить распространенность этой «вакциноуправляемой инфекции», однако полной элиминации кори в Российской Федерации пока обеспечить не удалось. Вспышки данного заболевания продолжают ежегодно регистрироваться на различных территориях страны [1, 2, 3, 4]. Заболеваемость корью в России связана как с завозом инфекции из-за рубежа, так и с наличием «неиммунных лиц» [1, 2, 5]. Так, в 47 из 53 стран Европы (89,54 на 100 тыс. нас.) только в 2018 г. корью переболели 82 596 человек и умерли 72 жителя — как дети, так и взрослые. При этом наибольшая заболеваемость (1209,25 на 100 тыс. нас.) в 2018 г. зарегистрирована на территории Украины (53 218 случаев) [6].

В Алтайском крае, длительный период свободном от кори, с 2015 по 2018 г. зарегистрировано 111 случаев этой инфекции, из них 96 случаев — в г. Барнауле. Установлены факты завоза кори в Алтайский край из Республики Казахстан, Турции, Мальдивских островов, что получило подтверждение по результатам молекулярно-генетических исследований.

Анализ современной эпидемической ситуации показывает, что в последние годы корь все чаще регистрируется среди взрослого населения и нередко имеет свои клинические особенности, вплоть до случаев атипичного течения [3]. Это обуславливает несвоевременную диагностику болезни и определяет практически важные эпидемиологические аспекты — позднюю изоляцию источников инфекции, нозокомиальность процесса, а также повышение рисков развития тяжелых форм, специфических и неспецифических осложнений кори [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Цель исследования — определить клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых жителей Алтайского края.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 92 медицинских карт стационарного больного (форма №003/у-80), взрослых пациентов, находившихся на лечении в 2015–2018 гг. в инфекционном отделении Городской больницы № 5 г. Барнаула и Городской больницы №11 г. Барнаула, с подтвержденным диагнозом «Корь». Из них 50 женщин (54,3%) и 42 мужчины (45,7%) в возрасте от 17 до 54 лет (в среднем $33,2 \pm 0,8$ года, возраст мужчин — $28,9 \pm 0,9$ года, возраст женщин — $36,7 \pm 1,0$ года). Среди пациентов 87,0% городские жи-

тели, остальные — жители сел и пригородных поселков. 51 человек (55,4%) имели постоянное место работы, 26,1% не были трудоустроены, 7 женщин находились в отпуске по уходу за ребенком (7,6%) и 10,9% — студенты медицинского вуза. Диагноз «Корь» установлен на основании совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных, дифференциальной диагностики с экзантемами другой этиологии (иерсиниозы, краснуха, энтеровирусная инфекция и др.) с использованием иммуноферментных и молекулярно-биологических методов [13]. Для лабораторного подтверждения кори использованы результаты обнаружения специфических антител класса IgM при исследованиях, выполненных в региональном центре по надзору за корью и краснухой в Центре гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области методом иммуноферментного анализа (ИФА). Генотипирование вируса кори проведено в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета.

По результатам исследования была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2010 Professional, Statistica 10.0 (русифицированная версия) осуществлялся статистический анализ. Для сравнения выборок использовали методы параметрической статистики — *t*-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в независимых выборках использовали критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Результаты и обсуждение

Все пациенты в период с 2015 по 2018 г. были госпитализированы в инфекционные отделения с февраля по май. Необходимо отметить, что больные поступали в стационар на 4–6-й день от начала болезни (в среднем на $5,2 \pm 0,3$ день). На этапе оказания первичной медико-санитарной медицинской помощи в амбулаторных условиях (поликлиника по месту проживания больного) предварительный диагноз «Корь» был поставлен 89,1% больных. Остальные больные (10,9%) были направлены в инфекционные отделения с такими диагнозами, как псевдотуберкулез (2 человека), энтеровирусная инфекция (1 человек), острое респираторное заболевание + иерсиниоз (3 человека), экзантема

неясного генеза (2 человека), острое респираторное заболевание (1), лакунарная ангина (1).

По данным эпидемиологического анамнеза, 34,8% пациента указали на контакт с больным корью за $11,2 \pm 1,0$ дней до начала болезни, из них 14 пациентов имели длительный контакт в течение 4–16 дней. Внутрисемейный контакт либо контакт с коллегами на работе имели 50,0% заболевших. Как нозокомиальная инфекция корь зарегистрирована у 30,4% пациентов. При генотипировании материала от заболевших выделен штамм вируса кори H1 китайского происхождения в 2015 г. В 2018 г. у 5 больных на территории Алтайского края выделен генотип D8 GirSomnath, что определено завозным характером инфекции. Небольшой процент пациентов (4,4%) указывали на возможно перенесенную корь в детском возрасте [7]. Только у 22 больных (23,9%) в истории болезни имелись документированные сведения о вакцинации против кори согласно Национальному календарю прививок в детском возрасте. 11 человек (12,0%) были вакцинированы по эпидемическим показаниям на $8,2 \pm 2,0$ день с момента контакта. У остальных пациентов (59,7%) прививочный анамнез восстановить не удалось.

Продолжительность инкубационного периода у лиц, которые смогли точно назвать дату контакта с больным корью, в среднем составил $13,3 \pm 2,6$ дней. Клиническая картина заболевания отражала типичное течение кори. Острое начало болезни с лихорадочно-интоксикационного синдрома установлено у 89 человек (96,7%), у 3 больных (3,3%) температура тела на всем протяжении болезни оставалась в норме (ранее вакцинированные). Повышение температуры тела до 38°C зарегистрировано у 32 больных (34,8%), до 39°C — у 44 (47,8%) пациентов, у 13 пациентов (14,1%) температура тела достигала 40°C . Продолжительность лихорадочного периода составила от 1 до 18 дней ($5,4 \pm 0,4$ дней). По типу температурной кривой установлен постоянный тип (febris continua) — у 79,3% больных, у остальных — ремитирующая лихорадка (febris remittens) с суточными колебаниями в 1–2 градуса. Анализ жалоб показал, что чаще всего пациенты (в 100% случаев) отмечали общую слабость, снижение либо отсутствие аппетита, миалгии и/или артралгии и только 40,2% пациентов жаловались на головную боль, которая беспокоила на высоте лихорадки.

Больных также беспокоили сухой либо влажный кашель (60,9% пациентов) в течение 2–13 дней ($6,6 \pm 0,3$ дней), боли при глотании (57,6% больных) и першение в горле (14,1%), наличие слизистых выделений из носа (31,5% пациентов), явления конъюнктивита (18,5% больных) и склерита (10,9%).

При первичном осмотре ротоглотки в приемном покое стационара у 92,4% заболевших отмече-

ны гиперемия и инъекция слизистой ротоглотки, у 39,1% пациентов — гиперемия и гипертрофия небных миндалин (из них у 31,5% пациентов миндалины были гипертрофированы до 1 степени, у 7,6% — до 2 степени) и только у 23,9% больных, поступивших в первые 4 дня болезни, на слизистой оболочке щек выявлены пятна Бельского — Коплика — Филатова. На высоте лихорадки у 68,5% пациентов отмечалась тахикардия. У большинства больных артериальное давление (АД) оставалось в пределах нормы (91,3%), у 7,6% пациентов (гипертоническая болезнь в анамнезе) зарегистрировано повышение АД до 140/80–160/100 мм рт. ст. и только у 1 пациента АД не превышало показателей 90/60 мм рт. ст.

Характерный признак кори — экзантема — зарегистрирована у всех больных на $3,5 \pm 0,2$ день болезни. При этом все заболевшие отмечали классическую этапность высыпаний: элементы сыпи первоначально возникали на лице и шее, затем распространялись в области груди и живота и в дальнейшем по всему телу. Сыпь имела пятнисто-папулезный характер и не сопровождалась какими-либо субъективными ощущениями. Продолжительность периода экзантемы составила от 4 до 15 дней ($8,1 \pm 0,2$ дней), с обратным развитием в том же порядке, в каком появилась, с периодами пигментации и отрубевидного шелушения в течение 1–2 недель.

У 59,8% пациентов выявлена лимфоаденопатия: увеличение подчелюстных лимфатических узлов (63,6%), шейных узлов (36,4%). Лимфатические узлы были увеличены до 1,0–1,5 см в диаметре, не спаяны с окружающими тканями и только 4,4% пациентов отмечали их умеренную болезненность при пальпации.

Особенностью течения кори у 15,2% наблюдаемых больных было развитие явлений гастроэнтерита до 5-го дня болезни (в среднем на $2,5 \pm 0,9$ сутки), с частотой стула до 4–8 раз в сутки и длительностью от 2 до 8 дней ($5,2 \pm 0,4$ дней). Эти пациенты с проявлениями диареи в разгаре болезни были направлены в стационар с диагнозом «Энтеровирусная инфекция», «Псевдотуберкулез», «Вирусные респираторные инфекции». В 3,3% случаев жидкий стул отмечен после 5-го дня болезни (на $7,7 \pm 0,9$ день). По данным литературы, поражение эпителия кишечника в соответствии с патогенезом коревой инфекции возникает не более чем у 6–8% больных [11].

В гемограмме на момент поступления больных в стационар выявлены: у 22,8% — лейкопения, у 5,4% пациентов — лейкоцитоз, у 39,1% больных — снижение уровня тромбоцитов ($44–159 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ более 15 мм/ч — у 66,3% больных. В формуле крови у 19,6% пациентов явления нейтрофилеза, у 35,9% — относительная лимфопения и у 16,3%

больных — лимфоцитоз; в общем анализе мочи — умеренная протеинурия у 45,7% больных и лейкоцитурия у 28,3% больных.

При биохимическом исследовании отмечено повышение активности трансаминаз: АЛАТ у 40,2% больных (от 41 Ед/л до 727 Ед/л) и АсАТ у 35,9% пациентов (от 39 Ед/л до 555 Ед/л), не сопровождавшееся нарушением пигментного обмена и увеличением размеров печени [19, 20].

По оценке общего состояния больных, высоты лихорадки, выраженности симптомов интоксикации, характера и выраженности экзантемы среднетяжелое течение кори наблюдалось у большинства заболевших (64,1%). У 33,7% пациентов заболевание протекало в легкой форме и только у 2 больных отмечено тяжелое осложненное течение с развитием верхнедолевой пневмонии и двустороннего процесса в легких.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия, направленная на купирование симптомов заболевания. Пациенты со средней степенью тяжести получали инфузионную дезинтоксикационную терапию и 88,0% больных — десенсибилизирующие препараты. Пациенты с пневмонией были осмотрены пульмонологом с рекомендациями назначения антибактериальной терапии (цефотаксим 2,0 дважды в сутки).

Все пациенты были выписаны из стационара с выздоровлением через 3–14 дней (в среднем на $8,7 \pm 0,3$ день) от момента госпитализации.

В связи с подъемом заболеваемости корью в Алтайском крае в 2015–2018 гг. выполнению краевого межведомственного Плана мероприятий по реализации программы элиминации кори было уделено особое внимание. В последние 3 года охват вакцинацией взрослого населения в возрасте 18–35 лет составил от 96,5 до 98,8% и существенно возрос в возрастной группе 36–59 лет с 11% до 61,5%. Вакцинация декретированных групп риска по итогам 2017 г. достигла 97,1%. Во исполнение Постановления главного государственного санитарного врача по Алтайскому краю от 13 апреля 2018 г. с мая по июнь в крае проводилась подчищающая иммунизация против кори. Привито более 14 тысяч человек, в том числе 1770 детей и 12 638 взрослых, среди них 7372 медицинских работника, 2748 работников торговли, сферы обслуживания, транспорта, 1943 работника образования, 575 прочих контингентов без ограничения возраста, не имеющих сведений о прививках или имеющих одну прививку после проверки достоверности информации, и 1770 детей, имевших медицинские отводы и/или отказы.

Заключение

Высокая контагиозность инфекции, несвоевременность ее диагностики у первых заболевших

при оказании медицинской помощи, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях способствовали распространению инфекции. В эпидемический процесс были вовлечены контактные лица, включая и медицинских работников. Особенностью вспышки явилось внутрибольничное заражение пациентов при поступлении в медицинские организации при поздно установленном диагнозе «Корь» у первых больных. Как нозокомиальная инфекция корь в крае зарегистрирована у 30,4% пациентов, что потребовало проведения большего объема противоэпидемических мероприятий [22].

Среди причин развития заболевания у привитых (в 23,9% случаев) могли быть как вторичные вакцинальные неудачи, так и отсутствие бустирования диким вирусом привитых из-за снижения интенсивности циркуляции вируса на этапе элиминации кори. Преобладание среди больных лиц старше 30 лет может свидетельствовать об угасании противокорьевого постпрививочного иммунитета, полученного в детском возрасте, и обосновывает проведение иммунизации против кори в зрелом (после 30 лет) возрасте [10, 17, 21].

Клиническая картина кори у госпитализированных больных характеризовалась типичным течением [11–13] с преобладанием лихорадочного интоксикационного синдрома, наличием экзантемы, этапности высыпаний, катаральных симптомов, регионарной лимфаденопатии, диареи и гепатита, среднетяжелым течением у большинства пациентов (64,1%). Наличие (при первичном осмотре в условиях стационара) на слизистой оболочке щек патогномоничных для кори пятен Бельского — Коплика — Филатоватолю у 23,9% госпитализированных связано с поздним поступлением больных в стационар (на 4–6-е сутки), и у взрослых больных этот симптом наблюдается не всегда [20].

Заболевание корью взрослого опасно развитием осложнений, наиболее частыми из которых являются поражение дыхательной системы (ларингит, бронхит, бронхиолит, пневмония), желудочно-кишечного тракта (гастроэнтерит, гепатит, колит) и центральной нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит). По данным представленного анализа у 2 пациентов диагностирована пневмония, у 18,5% — абдоминальный синдром и признаки гепатита (по активности трансаминаз) — у 40,2% больных, что согласуется с данными других исследователей. Так, в работе Эсауленко Е.В. и др., 2012 у 18,5% пациентов была кратковременная диарея, и у 3,7% пациентов заболевание осложнилось развитием гастроэнтерита, у 44,4% пациентов отмечено увеличение размеров печени и гиперферментемия [19].

Особенностью течения кори на современном этапе следует рассматривать развитие синдро-

ма гастроэнтерита, гепатита до 5-го дня болезни (в среднем на $2,5 \pm 0,9$ сутки) в периоде разгара (у 15,2% и 40,2% больных соответственно), что определяло постановку ошибочного диагноза «Энтеровирусная инфекция», псевдотуберкулез, ОРВИ на догоспитальном этапе, в ряде случаев при поступлении в стационар, несвоевременность противоэпидемических мероприятий и заслуживает внимание практикующих врачей.

При отсутствии специфического этиотропного лечения, направленного против вируса кори, в качестве этиотропной терапии рекомендуют рекомбинантные интерфероны $\alpha 2b$ [13]. При тяжелом течении показано назначение рибавирина и витамина А (при поражении глаз), что снижает длительность симптомов болезни и частоту осложнений [15].

Литература

1. Корь в России: проблемы ликвидации / Г.Г. Онищенко [и др.]; под ред. Г.Г. Онищенко. — М., 2017. — 551 с.
2. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации / А.В. Ноздрачева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — № 18. — С. 18–26.
3. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции / О.В. Цвиркун [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 3. — С. 18–25.
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018г. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 [электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2018. — Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.
5. Макинтош Д. Вакцины для путешественников и вакцины для взрослых: стрельба по движущимся мишеням! / Макинтош Д. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2018. — № 1. — С. 10–13.
6. Ежемесячная сводка эпидемиологических данных ВОЗ, 1/2019, Январь–Декабрь 2018 / Случаи кори, зарегистрированные Январь–Декабрь 2018 (данные по состоянию на 01 февраль 2019 г.) [электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — 2019. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata/who-epidata-no-12019>.
7. Актуальные проблемы коревой инфекции / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатрия. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 120–129.
8. Корь у беременных: риск, диагностика, тактика ведения (в помощь практическому врачу) / Е.А. Чебакина [и др.] // Университетская клиника. — 2017. — Т. 2, № 3(24). — С. 177–183.
9. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands / B.M. Laksono [et al.] // Nature Communications. — 2018. — Vol. 9, № 1. — P. 11–24.
10. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой / А.П. Топтыгина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 341–348.
11. Феклисова Л.В. Корь сегодня. Клинико-эпидемиологическое наблюдение больных в московском регионе / Л.В. Феклисова, М.А. Костина, В.И. Филиппова // Лечение и профилактика. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 69–78.
12. Клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на современном этапе / Ш.А. Кулжанова [и др.] // Инфектология. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 39–46.
13. Корь у детей. Клинические рекомендации: стандарты ведения больных для врачей [Электронный ресурс] // Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО АВИСПО); Международная общественная организация «Евро-Азиатское Общество по Инфекционным Болезням», 2015. — Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/807>.
14. Progress Toward Measles Elimination — European Region, 2009–2018 / L.A. Zimmerman [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2019. — Vol. 68. — P. 396–401.
15. Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles / A. Bichon [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96. — P. 1–4.
16. Топтыгина А.П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи / А.П. Топтыгина // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 7–14.
17. Артемова И. В. Эпидемия кори. Реальна ли угроза? / И. В. Артемова, Т.В. Куличенко // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, № 5. — С. 358–361.
18. Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в Республике Татарстан / Л.Г. Авдоница [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 43–49.
19. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых. / Е.В. Эсауленко [и др.] // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3. — С. 90–92.
20. Ющук Н.Д. Вирусные болезни [Электронный ресурс]: учебное пособие / под ред. Н. Д. Ющука. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 640 с. — Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970435847.html>.
21. Сафьянова Т.В. Особенности развития эпидемического процесса кори в Алтайском крае в допрививочном периоде и в периоды введения иммунизации / Т.В. Сафьянова, Н.В. Лукьяненко // Медицинский альманах. — 2011. — № 5. — С. 222–224.
22. Клинико-эпидемиологические аспекты современной кори в Алтайском крае / Н.В. Лукьяненко [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 5. — С. 122–125.

References

1. Kor' v Rossii: problemy likvidatsii / G.G. Onishchenko [i dr.] ; pod red. G.G. Onishchenko. — M., 2017. — 551 s.
2. Immunologicheskaya vospriimchivost' naseleniya megapolisa k kori na etape ee eliminatsii / A.V. Nozdracheva [i dr.] // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. — 2019. — № 18. — S. 18–26.
3. Zaboлеваemost' kor'yu v raznykh vozrastnykh gruppah v period eliminatsii infektsii / O.V. Cvirkun [i dr.] // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2017. — № 3. — S. 18–25.
4. Infektsionnaya zaboлеваemost' v Rossijskoj Federatsii za yanvar'-dekabr' 2018g. Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za yanvar'-dekabr' 2018 [elektronnyy resurs] // Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka . — 2018. — Rezhim dostupa : https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

5. Makintosh D. Vakciny dlya puteshestvennikov i vakciny dlya vzroslykh: strel'ba po dvizhushchimsya misheniyam! / Makintosh D. // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. — 2018. — № 1. — S.10–13.

6. Ezhesemyachnaya svodka epidemiologicheskikh dannykh VOZ, 1/2019, YAnvar'—Dekabr' 2018 / Sluchai kori, zaregistrirovannye YAnvar'—Dekabr' 2018 (dannye po sostoyaniyu na 01 fevral' 2019 g.) [elektronnyy resurs] // Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. — 2019. — Rezhim dostupa : <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata/who-epidata-no-12019>.

7. Aktual'nye problemy korevoj infekcii / V.N. Timchenko [i dr.] // Pediatriya. — 2017. — T.8, № 3. — S. 120–129.

8. Kor' u beremennykh: risk, diagnostika, taktika vedeniya (v pomoshch' prakticheskomu vrachu) / E.A. Chebalina [i dr.] // Universitetskaya klinika. — 2017. — T.2, № 3(24). — S. 177–183.

9. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands / B.M. Laksono [et al.] // Nature Communications. — 2018. — Vol. 9, № 1. — P. 11–24.

10. Vliyaniye osobennostey populyatsionnogo immuniteta na strukturu zabolevaemosti kor'yu i krasnuhoj / A.P. Toptygina [i dr.] // Infektsiya i immunitet. — 2018. — T. 8, № 3. — S. 341–348.

11. Feklisova L.V. Kor' segodnya. Kliniko-epidemiologicheskoe nablyudenie bol'nykh v moskovskom regione / L.V. Feklisova, M.A. Kostina, V.I. Filippova // Lechenie i profilaktika. — 2018. — T. 8, № 4. — S. 69–78.

12. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti kori u vzroslykh na sovremennoy etape / S.H.A. Kulzhanova [i dr.] // Infektologiya. — 2015. — T. 7, № 2. — S. 39–46.

13. Kor' u detej. Klinicheskie rekomendatsii: standarty vedeniya bol'nykh dlya vrachej [Elektronnyy resurs] // Mezhhregional'naya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachej infektsionistov Sankt-Peterburga i Leningrad-

skoj oblasti» (MOO AVISPO); Mezhdunarodnaya obshchestvennaya organizatsiya «Evro-Aziatskoe Obshchestvo po Infektsionnym Bolezniam», 2015. — Rezhim dostupa: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/807>.

14. Progress Toward Measles Elimination — European Region, 2009–2018 / L.A. Zimmerman [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2019. — Vol. 68. — P. 396–401.

15. Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles / A Bichon [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96. — P. 1–4.

16. Toptygina A.P. Obshchie zakonomernosti formirovaniya i podderzhaniya specificheskogo gumoral'nogo immunnogo otveta na primere otveta na virusy kori i krasnuhi / A.P. Toptygina // Infektsiya i immunitet. — 2014. — T. 4, № 1. — S. 7–14.

17. Artemova I. V. Epidemiya kori. Real'na li ugroza? / I. V. Artemova, T.V. Kulichenko // Voprosy sovremennoy pediatrii. — 2017. — T.16, №5. — S. 358–361.

18. Kollektivnyy immunitet k virusu kori u medicinskih rabotnikov i studentov medicinskih kolledzhej v Respublike Tatarstan / L.G. Avdonina [i dr.] // Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika. — 2019. — T.18, №1. — C.43–49.

19. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika kori u vzroslykh. / E.V. Esaulenko [i dr.] // Lechenie i profilaktika. — 2012. — № 3. — S. 90–92.

20. YUshchuk N.D. Virusnye bolezni [Elektronnyy resurs]: uchebnoye posobie / pod red. N. D. YUshchuka. — M. : GEOTAR-Media, 2016. — 640 s. — Rezhim dostupa: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970435847.html>.

21. Saif'yanova T.V. Osobennosti razvitiya epidemicheskogo processa kori v Altajskom krae v doprivivochnom periode i v periody vvedeniya immunizatsii / T.V. Saif'yanova, N.V. Luk'yanenko // Medicinskij al'manah. — 2011. — №5. — S. 222–224.

22. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty sovremennoy kori v Altajskom krae / N.V. Luk'yanenko [i dr.] // Medicinskij al'manah. — 2015. — № 5. — S. 122–125.

Авторский коллектив:

Салдан Игорь Петрович — ректор, заведующий кафедрой гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(385)256-68-00; e-mail: saldan1960@mail.ru

Карбышева Нина Валентиновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(385)226-83-42; e-mail: nvk80@rambler.ru

Бобровский Евгений Александрович — декан медико-профилактического факультета, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(385)226-83-42; e-mail: mpfak@yandex.ru

Никонорова Марина Анатольевна — профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(385)226-83-42; e-mail: ma.nikulina@mail.ru

Пашенко Ирина Геннадьевна — руководитель Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, государственный советник Российской Федерации 3 класса; тел.: 8(385)224-29-96; e-mail: mail@22.rosпотребнадзор.ru

Бесхлебова Ольга Васильевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(385)226-83-42; e-mail: olg.deriglazova@yandex.ru

Киушкина Ирина Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(385)226-83-42; e-mail: i.kiushkina@mail.ru

Калинина Ульяна Васильевна — заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, государственный советник Российской Федерации 1 класса; тел.: 8(385)224-29-96; e-mail: mail@22.rosпотребнадзор.ru

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СЛУХОВУЮ ФУНКЦИЮ

Р.А. Иванова^{1,2,3}, М.Ю. Бобошко^{2,4}, Е.С. Гарбарук^{2,3}, С.М. Вихнина², В.В. Васильев^{1,4}, Н.В. Рогозина^{1,3}, А.А. Гринева¹

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

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

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

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

Congenital cytomegalovirus infection and its impact on the auditory function

R.A. Ivanova^{1,2,3}, M.Yu. Boboshko^{2,4}, E.S. Garbaruk^{2,3}, S.M. Vikhnina², V.V. Vasiliev^{1,4}, N.V. Rogozina^{1,3}, A.A. Grineva¹

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

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

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

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

Резюме

Врожденная цитомегаловирусная инфекция является значимым фактором по развитию сенсоневральной тугоухости у детей. Особенности тугоухости, вызванной цитомегаловирусной инфекцией, являются возможностью отсроченных нарушений слуха, а также флюктуирующий или прогрессирующий ее характер. Это приводит к запоздалой диагностике снижения слуха у детей и значительным образом затрудняет их слухоречевую реабилитацию.

Цель: оценить частоту, характер и сроки возникновения сенсоневральной тугоухости у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, разработать и внедрить алгоритм аудиологического обследования для данной группы пациентов.

В статье представлены результаты аудиологического обследования 60 детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (основная группа). Группу сравнения составил 61 ребенок без данного заболевания, но с другими факторами риска по развитию сенсоневральной тугоухости. Возраст обследуемых составил от 2 месяцев до 7 лет. Выполнялась динамическая оценка состояния слуха в течение четырех лет. Использовались следующие аудиологические тесты: регистрация коротколатентных и стационарных слуховых вызванных потенциалов, отоакустической эмиссии, импедансометрия, тональная пороговая аудиометрия в разных форматах в зависимости от возраста и уровня развития, речевые тесты.

Результаты: сенсоневральная тугоухость от легкой до глубокой степени была выявлена у 17% детей основной группы, из них в 30% случаев имело место отсроченное снижение слуха. В группе сравнения снижение слуха было диагностировано у 5% детей. У детей старше 4 лет без периферических нарушений слуха были проведены тесты по оценке центральных отделов слуховой

Abstract

Congenital cytomegalovirus infection contributes substantially to the incidence of sensorineural hearing loss, which may be late-onset, progressive or fluctuating. It leads to delayed diagnostics of hearing impairments in children.

The aim is to assess the frequency and time of hearing loss occurrence in children with congenital cytomegalovirus infection and to develop the audiological follow-up algorithm adapted for those children.

Materials and methods: 60 children with verified congenital cytomegalovirus infection have been involved into research as the main group. 61 children, with other sensorineural hearing loss risk factors, but excluding congenital cytomegalovirus, were included into the comparison group. The age of children ranged from 2 months to 7 years old. The follow-up duration was up to 4 years. Audiological assessment included: auditory brainstem response, auditory steady state response, otoacoustic emissions, impedancemetry, pure tone audiometry (its type depended on the children's age and development level) and speech tests.

Results: Hearing loss was revealed in 17% of the main group, it varied from mild to severe degree. Among these children 30% developed late-onset hearing loss. 5% of children of the comparison group were identified with congenital hearing loss. Assessment of central auditory pathways function has been performed in children elder than 4 years old: 70% of children of the main group and 10% of children of the comparison one were identified with auditory processing disorders.

The received data may be used by otolaryngologists, audiologists, pediatricians and infectious diseases physicians. The developed follow-up admits timely diagnostics of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus.

системы; признаки центральных слуховых расстройств выявлены у 70 % детей основной группы и у 10 % группы сравнения.

Полученные данные можно использовать в практике оториноларингологов, сурдологов, инфекционистов, педиатров. Разработанный алгоритм обследования позволяет своевременно выявлять нарушения слуха, возникшие вследствие врожденной цитомегаловирусной инфекции, в том числе и отсроченные.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, сенсоневральная тугоухость, отсроченные нарушения слуха.

Введение

Внутриутробные инфекции (ВИ) — это группа инфекционных заболеваний эмбриона, плода или новорожденного, вызываемых вирусами, бактериями, простейшими. В англоязычной литературе для обозначения наиболее опасных для плода инфекций используется термин TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex — токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, простой герпес, другие) [1]. Существенный вклад в заболеваемость врожденными инфекциями вносит цитомегаловирус (ЦМВ) [2]; по разным данным, он выявляется у 0,18–2,5% новорожденных [3].

Наряду с другими грозными осложнениями, такими как поражение центральной нервной системы, гепатит, ретинопатия и др., цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) нередко может приводить к развитию сенсоневральной тугоухости (СНТ), являясь ее причиной у 15–21% детей со снижением слуха [3, 4]. СНТ развивается у каждого пятого ЦМВ-инфицированного новорожденного. Это позволяет считать ЦМВИ одним из основных факторов развития генетически недетерминированной тугоухости [5]. При манифестной форме ЦМВИ риск возникновения СНТ составляет от 40 до 60% [6]. При бессимптомной форме частота возникновения тугоухости значительно меньше и составляет от 10% до 15% [6, 7]. Однако в связи с тем, что пациенты с бессимптомной формой ЦМВИ составляют около 90% от всех инфицированных ЦМВ детей, ее вклад в структуру детской СНТ является также очень значимым [7, 8]. Существует множество теорий относительно механизма развития ЦМВ-ассоциированной тугоухости, однако единого его понимания к настоящему времени нет [9–11]. При этом доказано, что любая форма ЦМВИ, как манифестная, так и бессимптомная, может привести к снижению слуха [12].

Особенностями ЦМВ-ассоциированной тугоухости являются возможность отсроченных нарушений слуха, а также флюктуирующий или прогрессирующий характер тугоухости [7, 13, 14]. Более раннее прогрессирование СНТ, как правило,

Key words: congenital cytomegalovirus infection, sensorineural hearing loss, delayed hearing loss.

ожидается у пациентов, перенесших манифестную форму ЦМВИ [6, 15]. Неонатальный аудиологический скрининг позволяет выявить меньше половины случаев ЦМВ-ассоциированной тугоухости [13]. Это приводит к запоздалой диагностике снижения слуха у детей и значительным образом затрудняет их слухоречевую реабилитацию. В редких случаях у детей с СНТ на фоне врожденной ЦМВИ возможно улучшение слуха с возрастом [16, 17]. Таким образом, ЦМВИ заслуживает особого внимания как одна из самых распространенных причин СНТ с нестабильным течением и отсроченным началом, а потому дети, внутриутробно инфицированные ЦМВ, нуждаются в длительном динамическом наблюдении специалистов-сурдологов [16, 18].

Существенной проблемой в практике инфекционистов и сурдологов является большое число детей с бессимптомной формой ЦМВИ (90%), которые выпадают из их поля зрения, но при этом находятся в группе риска по возникновению отсроченных нарушений, в том числе СНТ. На сегодняшний день единый алгоритм, согласно которому должно проводиться аудиологическое обследование детей с врожденной ЦМВИ, отсутствует, в то время как необходимость его создания очевидна.

Цель исследования — оценка частоты, характера и сроков возникновения СНТ у детей с врожденной ЦМВИ; разработка и апробация алгоритма аудиологического обследования детей с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы

На базе лаборатории слуха и речи НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова был обследован 121 пациент, из которых 60 составили основную группу, а 61 — группу сравнения. Критериями включения в основную группу были возраст от 1 месяца до 7 лет и наличие врожденной ЦМВИ, подтвержденной данными серологических исследований или положительными результатами ПЦР. Критериями исключения яви-

лось наличие челюстно-лицевых аномалий и гемодинамически значимого порока сердца. В группу сравнения включались дети с факторами риска по развитию СНТ, которые имели место в раннем неонатальном периоде, но без ЦМВИ (что подтверждалось отрицательными результатами ПЦР и серологических методов). Возраст обследуемых группы сравнения не отличался от возраста пациентов основной группы.

В рамках комплексного аудиологического обследования всем детям выполняли регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, стационарных слуховых вызванных потенциалов, задержанной вызванной отоакустической эмиссии, отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения, тимпанометрию (до 6 месяцев использовался зондирующий тон 1000 Гц; старше 6 месяцев — 226 Гц), для детей старше 6 месяцев проводилась акустическая рефлексометрия. Результаты объективных методов обследования дополнялись данными поведенческой аудиометрии: до 2 лет выполнялась аудиометрия со зрительным подкреплением, начиная с 2 лет — игровая аудиометрия. Пациентам старше 4 лет в исследование были включены тесты, направленные на выявление центральных слуховых расстройств (ЦСР): тест чередующейся бинауральной речью, дихотический тест и речевое тестирование на фоне ипсилатеральной помехи.

На первом этапе проводился подробный анализ историй болезни; из анамнеза были выделены следующие факторы риска тугоухости и глухоты: малый срок гестации, на котором произошли роды (менее 32 недель), низкая оценка по шкале Апгар (менее 4 на первой минуте и менее 6 на 5-й минуте), низкая (менее 1500 г) или экстремально низкая (менее 1000 г) масса тела при рождении, длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ более 5 суток), применение ототоксических препаратов, высокий уровень общего билирубина (более 200 мкмоль/л).

Большинство детей родились недоношенными и длительно находились в отделении патологии новорожденных, поэтому первое комплексное аудиологическое обследование проводилось обычно в возрасте 2–3 месяцев. Затем аудиологическое обследование выполнялось каждые 1–2 месяца в возрасте от 0 до 12 месяцев, каждые 4–6 месяцев в возрасте от 12 до 36 месяцев, один раз в полгода для детей возраста 3–6 лет.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ историй болезни, из 60 детей основной группы 53,3% родились на сроке гестации менее 32 недель; 28,3% — с очень низкой массой тела, 25% — с экстремально низкой массой тела; 35% детей находились на ИВЛ более 5 суток; у 31,7% имела место гипербилирубинемия; в лечении 50% детей применялись ототоксические

препараты (ототоксические антибиотики, мочегонные препараты); у 10% была низкая оценка по Апгар на 1-й минуте жизни, у 21,7% — на 5-й минуте. В группе сравнения, которую составили 61 человек, распределение факторов риска оказалось следующим: глубоко недоношенными родились 67,2% детей; 34,4% были с очень низкой массой тела, 23% — с экстремально низкой массой тела; 44,3% находились на ИВЛ более 5 суток; у 18% была диагностирована гипербилирубинемия; ототоксические препараты применялись у 60,7% детей; низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была выставлена у 22,9% детей, на 5-й — у 41% детей. Значимая разница ($p=0,04$) по распределению факторов риска в двух группах выявлена только по одному показателю — цитомегаловирусной инфекции (рис. 1).

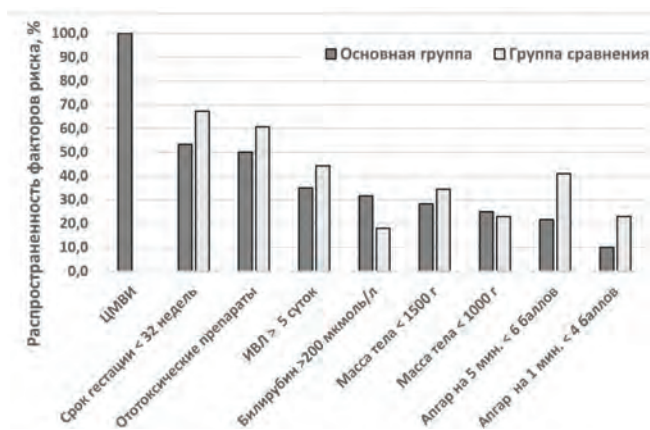


Рис. 1. Распространенность факторов риска по тугоухости в основной группе и группе сравнения

В результате аудиологического обследования нарушения слуха выявлены у 10 (16,7%) детей основной группы. Из них врожденная СНТ диагностирована у 7 детей (11,7%), отсроченные нарушения — у 3 детей. Степени снижения слуха при врожденной тугоухости распределились следующим образом: в 4 случаях выявлена двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость (ХСНТ) 4-й степени, в одном случае — двусторонняя ХСНТ 3-й степени, в одном случае — односторонняя ХСНТ 1-й степени; у 1 ребенка диагностирована слуховая нейропатия с порогами регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов более 100 дБ и наличием микрофонного потенциала (мальчик родился на 27-й неделе гестации с весом 600 г). Отсроченные нарушения слуха были выявлены у 3 детей (3%) из 10: у 1 ребенка с исходно нормальным слухом к возрасту 1 год развилась двусторонняя ХСНТ 4-й степени; у второго ребенка с односторонней врожденной ХСНТ 4-й степени к двум годам произошло ухудшение слуха на второе ухо от нормы до 4-й степени тугоухости; у третьего ребенка двусторонняя ХСНТ 1-й сте-

пени была впервые выявлена к 3 годам. В группе сравнения врожденное снижение слуха диагностировано только у 3 (4,9%) из 61 пациента: у одного — ХСНТ 2-й степени, у двоих — слуховая нейропатия (рис. 2).

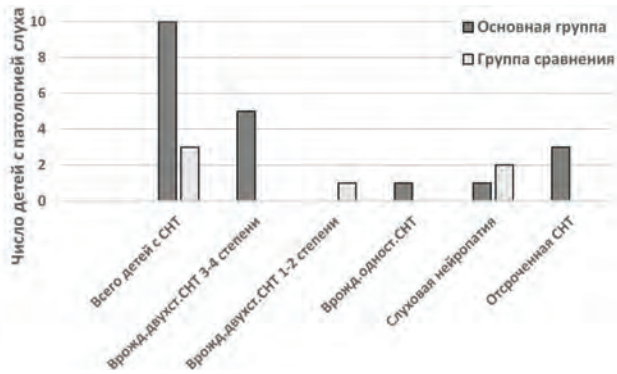


Рис. 2. Распределение нарушений слуха по степеням и типам в основной группе и группе сравнения

10 детям с врожденной ЦМВИ и 10 пациентам группы сравнения, достигшим возраста 4 лет, были выполнены тесты на выявление центральных слуховых расстройств. Признаки нарушения функционирования центральных отделов слуховой системы были обнаружены у 70% пациентов основной группы и у 10% детей группы сравнения.

По результатам нашей работы получено значимое различие между частотой возникновения нарушений слуха у пациентов основной группы и группы сравнения, которая составила 17% и 5% соответственно. Сопоставление частот встречаемости разных факторов риска тугоухости в двух группах пациентов позволило доказать, что врожденная ЦМВИ является значимым ($p = 0,04$) фактором риска развития СНТ. Патогенез СНТ при этом обусловлен, главным образом, непосредственным вирусным воздействием, хотя прочие факторы риска также вносят свой негативный вклад.

Сведения о частоте возникновения СНТ у детей с врожденной ЦМВИ, полученные в настоящем исследовании, соответствуют общемировым данным, согласно которым СНТ развивается в среднем у 20% всех инфицированных ЦМВ детей [19] и зависит от формы заболевания. Следует отметить, что полученные в нашем исследовании результаты отражают распространенность СНТ только у детей с манифестным течением ЦМВИ. Связано это с тем, что все пациенты были направлены на аудиологическое обследование инфекционистом в связи с наличием развернутой клинической картины ВИ. Поэтому делать заключение о распространенности нарушений слуха в группе детей с бессимптомной формой на основании представленных данных нельзя. Малое число пациентов с

подтвержденной бессимптомной формой не отражает общую их численность в популяции, что связано с отсутствием неонатального скрининга на ЦМВИ. Дети, не имеющие никаких клинических проявлений ВИ в раннем неонатальном периоде, выпадают из поля зрения врачей. В дальнейшем при развитии осложнений ретроспективную диагностику провести сложно, так как верификация диагноза, в основном, осуществляется в первые 3 недели жизни. В отсутствие неонатального скрининга на ЦМВИ целесообразно обследовать на ЦМВИ детей, не прошедших аудиологический скрининг [6]. D. Ari-Even Roth et al. (2017) предлагают проводить исследование слюны на ЦМВ всем новорожденным, не прошедшим неонатальный аудиологический скрининг, что необходимо для выявления ЦМВ-ассоциированной СНТ и рассмотрения вопроса о назначении противовирусной терапии [20]. Такой же алгоритм прицельного обследования на ЦМВИ предлагают К. Fowler et al. (2017) [6]. Другие авторы рекомендуют исследование мочи или сухого пятна крови [21, 22]. В настоящий момент в России отсутствуют подобные алгоритмы выявления слабослышащих детей с бессимптомной формой течения ЦМВИ, что требует продолжения работы в этом направлении.

ЦМВИ заслуживает особого внимания как одна из самых распространенных причин СНТ с нестабильным течением и отсроченным началом, потому дети, внутриутробно инфицированные ЦМВ, нуждаются в длительном динамическом наблюдении специалистов сурдологов [16]. Неонатальный аудиологический скрининг позволяет выявить меньше половины случаев СНТ, вызванной ЦМВИ, так как тугоухость может развиваться отсроченно, а ЦМВИ в 90% случаев протекает бессимптомно [13]. Согласно рекомендациям Joint Committee of Infant Hearing (2007), пациентам с факторами риска по тугоухости и глухоте, в том числе и после врожденной ЦМВИ, должна обязательно проводиться регистрация КВСП независимо от результатов прохождения неонатального скрининга. Также известно, что аудиологическое наблюдение таких детей необходимо проводить до достижения ими возраста 6 лет [7]. Между тем единого протокола, согласно которому должно осуществляться аудиологическое наблюдение за детьми с врожденной ЦМВИ, на сегодняшний день не существует. Изначально при проведении нашего исследования кратность наблюдений была большой, однако с учетом наиболее вероятного возраста возникновения отсроченной СНТ и особенностей слухоречевого развития у детей оказалось возможным ее уменьшить. В соответствии с этим был разработан следующий протокол аудиологического наблюдения:

- первый год жизни: 1 обследование в 3 месяца;
- от 1 года до 3 лет: 1 обследование в 6 месяцев;

— от 3 до 6 лет: 1 обследование в год.

Однако это общие рекомендации, данный протокол требует индивидуальной адаптации в каждом случае.

Необходимо учитывать то, что ЦМВ является нейротропным вирусом и может повлечь за собой возникновение нарушения слуха не только на периферии, но также и в центральных отделах слуховой системы. Кроме того, врожденная ЦМВИ ассоциирована с другими факторами риска по развитию ЦСР, такими как гипербилирубинемия и недоношенность [23]. В ходе настоящего исследования была установлена более частая встречаемость центральных слуховых расстройств у детей с ЦМВИ по сравнению с детьми группы сравнения. Нарушение центральной слуховой обработки может приводить к трудностям в обучении и коммуникации в последующем [24, 25]. Таким образом, показана необходимость обязательного направления к сурдологу пациентов с врожденной ЦМВИ по достижении возраста 4 лет даже при нормальных порогах тонального слуха. В случае выявления ЦСР возможна их коррекция посредством логопедических занятий, в том числе в форме слуховой тренировки.

Заключение

Врожденная ЦМВИ заслуживает большого внимания врачей различных специальностей. При ведении таких пациентов инфекционистом и педиатром необходимо в обязательном порядке направлять их к сурдологу для проведения комплексного аудиологического обследования. Это обусловлено тем, что врожденная ЦМВИ является значимым фактором по развитию СНТ, и связано это непосредственно с вирусным воздействием. Для своевременного выявления нарушений слуха, в том числе отсроченных, дети с врожденной ЦМВИ нуждаются в длительном динамическом наблюдении сурдологом. Рекомендуемая частота обследований на первом году жизни составляет 1 раз в 3 месяца, в возрасте от 1 года до 3 лет — 1 раз в полгода, затем — 1 раз в год вплоть до достижения детьми возраста 6 лет.

Также необходимо учитывать высокую частоту возникновения ЦСР, которые при отсутствии своевременной их диагностики и коррекции могут приводить к значительным трудностям при обучении в школе. Это обуславливает необходимость проведения тестов на выявление ЦСР в рамках протокола обследования детей с врожденной ЦМВИ.

Ввиду широкой распространенности бессимптомного варианта течения врожденной ЦМВИ и возможности развития осложнений целесообразно проявлять большую настороженность при ее диагностике. В случае выявления бессимптомной

формы врожденной ЦМВИ консультация сурдолога является необходимой. Также остро встает вопрос о внедрении неонатального скрининга на врожденную ЦМВИ путем исследования слюны, мочи новорожденных до 3 недель жизни или суточного пятна крови для возможности последующей ретроспективной диагностики ВИ. Пока всеобщий скрининг на ЦМВИ недоступен, целесообразно обследовать на ЦМВИ детей, не прошедших неонатальный аудиологический скрининг. Это необходимо для наиболее раннего выявления бессимптомной формы ЦМВИ, диагностики возможных осложнений и своевременного их лечения.

Литература

1. Ньюэлл, М.А. Врожденные и перинатальные инфекции / М.А. Ньюэлл. — СПб: Петрополис, 2004. — 428с.
2. Васильев, В.В. Алгоритмы диспансерного наблюдения детей с врожденными инфекционными заболеваниями в поликлинических условиях / В.В. Васильев [и др.] // Педиатрия. — 2017. — Т. 96, № 1. — С. 57–62.
3. Ross, D.S., Fowler, K.B. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. / D.S. Ross, K.B. Fowler // The ASHA leader. — 2008. — Vol. 13. — P. 14-17.
4. Иванова, Р.А. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции / Р.А. Иванова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 26-31.
5. Barbi, M. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection / M. Barbi, S. Binda, S. Caroppo et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2006. Vol.25. — P. 156–59.
6. Fowler, K. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening / K. Fowler, D. McColister, A. Sabo et al. // Pediatrics. — 2017. — Vol. 139, N 2. — (<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2017/01/02/peds.2016-2128.full.pdf>).
7. Goderis, J. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of longitudinal study / J. Goderis, A. Keymeulen, K. Smets et al. // The Journal of Pediatrics. — 2016. — Vol. 172. -P. 110-5.
8. Dahle, A.J. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus / A.J. Dahle, K.B. Fowler, J.D. Wright et al. // J Am Acad Audiol. -2000. — Vol. 11, N 5. — P. 283-90.
9. Li, L. Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice: a model for hearing loss in congenital CMV infection / L. Li, I. Kosugi, G. Han et al. // Laboratory investigation. -2008. — Vol.88. — P.722-30.
10. Kimberlin, D.W. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D.W. Kimberlin, P.M. Jester, P.J. Sanchez et al. // N Engl J Med. -2015. — Vol.372, N10. -P. 933-43.
11. Carraro, M. Cytomegalovirus infection causes degeneration of cochlear vasculature and a hearing loss in a mouse model / M. Carraro, R.V. Harrison // Acta Otolaryngol. -2016. — Vol.136, N4. — P.385-90.
12. Goderis, J. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review / J. Goderis, E. Leenheer, K. Smets // Pediatrics. -2014. — Vol.134, N.5. — P.972-82.
13. Morton, C.C. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution / C.C. Morton, N.E. Walter // The New England Journal of Medicine. -2006. — Vol. 354. — P. 2151-64.
14. Меркулова, Е.П. Алгоритм комплексного обследования детей из группы высокого риска доречевой позднопроходящей сенсоневральной тугоухости: инструкция по

применению / Е.П. Меркулова [и др.] — Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2011. — 13 с.

15. Boppana, S.B. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome / S.B. Boppana, A.S. Ross, K.B. Fowler K.B. // *Clinical infectious diseases*. — 2013. — Vol.57, N 4. — P. 178-81.

16. Hayes, D. Catastrophic progressive hearing loss in childhood / D. Hayes, S. Dreith // *J Am Acad Audiol*. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 300-8.

17. Foulon, I. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred / I. Foulon, A. Naessens, W. Foulon et al. // *Pediatrics*. — 2008. — Vol.122, N6. — P.1123-27.

18. Tharpe, A.M. Causation of permanent unilateral and mild bilateral hearing loss in children / A.M. Tharpe, D.P. Sladen // *Trends in amplification*. — 2008. — Vol.12, N1. — P. 17-25.

19. Moteki, H. Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection / H. Moteki, M. Suzuki, Y. Naito et al. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2014. — Vol. 78. — P. 285-289.

20. Ari-even Roth, D. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns, who fail screening / D. Ari-even Roth, D. Lubin, J. Kuint et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. — 2017. — Vol. 102, N6. — P. 529-24.

21. Barkai, G. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood / G. Barkai, A. Barzilai, E. Mendelson et al. // *Isr Med Assoc J*. — 2013. Vol. 15, N6. — P. 279-83.

22. Campbell, R. Optimizing detection of congenital cytomegalovirus in infants with hearing loss using a medical directive / R. Campbell, J. McCormick, M. Pigeon et al. // *HEAL 2018*. — (http://www.heal2018.org/public/sitemin/HEAL_2018_abstracts.pdf).

23. Королева, И.В. Диагностика и коррекция нарушений слуховой функции у детей раннего возраста / И.В. Королева. — СПб.: КАРО, 2005. — 288 с.

24. Musiek, F. Handbook of central auditory processing disorders Vol. 1. / F. Musiek, G. Chermak. San Diego: Plural Publishing Inc., 2014. — 769 p.

25. Бобашко, М.Ю. Диагностика центральных нарушений слуха: учебно-методическое пособие / М.Ю. Бобашко, Е.С. Гарбарук, Н.В. Мальцева. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2013. — 48 с.

References

1. N'jujell M.L. Vrozhdennye i perinatal'nye infekcii / M.L. N'jujell. — SPb: Petropolis, 2004. — 428s.

2. Vasil'ev V.V. Algoritmy dispansernogo nabljudeniya detej s vrozhdannymi infekcionnymi zabolevanijami v poliklinicheskikh uslovijah / V.V. Vasil'ev, R.A. Ivanova, G.M. Ushakova [i dr.] // *Pediatrica*. — 2017. — T.96, № 1. — S. 57-62.

3. Ross, D.S., Fowler, K.B. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. / D.S. Ross, K.B. Fowler // *The ASHA leader*. — 2008. — Vol. 13. — P. 14-17.

4. Ivanova, R.A. Problema vrozhdennoi citomegalovirusnoi infekcii / R.A. Ivanova, V.V. Vasil'ev, S.M. Vikhnina [i dr.] // *Zhurnal infectologii*. — 2016. — T. 8 № 2. — S. 26-31.

5. Barbi, M. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection / M. Barbi, S. Binda, S. Caroppo et al. // *Pediatr Infect Dis J*. — 2006. Vol.25. — P. 156—59.

6. Fowler, K. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening / K. Fowler, D. McColister, A. Sabo et al. // *Pediatrics*. — 2017.

— Vol. 139, N2. — (<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2017/01/02/peds.2016-2128.full.pdf>).

7. Goderis, J. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of longitudinal study / J. Goderis, A. Keymeulen, K. Smets et al. // *The Journal of Pediatrics*. — 2016. — Vol. 172. -P. 110-5.

8. Dahle, A.J. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus / A.J. Dahle, K.B. Fowler, J.D. Wright et al. // *J Am Acad Audiol*. -2000. — Vol. 11, N 5. — P. 283-90.

9. Li, L. Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice: a model for hearing loss in congenital CMV infection / L. Li, I. Kosugi, G. Han et al. // *Laboratory investigation*. -2008. — Vol.88. — P.722-30.

10. Kimberlin, D.W. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D.W. Kimberlin, P.M. Jester, P.J. Sanchez et al. // *N Engl J Med*. -2015. — Vol.372, N10. -P. 933-43.

11. Carraro, M. Cytomegalovirus infection causes degeneration of cochlear vasculature and a hearing loss in a mouse model / M. Carraro, R.V. Harrison // *Acta Otolaryngol*. -2016. — Vol.136, N4. — P.385-90.

12. Goderis, J. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review / J. Goderis, E. Leenheer, K. Smets // *Pediatrics*. -2014. — Vol.134, N.5. — P.972-82.

13. Morton, C.C. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution / C.C. Morton, N.E. Walter // *The New England Journal of Medicine*. -2006. — Vol. 354. — P. 2151-64.

14. Merkulova, E.P. Algoritm kompleksnogo obsledovanija detej iz grupy vysokogo riska dorechevoj poznoprojavljajushejsja sensonevral'noj tugouhosti: instrukcija po primeneniju / E.P. Merkulova, I.G. Germanenko, N.G. Danilenko [i dr.] — Minsk: Belorusskij gosudarstvennyj medecinsij universitet, 2011. — 13 s.

15. Boppana, S.B. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome / S.B. Boppana, A.S. Ross, K.B. Fowler K.B. // *Clinical infectious diseases*. — 2013. — Vol.57, N 4. — P. 178-81.

16. Hayes, D. Catastrophic progressive hearing loss in childhood / D. Hayes, S. Dreith // *J Am Acad Audiol*. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 300-8.

17. Foulon, I. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred / I. Foulon, A. Naessens, W. Foulon et al. // *Pediatrics*. — 2008. — Vol.122, N6. — P.1123-27.

18. Tharpe, A.M. Causation of permanent unilateral and mild bilateral hearing loss in children / A.M. Tharpe, D.P. Sladen // *Trends in amplification*. — 2008. — Vol.12, N1. — P. 17-25.

19. Moteki, H. Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection / H. Moteki, M. Suzuki, Y. Naito et al. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2014. — Vol. 78. — P. 285-289.

20. Ari-even Roth, D. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns, who fail screening / D. Ari-even Roth, D. Lubin, J. Kuint et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. — 2017. — Vol. 102, N6. — P. 529-24.

21. Barkai, G. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood / G. Barkai, A. Barzilai, E. Mendelson et al. // *Isr Med Assoc J*. — 2013. Vol. 15, N6. — P. 279-83.

22. Campbell, R. Optimizing detection of congenital cytomegalovirus in infants with hearing loss using a medical directive / R. Campbell, J. McCormick, M. Pigeon et al. // *HEAL 2018*. — (http://www.heal2018.org/public/sitemin/HEAL_2018_abstracts.pdf).

23. Koroleva, I.V. Diagnostika i korrekciya narusheniy sluhovoy funktsii u detey rannego vozrasta / I.V. Koroleva — SPb.: KARO, 2005. — 288 s.

24. Musiek, F. Handbook of central auditory processing disorders Vol. 1. / F. Musiek, G. Chermak. San Diego: Plural Publishing Inc., 2014. — 769 p.

25. Boboshko, M.Ju. Diagnostika central'nyh narushenij sluha uchebno-metodicheskoe posobie / M.Ju. Boboshko, E.S. Garbaruk, N.V. Mal'ceva. — SPb.: Izdatel'stvo SPBGMU, 2013. — 48 s.

Авторский коллектив:

Иванова Регина Анатольевна — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-786-29-50, e-mail: reg-iv@mail.ru

Бобошко Мария Юрьевна — профессор, заведующая лабораторией слуха и речи НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-999-57-35, e-mail: boboshkom@gmail.com

Гарбарук Екатерина Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории слуха и речи НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; старший научный сотрудник НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н., тел.: +7-921-336-20-45, e-mail: kgarbaruk@mail.ru

Вихнина Софья Могестовна — врач сурдолог-оториноларинголог, аспирант лаборатории слуха и речи НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-316-68-33, e-mail: almaarot@mail.ru

Васильев Валерий Викторович — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

Рогозина Наталия Васильевна — старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-908-43-91, e-mail: lelekin@mail.ru

Гринева Александра Александровна — младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-633-80-40, e-mail: a.a.grineva@gmail.com

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2007–2017 ГГ.

М.В. Иванова, А.Я. Миндлина

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

Epidemiological features of healthcare associated infection of newborns in The Russian Federation during 2007–2017

M.V. Ivanova, A.Ya. Mindlina

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

Резюме

Цель: предложить дополнительные критерии для оценки качества регистрации внутриутробных и гнойно-септических инфекций новорожденных.

Материалы и методы: в исследовании проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости внутриутробных, гнойно-септических инфекций рожениц и новорожденных в 2007–2017 гг. С использованием метода ранжирования субъекты Российской Федерации были разделены на группы в зависимости от регистрируемого уровня заболеваемости и соотношения между внутриутробными, гнойно-септическими инфекциями рожениц и новорожденных. Проведен сравнительный корреляционный анализ между заболеваемостью гнойно-септическими инфекциями рожениц и внутриутробными инфекциями новорожденных в зависимости от уровней регистрации. Выборка данных проводилась из формы федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по Российской Федерации за 2007–2017 гг., Единой межведомственной информационно-статистической системы за 2007–2017 гг.

Результаты: в большинстве регионов Российской Федерации регистрация инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи рожениц и новорожденных, находится на низком уровне. Более половины субъектов Российской Федерации имеют низкие показатели заболеваемости (менее 1,0) по одной или более рассматриваемым инфекциям. До сих пор имеется ряд субъектов, не регистрирующих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи вообще. Отсутствие корреляционной зависимости между заболеваемостью гнойно-септическими инфекциями рожениц и внутриутробными инфекциями новорожденных в целом по стране подтверждает этот факт. При этом корреляционный анализ отдельных регионов с регистрацией, приближенной к реальным значениям инфекций, показал сильную положительную связь между гнойно-септическими инфекциями рожениц и внутриутробными инфекциями.

Заключение: выявленную зависимость между уровнями заболеваемости инфекций, связанных с оказанием

Abstract

Objective: to offer additional criteria for assessing registration quality of congenital infections and neonates' pyoseptic infections.

Material and methods: a retrospective epidemiological analysis of congenital infections incidence, pyoseptic infections of puerperas and neonates during 2007–2017 was conducted in this study. All subjects of the Russian Federation were divided into some groups according to registered incidence rate and ratio among congenital, pyoseptic infections of puerperas and neonates with using the method of ranging. Comparative correlation analysis was conducted between puerperas' pyoseptic infections and neonates' congenital infections in accordance with registered rate. The sample of the date was taken from Statistical Reporting Form No 2 «Report on infectious and parasitic diseases» for the Russian Federation during 2007–2017, Unified interdepartmental information and statistical system.

Results: in most regions of the Russian Federation the registration of healthcare associated infections puerperas and neonates is at a low. More than a half of subjects have low incidence rates (less than 1,0) for one or more of the considered infections. Until now, there are several subjects that do not register healthcare associated infections at all. The absence of correlation relation between the morbidity of the puerperas' pyoseptic infections and neonates' congenital infections on the whole in the country confirms this fact. At the same time, the correlation analysis of separate regions with the registration close to the real figures has shown a strong positive relationship between puerperas' pyoseptic infections and congenital infections.

Conclusion: thus, it can be concluded that the presence of relation between rates of incidence of puerperas' healthcare associated infections and neonates' congenital infections can be used as one of the epidemiological criteria for assessing the completeness of the registration of healthcare associated infections.

медицинской помощи, родильниц и внутриутробными инфекциями новорожденных можно использовать в качестве одного из эпидемиологических критериев оценки полноты регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, внутриутробные инфекции, корреляционный анализ, заболеваемость, родильницы, новорожденные.

Введение

Одним из основных направлений деятельности здравоохранения ВОЗ признает создание и укрепление системы повышения безопасности пациентов, а также улучшение качества медицинской помощи. Важным критерием качества оказания медицинской помощи является показатель заболеваемости внутрибольничными инфекциями (ВБИ) [1].

Однако сегодня в Российской Федерации отсутствуют обобщенные достоверные статистические сведения о конкретном социальном и экономическом бремени, причиняемом инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) населению. Представления о его масштабах базируются в основном на результатах научных исследований отечественных ученых в последние годы. Показано, что ИСМП поражают 5–10% пациентов, находящихся в стационарах, и занимают 10-е место в ряду причин смертности населения [2].

Согласно данным официальной статистики, в год в России регистрируется 20–30 тыс. случаев заражения инфекционными заболеваниями при поступлении в больницы, однако эти данные сильно занижены [3]. В 2016 г. был зарегистрирован 27 771 случай ИСМП, но при изучении ситуации в 58 медицинских организациях было установлено, что такие инфекции есть у 6,7% всех госпитализированных пациентов. То есть реальная распространённость — 2–2,5 млн в год [4]. В 2016 г. в Швеции заболеваемость ВБИ составила 117 человек на тысячу населения, в Испании — 100, в Чехии — 163, в США — 50, в России — 1 [5].

Практически в каждой научной статье, поднимающей проблему ИСМП, говорится об их недоучете, что на данный момент становится негативной тенденцией без каких-либо значимых изменений за последние годы.

И.В. Фельдблюм наглядно показала разницу между данными официальной статистики за 2011 г. и результатами активного выявления случаев ИСМП. Так, по официальным данным, показатель заболеваемости родильниц составил 0,5 (показатель на 100), а по результатам активного выявления — 26,5. Похожая ситуация наблюдается и в от-

Key words: healthcare associated infections, congenital infections, correlation analysis, incidence, postpartum woman, neonate.

ношении ГСИ новорожденных. Согласно данным официальной статистики, показатель заболеваемости ИСМП равен 2,3, а результаты активного поиска показали в 2 раза большее значение — 6,9 [6].

В соответствии с данными научных исследований в других странах, каждый десятый пациент медицинских учреждений страдает от ИСМП. При этом, согласно официальной статистике, в РФ отмечается 0,7–0,8 случая на 1000 пациентов (2013–2014 гг.) [7].

Помимо унифицированного определения ИСМП в целом и стандартного определения конкретного случая ИСМП необходима разработка дополнительных критериев с целью сокращения разрыва между регистрируемым и фактическим уровнем ИСМП.

Важно понимать, что наличие статистики, отражающей реально существующую ситуацию в стране, будет способствовать совершенствованию методов решения имеющейся проблемы [8].

Кроме того, в последние годы все большее значение приобретают внутриутробные инфекции (ВУИ) новорожденных, при этом многократное превышение числа случаев ВУИ над количеством случаев ГСИ новорожденных свидетельствует о возможном сокрытии случаев ВБИ у новорожденных под диагнозом «Внутриутробная инфекция» [9]. В 2016 г. в 26 субъектах число зарегистрированных случаев ВУИ в 10 раз и более превышает число ГСИ новорожденных [9]. Сокрытие сотрудниками медицинских организаций истинных случаев ИСМП создается во избежание попадания во внимание контролирующих органов и наложения существенного штрафа как на врача, так и на само учреждение при выявлении случаев ВБИ [10].

Заболеваемость ВУИ оказывает существенное влияние на качественную оценку проблемы ИСМП новорожденных. Большинство специалистов, занимающихся проблемой ИСМП на территории Российской Федерации, признают вероятность завышенной диагностики ВУИ [11].

На примере Липецкой области можно проследить общую тенденцию по соотношению ИСМП и ВУИ. Несмотря на то, что на территории области регистрация данной патологии была введена

с 1998 г. (на 8 лет раньше официальной регистрации по РФ), настораживает продолжающийся рост ВУИ: за 2011 г. показатель составил 29,0 на 1000 родившихся живыми, по РФ — 12,5 промилле, при низком показателе регистрации ГСИ новорожденных (2,5 промилле). Соотношение по области 1:11,5, в целом по стране 1:4,7 [12]. Подобная ситуация наблюдается и в центральном округе Москвы. Отмечается значительное превышение ВУИ над количеством ГСИ новорожденных — на 1 случай ГСИ новорожденных в 2016 г. приходилось 111,9 случаев ВУИ (в 2015 г. — 1:50,8). [13]

Зачастую диагноз ВУИ ставится без лабораторного обследования матери и ребенка. Практически не проводится расшифровка ВУИ вирусной этиологии, что указывает на неверную постановку диагнозов внутрибольничной или внутриутробной инфекций [12]. По результатам исследований установлено, что до 2/3 всех случаев ВУИ в РФ следует отнести к ИСМП [14]. Единые подходы к диагностике, учету и регистрации ВУИ в Российской Федерации отсутствуют, поэтому судить об истинной частоте распространения ВУИ не представляется возможным [15].

Цель исследования — обосновать дополнительные эпидемиологические критерии для оценки качества регистрации ВУИ и ГСИ новорожденных.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных в РФ в 2007 — 2016 гг.
2. Оценить соотношение и наличие корреляционной зависимости между ВУИ и ГСИ родильниц и новорожденных.
3. Выделить отдельные группы субъектов в зависимости от качества регистрации инфекций.
4. Обосновать дополнительные эпидемиологические критерии для оценки качества регистрации ИСМП новорожденных.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели исследования был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных в 2007 — 2016 гг. как по субъектам РФ, так и по стране в целом.

Выборка данных проводилась из формы федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по РФ за 2007 — 2017 гг.

Показатели заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных были рассчитаны на 1000 родившихся (без мертворожденных) с использованием данных Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) [16]. Расчёт темпа прироста/снижения производился методом наименьших квадратов.

Для оценки уровней регистрации случаев ИСМП было проведено ранжирование субъектов РФ в зависимости от среднего значения заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных за 5 лет (2012 — 2016 гг.) с использованием пакетов программ «Microsoft Office Excel 2010».

Определение высокой, низкой заболеваемости и заболеваемости в пределах средних значений проводилось на основе средних значений показателей заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных за 5 лет (2012 — 2016 гг.).

Субъекты РФ, имевшие среднее значение показателя заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных за 5 лет (2012 — 2016 гг.) больше, чем общее среднее значение заболеваемости, относились к регионам с высокой заболеваемостью. Если субъекты РФ имели средние значения показателя заболеваемости за 5 лет (2012 — 2016 гг.) в пределах от общего среднего значения заболеваемости до 1,0 на 1000 родившихся, то они были отнесены к регионам с заболеваемостью в пределах средних значений. В случае, если среднее значение показателя заболеваемости за 5 лет (2012 — 2016 гг.) было менее 1,0 на 1000 родившихся, то такие субъекты характеризовались как регионы с низкой заболеваемостью.

На основании полученных критериев уровня показателя заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных все субъекты РФ для систематизации были разделены на 7 групп в зависимости от совокупной их регистрации в медицинских организациях:

- 1 группа — территории, отличающиеся высокой регистрацией как ВУИ, так и ГСИ родильниц и новорожденных;
- 2 группа — территории, где заболеваемость ВУИ существенно превышает заболеваемость ГСИ новорожденных, при относительно низкой заболеваемости ГСИ родильниц;
- 3 группа — территории, где заболеваемость ВУИ превышает заболеваемость ИСМП новорожденных незначительно;
- 4 группа — территории, на которых заболеваемость ГСИ новорожденных превышает заболеваемость ВУИ;
- 5 группа — территории, имеющие хотя бы один показатель заболеваемости (ВУИ, ГСИ родильниц, ГСИ новорожденных), среднее значение которого за 5 лет (2012 — 2016 гг.) составило менее 1,0 на 1000 родившихся;
- 6 группа — территории, отличающиеся низкой регистрацией всех показателей заболеваемости (ВУИ, ГСИ родильниц, ГСИ новорожденных) со значением менее 1,0 на 1000 родившихся;
- 7 группа — территории, где отмечается высокое или среднее значение за 5 лет (2012 — 2016 гг.) показателя заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных.

В зависимости от уровней регистрации заболеваемости ИСМП родильниц и новорожденных был проведен сравнительный корреляционный анализ ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных между собой по показателям заболеваемости данных инфекций на 1000 родившихся в 2007–2016 гг. с использованием метода Пирсона. Также был проведен корреляционный анализ по отдельным регионам РФ. С этой целью, в зависимости от того или иного соотношения заболеваемости ИСМП и ВУИ, среди субъектов было выделено три кластера: 1 — значение показателя заболеваемости ИСМП больше значения показателя заболеваемости ВУИ, 2 — значение показателя заболеваемости ИСМП приблизительно равно значениям показателя заболеваемости ВУИ, 3 — значение показателя заболеваемости ИСМП меньше значения показателя заболеваемости ВУИ. Для проведения корреляционного анализа из каждого кластера было выбрано по две территории с наиболее выраженными характеристиками кластера. Корреляционный анализ был проведен методом Пирсона.

Статистическая обработка результатов была проведена стандартными методами параметрической статистики с использованием пакетов программ «Microsoft Office Excel 2010».

Результаты и обсуждение

На основании проведенного анализа было показано, что заболеваемость ГСИ родильниц на 1000 родившихся за 10 лет изменялась незначительно. В 2007–2016 гг. темп снижения составил -1,7%. В отношении ГСИ новорожденных наблюдается тенденция к снижению на протяжении 10 лет. Темп снижения за указанный период составил -5,0%. При этом заболеваемость ВУИ значительно возросла с темпом прироста в 2007–2016 гг. 3,7% (рис.).

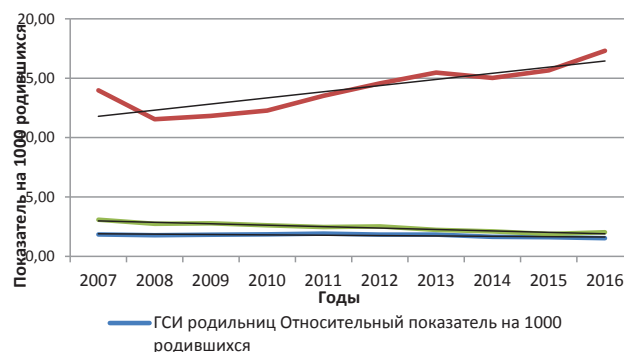


Рис. Заболеваемость ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся в РФ в 2007–2016 гг.

При этом в 2007–2017 гг. соотношение случаев ВУИ к ГСИ новорожденных на всей территории РФ увеличилось более чем в два раза и составило в 2017 г. 9,5, что может свидетельствовать о том, что на многих территориях случаи ГСИ новорожденных регистрируются как ВУИ (табл. 1).

За анализируемый период соотношение случаев ВУИ к ГСИ новорожденных колебалось в пределах от 4,2 в 2008 г. до 9,5 в 2017 г. Аналогичную картину показывают и другие исследования отдельно по регионам [17].

Наблюдается рост заболеваемости ВУИ при снижении заболеваемости ГСИ новорожденных, что указывает на возможное сокрытие части случаев ИСМП новорожденных под диагнозом ВУИ.

В рамках данного исследования было установлено, что наибольшая заболеваемость ВУИ регистрируется в следующих субъектах РФ: г. Москва (65,8 на 1000 родившихся), Краснодарский край (51,0 на 1000 родившихся), Республика Мордовия (48,6 на 1000 родившихся), Рязанская область (47,0 на 1000 родившихся), Псковская область (35,2 на 1000 родившихся) (табл. 2–4).

Таблица 1

Соотношение случаев заболеваний ВУИ к ГСИ среди новорожденных РФ в 2007–2016 гг.

РФ	ВУИ	ГСИ новорожденных	Соотношение
2007	22 501	4978	4,52
2008	19 767	4696	4,21
2009	20 835	4897	4,25
2010	21 957	4679	4,69
2011	24 295	4431	5,48
2012	27 690	4797	5,77
2013	29 323	4223	6,94
2014	29 178	4084	7,14
2015	30 395	3663	8,30
2016	32 689	3842	8,51

Таблица 2

Территории, где отмечается высокое или среднее значение показателя заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся за 5 лет (2012–2016 гг.)

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Воронежская область	1,1	36	4,2	57	3,4	18
г. Москва	1,4	29	65,8	1	1,5	39
Камчатский край	1,4	28	7,4	40	1,8	29
Кемеровская область	1,3	31	13,0	25	1,1	48
Костромская область	1,5	27	3,1	63	1,4	41
Курская область	1,6	25	23,8	12	2,2	26
Оренбургская область	4,9	5	10,4	32	3,7	15
Пермский край	1,1	35	24,9	10	3,7	14
Республика Калмыкия	1,3	32	3,8	58	3,5	16
Республика Мордовия	1,7	24	48,6	3	2,1	27
Свердловская область	13,0	1	9,0	34	6,8	6
Удмуртская Республика	4,0	8	7,4	41	2,7	23
Ульяновская область	1,3	30	9,3	33	1,1	46
Хабаровский край	1,8	23	5,0	52	1,5	37

Таблица 3

Территории, имеющие хотя бы один показатель заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц, ГСИ новорожденных, среднее значение которого за 5 лет (2012–2016 гг.) составило менее 1,0 на 1000 родившихся

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Алтайский край	0,4	59	8,5	38	0,5	72
Амурская область	5,2	4	26,4	8	0,7	57
Архангельская область	0,2	68	3,6	62	0,6	64
Астраханская область	0,3	65	9,0	35	0,5	71
Владимирская область	0,3	62	12,6	28	0,6	66
Волгоградская область	0,2	67	7,1	43	0,2	79
г. Севастополь	0,4	60	2,3	64	0,0	83
Еврейская автономная область	0,0	82	2,2	66	0,6	65
Ивановская область	0,0	81	4,4	56	1,7	30
Кабардино-Балкарская Республика	0,4	56	2,0	68	6,8	7

Продолжение таблицы 3

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Калининградская область	0,0	82	4,6	54	0,6	68
Калужская область	1,8	22	4,6	53	0,6	67
Карачаево-Черкесская Республика	3,5	10	1,2	76	0,1	82
Кировская область	1,3	33	7,8	39	0,8	55
Краснодарский край	0,1	70	51,0	2	1,4	43
Красноярский край	0,3	64	16,7	18	0,3	78
Курганская область	0,7	46	1,6	70	1,7	33
Ленинградская область	0,5	49	7,0	44	1,2	45
Липецкая область	0,7	42	13,9	21	2,4	25
Магаданская область	0,9	37	2,1	67	0,3	76
Московская область	0,7	40	6,7	45	1,3	44
Мурманская область	0,5	51	3,6	60	0,9	52
Новосибирская область	1,6	26	26,2	9	0,9	51
Орловская область	0,5	55	3,8	59	1,7	32
Приморский край	0,7	43	16,9	17	1,6	34
Псковская область	0,1	75	35,2	5	3,5	17
Республика Алтай	0,1	77	8,9	36	5,4	9
Республика Башкортостан	0,4	57	2,3	65	1,5	40
Республика Бурятия	2,3	16	1,5	71	0,7	58
Республика Ингушетия	3,3	12	0,0	83	0,6	63
Республика Карелия	0,1	76	5,4	49	2,7	24
Республика Коми	0,8	39	3,6	61	1,1	47
Республика Марий Эл	0,5	50	1,9	69	0,3	77
Республика Саха (Якутия)	0,5	52	0,4	79	2,9	20
Республика Татарстан	0,5	54	21,0	13	1,5	36
Республика Хакасия	0,4	61	13,7	23	1,6	35
Ростовская область	0,1	78	5,0	51	0,4	74
Самарская область	0,6	48	8,7	37	0,7	59
Саратовская область	0,9	38	16,1	19	0,9	54
Сахалинская область	0,4	58	28,6	6	5,4	10
Смоленская область	0,2	66	28,0	7	1,0	49
Ставропольский край	4,5	6	12,2	29	0,5	70
Тамбовская область	0,7	41	24,5	11	0,6	62
Тверская область	0,7	44	17,0	16	0,9	53
Тульская область	0,1	72	4,5	55	0,8	56
Тюменская область	0,6	47	1,2	75	0,7	60

Окончание таблицы 3

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	0,5	53	12,9	26	0,5	69
Челябинская область	0,7	45	7,3	42	1,4	42
Чувашская Республика	0,1	73	12,0	31	0,1	81
Ярославская область	0,3	63	5,3	50	1,7	31

Таблица 4

Территории, отличающиеся высокой регистрацией заболеваемости как ВУИ, так и ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Белгородская область	2,2	18	14,1	20	2,8	21
Вологодская область	2,0	19	12,6	27	7,5	3
Забайкальский край	4,3	7	17,1	14	7,2	4
Иркутская область	2,5	15	17,1	15	3,2	19
Нижегородская область	3,3	13	12,1	30	7,1	5
Пензенская область	3,2	14	13,8	22	3,9	13
Рязанская область	3,5	9	47,0	4	6,6	8
Ямало-Ненецкий автономный округ	2,2	17	13,5	24	2,8	22

Значение среднего показателя заболеваемости ВУИ за 5 лет (10,9 на 1000 родившихся) существенно превышает показатели заболеваемости ГСИ родильниц (1,5 на 1000 родившихся) и новорожденных (2,1 на 1000 родившихся). Это может быть связано либо с реальным большим количеством случаев ВУИ в целом по стране, либо это проблема регистрации и, как уже говорилось ранее, перевод в эту категорию части случаев ИСМП новорожденных.

Оценивая средний показатель заболеваемости за 5 лет (2012 — 2016 гг.) ГСИ родильниц, выявлено 2 региона с наиболее высокими уровнями заболеваемости: Свердловская область (13,0 на 1000 родившихся) и Ненецкий автономный округ (10,0 на 1000 родившихся) (табл. 2, 5). По сравнению с ВУИ, регистрируемая заболеваемость ГСИ родильниц значительно меньше. Москва, являющаяся лидером по регистрации ВУИ, имеет лишь 29 ранг по среднему показателю заболеваемости за 5 лет (2012 — 2016 гг.) ГСИ родильниц (см. табл. 2).

Высокий средний показатель заболеваемости за 5 лет (2012 — 2016 гг.) ГСИ новорожденных имеют следующие субъекты: Вологодская область (7,5 на 1000 родившихся), Забайкальский край (7,2 на 1000 родившихся), Нижегородская область (7,0 на 1000 родившихся), Свердловская область (6,8 на 1000 родившихся) (см. табл. 2, 4).

Как видно из таблицы 5, заболеваемость ГСИ новорожденных имеет сходную картину с заболеваемостью ГСИ родильниц. По полученным данным, 2 субъекта занимают главенствующее положение: Омская область (14,0 на 1000 родившихся) и Ненецкий автономный округ (11,7 на 1000 родившихся) (см. табл. 5).

Следует отметить, что достаточно низкие показатели заболеваемости ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся могут быть объяснены отношением к регистрации данных инфекций в стране. На данный момент существует ошибочное представление в органах Роспотребнадзора и медицинских организациях, что регистрация случаев

Таблица 5

**Территории, на которых заболеваемость ГСИ новорожденных на 1000 родившихся превышает
заболеваемость ВУИ на 1000 родившихся**

Субъект РФ	ГСИ родильниц		ВУИ		ГСИ новорожденных	
	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг	Показатель на 1000 родившихся	Ранг
Кабардино-Балкарская Республика	0,4	56	2,0	68	6,8	7
Курганская область	0,7	46	1,6	70	1,7	33
Ненецкий автономный округ	10,0	2	1,3	74	11,7	2
Омская область	6,6	3	6,4	46	14,0	1
Республика Адыгея	0,0	82	0,7	78	1,0	50
Республика Дагестан	0,0	80	0,0	82	0,2	80
Республика Ингушетия	3,3	12	0,0	83	0,6	63
Республика Крым	0,1	74	0,1	81	0,4	75
Республика Саха (Якутия)	0,5	52	0,4	79	2,9	20
Республика Северная Осетия — Алания	1,9	20	1,4	72	2,1	28
Республика Тыва	0,2	69	0,2	80	0,4	73
Томская область	1,2	34	1,4	73	1,5	38

ИСМП свидетельствует о плохой работе медицинской организации по профилактике ИСМП, что побуждает медицинских сотрудников переводить часть диагнозов в категорию ВУИ. Необходимо пересмотреть существующую систему наказаний за регистрацию нозокомиальных инфекций в пользу поощрения качественного выявления случаев ИСМП.

Даже идеальное санитарно-техническое состояние лечебных учреждений, надлежащее исполнение медицинскими сотрудниками профилактических мероприятий по предупреждению развития ИСМП не могут обеспечивать столь низкие показатели ГСИ родильниц и новорожденных, которые мы сейчас наблюдаем в таких субъектах РФ, как Республика Алтай, Ростовская, Ивановская, Новосибирская, Кировская, Амурская области, Республика Бурятия (см. табл. 3).

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что регистрация каждого из заболеваний на территории РФ производится крайне неравномерно. В одних регионах высокая регистрация ВУИ сочетается с низкой регистрацией ГСИ родильниц (Тамбовская, Тверская, Саратовская области, Красноярский край и др.), в других — высокая регистрация ГСИ родильниц сочетается с низкой регистрацией ГСИ новорожденных (Рес-

публика Ингушетия, Республика Бурятия, Калужская область).

Говоря о неравномерной регистрации, хотелось бы отметить, что 45 субъектов РФ относятся к регионам с заболеваемостью ВУИ на 1000 родившихся в пределах средних значений. Для сравнения, только 10 субъектов РФ были отнесены к регионам с заболеваемостью ГСИ родильниц на 1000 родившихся в пределах средних значений и 24 субъекта — к регионам с заболеваемостью ИСМП на 1000 родившихся новорожденных в пределах средних значений на основании среднестатистических данных заболеваемости (2012 — 2016 гг.).

Кроме того, очень показательным является тот факт, что всего 5 субъектов РФ были отнесены к регионам с низкой заболеваемостью ВУИ: что касается ГСИ родильниц и новорожденных, то это 40 и 32 субъекта РФ соответственно.

Учитывая вышеизложенный факт, с целью систематизации все субъекты РФ были разделены на 7 групп в зависимости от уровня заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся.

1 группа — это территории, отличающиеся высокой регистрацией как ВУИ, так и ГСИ родильниц и новорожденных (см. табл. 4). Однако данная группа является одной из самых малочисленных

и включает в себя всего 8 субъектов, регистрация заболеваемости изучаемых нозологий в которых наиболее близка к реальному отражению имеющейся ситуации.

К 2 группе были отнесены территории, где заболеваемость ВУИ на 1000 родившихся существенно превышает заболеваемость ГСИ новорожденных, при относительно низкой заболеваемости родильниц.

Наиболее показательными субъектами в данной группе являются Чувашская Республика, Красноярский край, Тамбовская область. Соотношение между средними показателями заболеваемости ВУИ и ГСИ новорожденных на 1000 родившихся за 5 лет (2012 – 2016 гг.) в этих субъектах имеет крайне высокое значение и, скорее всего, свидетельствует о некачественной регистрации. Так, в Чувашской Республике данное соотношение составило 86, в Красноярском крае – 57,5, в Тамбовской области – 39,5. В остальных субъектах, отнесенных во 2 группу, соотношение между средними показателями заболеваемости ВУИ и ГСИ новорожденных на 1000 родившихся за 5 лет (2012 – 2016 гг.) составляет приблизительно 19 – 24. К таким субъектам относятся Владимирская, Саратовская, Тамбовская области и Ханты-Мансийский автономный округ – Югра.

Территории, где заболеваемость ВУИ на 1000 родившихся незначительно превышает заболеваемость ИСМП новорожденных на 1000 родившихся, относятся к 3 группе. Важно отметить, что в данную группу входят 8 субъектов: г. Санкт-Петербург, Карачаево-Черкесская Республика, Республики Башкортостан, Бурятия, Марий Эл, Магаданская, Новгородская и Тюменская области. Значение среднего показателя заболеваемости ВУИ и ИСМП новорожденных за 5 лет (2012 – 2016 гг.) составило менее 1,0 на 1000 родившихся. Следовательно, оценка данной закономерности в этих регионах не является показательной.

Двенадцать регионов входят в 4 группу, где заболеваемость ГСИ превышает заболеваемость ВУИ новорожденных (см. табл. 5).

В Ненецком автономном округе при достаточно высоких показателях ГСИ родильниц и новорожденных наблюдается среднее значение ВУИ. В Республике Северная Осетия – Алания разница между ГСИ и ВУИ новорожденных выражена не так явно.

Самой многочисленной (более половины всех субъектов РФ) является 5 группа, в которую отнесены территории, имеющие хотя бы один показатель (ВУИ, ГСИ родильниц, ГСИ новорожденных), среднее значение которого за 5 лет (2012 – 2016 гг.) составило менее 1,0 на 1000 родившихся (см. табл. 3).

Часть вошедших в 5 группу регионов имеют высокие показатели ВУИ на фоне низких: как

правило, менее 1,0 на 1000 родившихся, показатели ГСИ родильниц или новорожденных. К таким субъектам относятся: Краснодарский край, Псковская, Сахалинская, Смоленская, Амурская, Новосибирская и Тамбовская области, Республика Татарстан, Тверская область и др.

6 группа включает в себя территории, отличающиеся низкой регистрацией всех показателей со значением менее 1,0 на 1000 родившихся: Брянская область, Республики Адыгея, Дагестан, Крым, Тыва, Чеченская Республика и Чукотский автономный округ. В указанных регионах регистрации всех изучаемых инфекций практически не производится, что в целом говорит об отсутствии понимания серьезности данного вопроса у медицинского сообщества на данный момент.

К седьмой группе относятся субъекты РФ, где отмечается высокое или среднее значение показателя заболеваемости ВУИ, ГСИ родильниц и новорожденных на 1000 родившихся за 5 лет (2012 – 2016 гг.) (см. табл. 2). Указанные в таблице 2 субъекты можно отнести к регионам с хорошей регистрацией.

Проведенный нами корреляционный анализ среди всех субъектов РФ показал нулевую или слабую связь между заболеваемостью ВУИ и заболеваемостью ГСИ родильниц. Причиной данного явления может быть низкая регистрация или ее отсутствие в отдельных субъектах РФ.

В связи с этим был проведен корреляционный анализ по отдельным регионам РФ. С этой целью, в зависимости от того или иного соотношения заболеваемости ИСМП и ВУИ, среди субъектов было выделено три кластера: 1 – значение показателя заболеваемости ИСМП больше значения ВУИ, 2 – значение показателя заболеваемости ИСМП приблизительно равно значениям ВУИ, 3 – значение показателя заболеваемости ИСМП меньше значения ВУИ. Для проведения корреляционного анализа из каждого кластера было выбрано по две территории с наиболее выраженными характеристиками кластера.

Полученные данные подтверждают закономерность, что при достоверной регистрации имеется сильная корреляционная связь между заболеваемостью ГСИ родильниц и ВУИ.

Представителями первого кластера являются Свердловская и Омская области, второго – г. Санкт-Петербург и Курганская область, а третьего – г. Москва и Краснодарский край.

Так, в Омской области выявлена сильная корреляционная связь между ГСИ родильниц и ВУИ ($r=0,87$, $p<0,05$). Корреляционный анализ заболеваемости в Свердловской области также показал сильную связь между ГСИ родильниц и ВУИ ($r=0,92$, $p<0,05$).

В Курганской области выявлена сильная корреляционная связь между ГСИ родильниц и ВУИ

($r = 0,6$, $p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдается в г. Санкт-Петербург, но с более выраженной корреляционной связью между ГСИ родильниц и ВУИ ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при соответствующей регистрации имеется сильная корреляционная связь между заболеваемостью ГСИ родильниц и ВУИ.

Таким образом, отсутствие корреляционной связи между заболеваемостью родильниц и ВУИ или ее недостоверное значение, которое наблюдается на большинстве территорий РФ, говорит о сокрытии реального количества случаев заболеваний ГСИ новорожденных.

В подтверждение вышесказанного, корреляционная связь между ГСИ родильниц и ВУИ в г. Москва и Краснодарском крае, которые были отнесены в третий кластер на основании соотношения показателя заболеваемости ИСМП и ВУИ (значение показателя заболеваемости ИСМП меньше значения ВУИ), составила $r = 0,21$ ($p < 0,05$) и $r = -0,85$, ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение

Проведенный анализ показал, что заболеваемость ГСИ родильниц и новорожденных имеет тенденцию к снижению на фоне значительного роста ВУИ. Более половины субъектов РФ имеют низкие показатели заболеваемости (менее 1,0 на 1000 родившихся) по одной или более рассматриваемых инфекций (ВУИ, ГСИ новорожденных и родильниц). До сих пор имеется ряд субъектов, не регистрирующих ИСМП вообще. Данный факт может свидетельствовать о том, что на многих территориях случаи ГСИ новорожденных регистрируются как ВУИ.

В 2017 г. соотношение заболеваемости ВУИ к ИСМП новорожденных в РФ достигло 9,5. При этом наибольшая заболеваемость ВУИ регистрируется в следующих субъектах РФ: г. Москва (65,8 на 1000 родившихся), Краснодарский край (51,0 на 1000 родившихся), Республика Мордовия (48,6 на 1000 родившихся), Рязанская область (47,0 на 1000 родившихся), Псковская область (35,2 на 1000 родившихся).

Наибольшая заболеваемость ГСИ родильниц наблюдалась в Свердловской области (13,0 на 1000 родившихся), Ненецком автономном округе (10,0 на 1000 родившихся), Омской (6,6 на 1000 родившихся), Амурской (5,2 на 1000 родившихся) и Оренбургской областях (4,9 на 1000 родившихся).

Максимальные показатели заболеваемости ИСМП новорожденных были зарегистрированы в Омской области (14,0 на 1000 родившихся) и Ненецком автономном округе (11,7 на 1000 родившихся).

Исходя из соотношения уровней заболеваемости ГСИ родильниц, ВУИ и ГСИ новорожденных,

можно сделать вывод о том, что регистрация каждого из заболеваний на территории РФ производится крайне неравномерно. В одних регионах высокая регистрация ВУИ сочетается с низкой регистрацией ГСИ родильниц (Тамбовская, Тверская, Саратовская области, Красноярский край и др.), в других — высокая регистрация ГСИ родильниц сочетается с низкой регистрацией ГСИ новорожденных (Республика Ингушетия, Республика Бурятия, Калужская область).

Среди субъектов с наименьшей регистрацией по трем изучаемым показателям (ВУИ, ГСИ родильниц, ГСИ новорожденных) встречались Республика Дагестан, Чеченская Республика и Чукотский автономный округ.

Корреляционный анализ среди всех субъектов РФ показал нулевую или слабую связь между заболеваемостью ВУИ и заболеваемостью ГСИ родильниц. Данный вывод противоречит общеизвестному факту, что заражение, в результате которого развивается ВУИ, происходит во время беременности или в родах, и его источником является мать. Заболевание ВУИ новорожденного не может возникнуть без наличия заболевания у матери. В связи с этим при адекватной регистрации должна прослеживаться корреляционная зависимость между ГСИ родильниц и ВУИ новорожденных. Отсутствие корреляционной зависимости между этими показателями обусловлено низкой регистрацией случаев ГСИ родильниц и новорожденных или ее отсутствием в отдельных субъектах РФ. При удовлетворительной регистрации ИСМП выявлена сильная положительная корреляционная связь между ГСИ родильниц и ВУИ. При этом в регионах с высоким соотношением между ВУИ и ИСМП корреляционный анализ показал слабую и отрицательную связь.

Таким образом, соотношение заболеваемости ВУИ и ГСИ новорожденных, приближенное к 1 и наличие корреляционной зависимости между уровнями заболеваемости ИСМП родильниц и ВУИ новорожденных можно использовать в качестве эпидемиологических критериев оценки полноты регистрации ИСМП.

Литература

1. Кузьмин, В.Н. Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре / В.Н. Кузьмин // Лечащий Врач [Электронный ресурс]. — Электрон. журн. — 2017. — 30 янв. — Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436643/>.
2. Акимкин, В.Г. Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян, Е.Б. Брусина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 2. — С. 40–44.
3. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в акушерских отделениях и стационарах.

нарах. [Текст]: клинко-организационное руководство. 1-е издание. / [Н.И. Брико и др.]: — М.: Институт Здоровья семьи, 2012. — 8 с.

4. Иванов, А.В. Интервью с главным внештатным специалистом эпидемиологом Минздрава России, акад. РАН, проф. Николаем Ивановичем Брико [Текст] / А.В. Иванов // Statuspraesens Гинекология Акушерство Бесплодный Брак. — 2017. — № 5 (42). — С. 47–52.

5. В Роспотребнадзоре назвали сумму убытков из-за внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ria.ru/society/20161216/1483809429.html>.

6. Фельдблюм, И.В. Основные направления совершенствования эпидемиологического надзора и контроля за ИСМП в современных условиях: [презентация: доклады II Международного конгресса по внутрибольничным инфекциям. Москва, 23-24 ноября 2011г.] / И.В. Фельдблюм. — Текст: электронный // URL: <http://www.crie.ru/vbi2/1-0-07.pdf/>. — Дата публикации: 23 ноября 2011 г.

7. Патышина, М. Зарегистрированные ИСМП — лишь верхушка айсберга / М. Патышина // Здоровье нации. Healthy Nation. — 2014. — № 4 (19). — С. 22-23.

8. Актуальные проблемы управления здоровьем населения: тематический сборник научных трудов по результатам второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и право в современных условиях» / под общей редакцией И.А. Камаева, В.М. Леванова. — Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2019. — Выпуск XII, том I. 415 с.

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2017. — С. 128-130.

10. Хаперсков, А.В. Анализ выявляемости и учета заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на примере Воронежской области: проблемы и пути решения [Текст] / А.В. Хаперсков [и др.] // Прикладные Информационные Аспекты Медицины. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. — 149–155.

11. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, на территории Урало-Сибирского региона. Информационный бюллетень за 2016 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://eniivi.ru/nauka/Publications/ISMP/Newsletter_HAI_2016.pdf.

12. Постановление Главного государственного санитарного врача по Липецкой области. О мерах по профилактике внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/428576111>.

13. Курова, А.И. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости новорожденных в г. Москве / А.И. Курова, Н.А. Волкова // Инфекция И Иммуниет. — 2017. — № 5. — С. — 793.

14. Авчинников, А.В. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах / А.В. Авчинников, С.Д. Егоричева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2015. — Т. 14, № 3. — С. 92–96.

15. Техова, И.Г. Спорные вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций / И.Г. Техова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — № 4 (6). — С. 69–72.

16. ЕМИСС [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/>.

17. Агарев, А.Е. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в родовспомогательных учреждениях Рязанской области / А.Е. Агарев, Т.Д. Здольник, В.Н. Сметанин // Наука Молодых Erud. Juvenium. — 2017. — С. 225–231.

References

1. Kuz'min V.N. Monitoring vnutribol'nicnoj infektsii v akusherskom stacionare / V.N. Kuz'min // Lechashij Vrach [EHlektronnyj resurs]. — EHlektron. zhurn. — 2017. — 30 yanv. — Rezhim dostupa: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436643/>.

2. Akimkin, V.G. Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy v oblasti nespetsificheskoy profilaktiki infektsij, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshhi / V.G. Akimkin, A.V. Tutel'yan, E.B. Brusina // EHpidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. — 2014. — № 2. — С. 40-44.

3. Profilaktika infektsij, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshhi, v akusherskikh otdeleniyakh i statsionarakh. [Текст]: kliniko-organizatsionnoe rukovodstvo. 1-e izdanie. / [N.I. Briko i dr.]: — М.: Institut Zdorov'ya sem'i, 2012. — 8 s.

4. Ivanov, A.V. Interv'yu s glavnym vneshatnym spetsialistom ehpidemiologom Minzdrava Rossii, akad. RAN, prof. Nikolaem Ivanovichem Briko [Текст] / A.V. Ivanov // Statuspraesens Ginekologiya Akusherstvo Besplodnyj Brak. — 2017. — № 5 (42). — С. 47–52.

5. V Rospotrebnadzore nazvali summu ubytkov iz-za vnutribol'nicnykh infektsij [EHlektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <https://ria.ru/society/20161216/1483809429.html>.

6. Fel'dblyum, I.V. Osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya ehpidemiologicheskogo nadzora i kontrolya za ISMP v sovremennykh usloviyakh: [prezentatsiya: doklady II Mezhdunarodnogo kongressa po vnutribol'nicnym infektsiyam. Moskva, 23-24 noyabrya 2011g.] / I.V. Fel'dblyum. — Tekst: ehlektronnyj // URL: <http://www.crie.ru/vbi2/1-0-07.pdf/>. — Data publikatsii: 23 noyabrya 2011 g.

7. Patyashina, M. Zaregistrovannyye ISMP — lish' verkhushka ajsberga / M. Patyashina // Zdorov'e natsii. Healthy Nation. — 2014. — № 4 (19). — С. 22-23.

8. Aktual'nye problemy upravleniya zdorov'em naseleniya: tematicheskij sbornik nauchnykh trudov po rezul'tatam vtoroj Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Meditsina i pravo v sovremennykh usloviyakh» / pod obshhej redaktsiej I.A. Kamaeva, V.M. Levanova. — N. Novgorod: Izd-vo PIMU, 2019. — Vypusk XII, tom I. 415 s.

9. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyj doklad // Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. — 2017. — С. 128-130.

10. KHaperskov, A.V. Analiz vyavlyaemosti i ucheta zabolevaemosti infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoj pomoshhi, na primere Voronezhskoj oblasti: problemy i puti resheniya [Текст] / A.V. KHaperskov, N.P. Mamchik, N.V. Gabbasova, M.A. KHaperskova // Prikladnye Informatsionnye Aspekty Meditsiny. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. — 149–155.

11. Infektsii, svyazannye s okazaniem meditsinskoj pomoshhi, na territorii Uralo-Sibirskogo regiona. Informatsionnyj byulleten' za 2016 god [EHlektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: http://eniivi.ru/nauka/Publications/ISMP/Newsletter_HAI_2016.pdf.

12. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha po Lipetskoj oblasti. O merakh po profilaktike vnutribol'nicnykh infektsij [EHlektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <http://docs.cntd.ru/document/428576111>.

13. Kurova, A.I. EHpidemiologicheskaya kharakteristika zabolevaemosti novorozhdennykh v g. Moskve / A.I. Kurova, N.A. Volkova // Infektsiya I Immunitet. — 2017. — № 5. — С. — 793.

14. Avchinnikov, A.V. Gigenicheskie aspekty profilaktiki infektsij, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshhi v akusherskikh stacionarakh / A.V. Avchinnikov, S.D. Egoricheva // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 92-96.

15. Tekhova, I.G. Spornye voprosy mediko-statisticheskogo ucheta vnutritrobnnykh infektsij / I.G. Tekhova, M.G. Dar'ina, K.N. Movchan, N.M. Khrustaleva, YU.V. Gorelik, K.I. Rusakevich // ZHurnal Infektologii. — 2014. — № 4 (6). — S. 69-72.

16. EMISS [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <https://www.fedstat.ru/>.

17. Agarev, A.E. Infektsii, svyazannye s okazaniem meditsinskoj pomoshhi v rodovspomogatel'nykh uchrezhdeniyakh Ryazanskoj oblasti / A.E. Agarev, T.D. Zdol'nik, V.N. Smetanin // Nauka Molodykh Erud. Juvenium. — 2017. — S. 225–231.

Авторский коллектив:

Иванова Марина Витальевна — аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-903-963-44-63, e-mail: marina4849@mail.ru.

Миндлина Алла Яковлевна — профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., доцент; тел.: 8(499)248-69-70, e-mail: mindlina@1msmu.ru.

ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫЙ ПАРАЛИТИЧЕСКИЙ ПОЛИОМИЕЛИТ И ОСТРЫЕ ВЯЛЫЕ ПАРАЛИЧИ НА РЯДЕ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ ЗА ДВАДЦАТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Н.И. Романенкова¹, Н.Р. Розаева¹, М.А. Бичурина¹, О.И. Канаева¹, И.Г. Чхинджерия²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis on some territories of Russia during 20 years

N.I. Romanenkova¹, N.R. Rozaeva¹, M.A. Bichurina¹, O.I. Kanaeva¹, I.G. Chkhindzheriya¹

¹Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

²Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Well-being for Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости и результатов вирусологического обследования больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами на 14 территориях Российской Федерации в 1998–2017 гг.

Материалы и методы: исследовано около 3000 проб фекалий от больных и контактных лиц. Выделение и идентификацию полиовирусов осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ [15] на культурах клеток RD и L20B. Было проведено секвенирование фрагментов генома VP3–VP1, VP1–2A и полное секвенирование участка генома VP1 45 штаммов полиовирусов.

Результаты: с 1998 по 2017 г. на 14 территориях России было зарегистрировано 1257 случаев острых вялых параличей, 15 из них (1,2%) были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Из этих больных 9 детей не были привиты и 6 детей получили от одной до четырех доз оральной полиомиелитной вакцины. Процент выделения полиовирусов от больных и контактных лиц в разные годы колебался от $3,4 \pm 0,89$ до $9,5 \pm 0,79$. Всего от больных острыми вялыми параличами и контактных лиц был выделен 191 полиовирус, 60 полиовирусов принадлежали к типу 1, 55 полиовирусов относились к типу 2 и 76 штаммов — к типу 3. Описано несколько случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, у всех этих больных были изолированы полиовирусы. Секвенирование фрагментов генома 45 штаммов полиовирусов показало, что большинство из них имело нулеотидные замены, в том числе нейровирулентные.

Заключение: для предотвращения риска развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита необходимо обеспечить высокое качество надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами и поддержание 95% охвата детей прививками против полиомиелита, минимизировать число необоснованных медицинских отводов и отказов от вакцинации и строго соблюдать Национальный календарь прививок.

Ключевые слова: вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, острые вялые параличи, детекция и идентификация полиовирусов.

Abstract

Aim: Analysis of the morbidity of vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis and the results of virological investigation of the patients on 14 territories of the Russian Federation in 1998–2017.

Materials and methods: We investigated nearly 3000 stool samples from paralytic patients and contact persons. Isolation and identification of polioviruses were performed according to WHO recommendations with the help of cell lines RD and L20B. We conducted the sequencing of the genome fragments VP3–VP1, VP1–2A and full sequencing of genome region VP1 of 45 poliovirus strains.

Results: From 1998 till 2017 1257 cases of acute flaccid paralysis were registered on 14 territories of Russia, 15 cases of which (1,2%) were classified as vaccine-associated paralytic poliomyelitis. From these patients 9 children were non vaccinated and 6 children received from one to four doses of oral poliomyelitis vaccine. The percentage of the detection of polioviruses from the patients and contact persons in different years was not equal and constituted from $3, 4 \pm 0,89\%$ to $9, 5 \pm 0,79\%$. All in all from the patients with acute flaccid paralysis and contact persons we isolated 191 polioviruses, 60 of them belonged to type 1, 55 polioviruses were identified as types 2 and 76 as type 3. Some cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis are described in the article; polioviruses were isolated from all these patients. The sequencing of the genome fragments of 45 poliovirus strains showed that the majority of them had the nucleotide substitutions including neurovirulent substitutions.

Conclusion: In order to prevent the risk of the appearance of vaccine-associated paralytic poliomyelitis it is necessary to maintain the high quality of surveillance of poliomyelitis and acute flaccid paralysis, to ensure the 95% coverage of children with poliomyelitis vaccine, to minimize the cases of groundless delays of vaccination according to medical recommendations and parents' refusals to vaccinate children against poliomyelitis and to respect strictly the National calendar of vaccination.

Key words: vaccine-associated paralytic poliomyelitis, acute flaccid paralysis, detection and identification of polioviruses.

Введение

Надзор за заболеваниями с синдромом острого вялого паралича (ОВП) с самого начала действия программы был и продолжает оставаться «золотым стандартом» Программы глобальной ликвидации полиомиелита [1, 2]. Показатели, характеризующие качество эпидемиологического надзора в рамках Программы, базируются на данных эпидемиологического расследования и на результатах клинической и лабораторной диагностики, которые составляют основу эпидемиологического надзора как системы [3]. Лабораторная диагностика подразумевает обязательное лабораторное исследование двух адекватных проб биологического материала от каждого пациента в декретированные сроки и в строгом соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [1, 4]. В ряде случаев предварительный диагноз «Острый вялый паралич» после рассмотрения Федеральной комиссией окончательно классифицируется как «вакциноассоциированный паралитический полиомиелит». Постановка диагноза «Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит» (ВАПП) осуществляется на основе критериев ВОЗ и методических рекомендаций МЗ РФ «Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита»: развитие паралича с 4-го по 60-й день после вакцинации оральной полиомиелитной вакциной у реципиентов вакцины или у контактных лиц; наличие типичной клинической картины полиомиелита с острым началом, быстрым развитием асимметричных, преимущественно проксимальных, параличей в первые трое суток от начала заболевания, появление атрофий к 7-му дню и наличие остаточных явлений; выделение полиовируса вакцинного происхождения из фекалий больных.

Санкт-Петербургский региональный центр по эпидемиологическому надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами (СПб РЦ) работает на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Региональный центр курирует 11 территорий Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Республика Карелия, Республика Коми, Архангельская, Вологодская, Калининградская, Ленинградская, Мурманская, Новгородская и Псковская области, а также Ненецкий автономный округ). В зону ответственности СПб РЦ также входят три территории Центрального и Приволжского федеральных округов (Костромская, Нижегородская и Саратовская области). В составе СПб РЦ работает вирусологическая лаборатория, которая является Субнациональной лабораторией по диагностике полиомиелита, острых вялых параличей и энтеровирусной инфекции и входит в сеть полиомиелитных лабораторий Всемирной организации здравоохранения.

Цель исследования – анализ заболеваемости и результатов вирусологического обследования больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами на 14 территориях России в 1998 – 2017 гг.

Задачи исследования

1. Характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита и острых вялых параличей, зарегистрированных на территориях в 1998 – 2017 гг.

2. Детекция и идентификация полиовирусов у больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами в этот период.

3. Молекулярная характеристика полиовирусов, которые были выделены от больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости острыми вялыми параличами, в том числе вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом, с 1998 по 2017 г. проводили на основе сведений о первичной регистрации больных (карты эпидемиологического расследования случаев полиомиелита и острого вялого паралича) и данных форм государственной статистической отчетности.

За период наблюдения было исследовано около 3000 проб фекалий от больных и контактных лиц, которые поступили с 14 административных территорий РФ, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выделение полиовирусов осуществляли с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [5] на 3 культурах клеток RD, L20B и Herp-2. Идентификацию полиовирусов проводили с помощью реакции нейтрализации микрометодом на той клеточной культуре, на какой был выделен полиовирус в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Использовали специфические диагностические сыворотки производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Внутритиповую дифференциацию выполняли с помощью ИФА с поликлональными перекрёстно-адсорбированными сыворотками и ПЦР с праймерами, специфичными к вакцинным штаммам Sabin в Национальной лаборатории по диагностике полиомиелита [6, 7]. В вирусологической лаборатории СПб РЦ внутритиповую дифференциацию осуществляли в реакции нейтрализации с моноклональными антителами к диким и вакцинным полиовирусам [8].

Было проведено секвенирование фрагментов генома VP3-VP1, VP1-2A и полное секвенирование

участка генома, кодирующего протеин VP1, некоторых полиовирусов [9].

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За период с 1998 по 2017 г., по данным оперативной информации, на территориях СПб РЦ было зарегистрировано 1257 случаев острых вялых параличей.

При исследовании проб фекалий от больных острыми вялыми параличами (ОВП) и лиц, находившихся с ними в близком контакте, был выделен и изучен 191 полиовирус, большинство из них по результатам внутритиповой дифференциации были вакцинными. Идентификация полиовирусов показала, что 60 полиовирусов принадлежали к серотипу 1, 55 полиовирусов — к серотипу 2 и 76 штаммов относились к типу 3. В разные годы процент выделения полиовирусов колебался (табл. 1). Он был максимальным в 1998–1999 гг., когда проводились национальные дни иммунизации с помощью оральной полиомиелитной вакцины. В 1998–2005 гг. от больных ОВП полиовирусы были изолированы в 9,5% случаев. В 2006–2008 гг. выделение полиовирусов статистически достоверно снизилось до 3,4% ($p < 0,05$). В 2009 г., когда в стране была введена вакцинация детей первого года жизни инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), не было выделено ни одного полиовируса.

Особая ситуация сложилась в 2010 г., когда на территорию России был импортирован из Таджикистана дикий полиовирус типа 1, процент обнаружения полиовирусов у детей с клиникой ОВП достиг 9,8%, что можно объяснить проведением дополнительной иммунизации на фоне ухудшившейся эпидемической обстановки [10, 11].

В 2011–2012 гг. процент обнаружения полиовирусов у больных ОВП снизился до 2,2%. В 2013 г.

процент выделения вакцинных полиовирусов неожиданно увеличился до 9,4%, поскольку в пробах от 7 больных ОВП, проживающих на 5 административных территориях СПб РЦ, были обнаружены полиовирусы типа 3. Все полиовирусы по результатам ВТД были вакцинными. Важно отметить, что все эти дети получили 4–5 прививок против полиомиелита — 2 дозы инактивированной и 2–3 дозы оральной вакцины. Явления острого вялого паралича наступали на 4–36-й дни после последней прививки оральной полиомиелитной вакциной, при этом серии вакцины были разными:

Ребёнок Ф. (1 год 7 мес.) из Архангельской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребенок Г. (1 год 10 мес.) из Архангельской области, получил 2 дозы ИПВ + 3 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребёнок В. (1 год 11 мес.) из Псковской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 15-й день после вакцинации.

Ребёнок Б. (2 года 8 мес.) из Вологодской области, получил 2 дозы ИПВ + 3 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 36-й день после вакцинации.

Ребёнок А. (1 год 8 мес.) из Республики Карелия, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 4-й день после вакцинации.

Ребёнок К. (1 год 8 мес.) из Нижегородской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребенок М. (1 год 10 мес.) из Нижегородской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 9-й день после вакцинации.

У двоих из этих детей при проведении серологического исследования было отмечено 4-кратное нарастание титров антител к эталонному полиовирусу и к выделенному вирусу типа 3 во второй сыворотке крови. Детекция полиовирусов типа 3 от нескольких больных, проживающих на разных территориях СПб РЦ, после получения 4 или 5 доз полиомиелитной вакцины разных серий была за-

Таблица 1

Случаи острых вялых параличей и вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом в разные годы

Годы	Число случаев ОВП	Число проб от больных и контактных	Число выделенных полиовирусов	Процент проб с полиовирусами $M \pm m$
1998–2005	608	1380	131	9,5±0,79
2006–2008	165	413	14	3,4±0,89
2009	46	109	0	—
2010	50	133	13	9,8
2011–2015	277	584	30	5,1±0,91
2016	49	104	0	—
2017	62	133	3	2,3±1,3
Итого	1257	2856	191	6,7

фиксирована впервые за многолетний период наблюдения. Причины подобной ситуации, скорее всего, могут быть связаны с состоянием иммунной системы детей.

Усредненный процент выделения полиовирусов в 2011–2015 гг. составил 5,1% и был достоверно ниже по сравнению с тем же показателем 1998–2005 и 2010 гг. ($p < 0,05$). Большая часть полиовирусов, обнаруженных в пробах от больных ОВП в 2014–2015 гг., принадлежала к типу 3. Из проб от 2 больных были изолированы смеси полиовирусов типов 1 и 3, в пробах от одного больного были детектированы полиовирусы типов 1, 2 и 3. Все полиовирусы по результатам ВТД оказались вакцинными. В 2016 г. полиовирусы от больных ОВП и контактных лиц выделены не были. В 2017 г. в лаборатории СПб РЦ было изолировано 3 вакцинных полиовируса, 1 из которых относился к типу 1 и 2 — к типу 3.

Важно отметить, что в течение анализируемого периода в некоторых случаях предварительный диагноз «Острый вялый паралич» после рассмотрения Федеральной комиссии был окончательно классифицирован как «Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит» [12]. С 1998 по 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 132 случая заболевания ВАПП, из них в 1998–2008 гг. 109 случаев, в 2009–2017 гг. — 23 случая [13]. Данные о регистрации случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 1998–2017 гг. представлены на рисунке.



Рис. Зарегистрированные случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 1998–2017 гг.

С 1998 по 2006 г. случаи ВАПП в России регистрировали довольно часто, до 13–14 случаев в год [14]. Важно отметить, что соотношение случаев ВАПП среди реципиентов вакцины и контактных было не одинаковым в разные годы. До 2008 г. большинство заболеваний ВАПП было зафиксировано у реципиентов оральной полиомиелитной вакцины, а в последующие годы стали преобладать случаи ВАПП среди детей, находившихся в близком контакте с недавно привитыми детьми [13]. Среди общего числа случаев ВАПП процент заболеваний у реципиентов вакцины с 1998 по 2017 г. был ра-

вен 65,2%, тогда как в 2009–2017 гг. этот процент (26%) стал значительно ниже [15]. Такая ситуация связана с принятием на федеральном уровне документов об использовании инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) для вакцинации детей в возрасте до 1 года. Это позволило снизить ежегодное число случаев ВАПП вплоть до полного их отсутствия в 2009 г. Положительная динамика уменьшения числа ВАПП была нарушена в 2010 г., когда на территорию России был импортирован дикий полиовирус типа 1 из Таджикистана [11]. В 2010 г. было зарегистрировано 5 случаев ВАПП на территориях двух регионов РФ, все эти случаи ВАПП были выявлены у детей из закрытых детских учреждений, имевших контакт с детьми, недавно привитыми ОПВ. Включение в Национальный календарь профилактических прививок РФ вакцинации детей в возрасте до 1 года с использованием не менее 2 доз ИПВ (при этом для детей из закрытых детских учреждений вакцинация против полиомиелита должна проводиться только инактивированной вакциной) способствовало тому, что в 2011–2012 гг. на территории страны случаи ВАПП не регистрировались. Однако в 2013 и 2014 гг. вновь были выявлены случаи ВАПП, в основном среди контактных детей в домах ребенка [16, 17]. В 2015 г. случаев ВАПП в стране не было. В 2016 г. был зарегистрирован 1 случай ВАПП у реципиента ОПВ. В 2017 г. было зарегистрировано 6 случаев ВАПП, 3 случая — у реципиентов вакцины и 3 случая — у непривитых детей, которые контактировали с выделителями полиовирусов.

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) чаще возникает после получения первой дозы оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), как правило, у реципиентов с первичными или вторичными иммунодефицитами [18]. Кроме того, ВАПП может возникать у непривитых или не полностью привитых детей, не являющихся реципиентами ОПВ, но имевших контакт с детьми, недавно привитыми оральной полиомиелитной вакциной, которые могут выделять вакцинные полиовирусы в течение 2 месяцев после иммунизации. В качестве основных причин возникновения ВАПП можно назвать отсутствие прививок (часто необоснованное) у детей, которые должны быть привиты против полиомиелита в соответствии с возрастом. Это обстоятельство способствует развитию ВАПП у непривитых детей, находившихся в контакте с недавно привитыми детьми. Кроме того, это может приводить и к возникновению ВАПП у реципиентов вакцины в связи с нарушением требований санитарного законодательства при проведении иммунизации против полиомиелита и отсутствием настороженности у медицинских работников в случае, когда на вакцинацию родители приводят непривитых детей, которые по возрасту

уже должны иметь прививки инактивированной вакциной. Две первые прививки инактивированной вакциной в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, предшествующие дальнейшей иммунизации оральной полиомиелитной вакциной, служат защитой от развития ВАПП у детей.

Из 1257 случаев острых вялых параличей, зарегистрированных на 14 административных территориях России, относящихся к СПб РЦ, 15 случаев (1,2%) были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Из них 9 детей не были привиты против полиомиелита и 6 детей получили от 1 до 4 доз полиомиелитной вакцины. В качестве примера можно привести описание нескольких случаев.

Случай ВАПП в Архангельской области: ребенок Т., 22.01.1998 года рождения был госпитализирован с острым вялым параличом 05.10.1998 г. в возрасте 8 месяцев. Ребенок не был привит против полиомиелита. Дата начала паралича не установлена. Из проб фекалий, взятых на 2-й, 3-й и 5-й дни после госпитализации, был изолирован вакцинный полиовирус типа 1. В сыворотках крови, взятых на 3-й и 15-й дни после госпитализации, был зафиксирован 4-кратный прирост антител к полиовирусу типа 1 (1:128 и 1:1024). При осмотре на 60-й день после госпитализации были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Случай ВАПП в Псковской области: ребенок А., 21.04.1999 года рождения. Паралич был впервые отмечен врачом 05.09.1999 г. в возрасте 4 месяцев, когда ребенок получил первую дозу оральной полиомиелитной вакцины. Ребенок не был госпитализирован и не был обследован. В возрасте 6 месяцев он был повторно привит оральной вакциной. Через 2 месяца после получения второй дозы вакцины острый вялый паралич был официально зарегистрирован (23.12.1999 г.). Из пробы фекалий, взятой 24.12.1999 г., был изолирован вакцинный полиовирус типа 3. Экскреция полиовируса продолжалась в течение 2,5 месяцев после второй прививки, после первой вакцинации прошло 4,5 месяца. По окончании госпитализации были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Саратовской области: ребенок З., 03.11.2000 г. рождения. Острый вялый паралич был зарегистрирован 14.06.2002 г. в возрасте 1 года 8 месяцев. Ребенок с иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия) не был привит. Из проб фекалий со 2-го до 78-го дня от начала паралича был изолирован вакцинный полиовирус типа 2.

В сыворотке крови, взятой на 2-й день болезни, не было антител к полиовирусам типов 1 и 3, титр антител к полиовирусу типа 2 — 1:16, в сыворотке крови от 20-го дня болезни был выявлен 4-кратный прирост антител к полиовирусу типа 2 (1:64). Было обследовано 4 детей, контактировавших с ребенком З. в больнице, у 4 детей, трое из которых не были привиты, были обнаружены полиовирусы типа 2. На 60-й день болезни у ребенка З. были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Случай ВАПП в Псковской области: ребенок Б., 05.03.2004 года рождения. Острый вялый паралич был зарегистрирован 30.07.2004 г. в возрасте 4,5 месяцев после получения одной дозы оральной полиомиелитной вакцины (14.07.04). Из пробы фекалий, взятой 06.08.2004 г., был изолирован вакцинный полиовирус типа 2. В пробах, взятых на 43 — 44-й, а также на 59 — 60-й дни болезни были обнаружены полиовирусы типов 1 и 2. Затем экскреция полиовируса типа 1 прекратилась, но полиовирус типа 2 продолжал выделяться на 75-й и 90-й дни болезни (105 дней после вакцинации). Во второй сыворотке крови, взятой на 45-й день болезни, отмечено 4 — 8-кратное нарастание титров антител к полиовирусам типов 1, 2 и 3 (1:512) по сравнению с сывороткой крови от 6-го дня болезни. При осмотре на 60-й и 90-й дни болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Саратовской области: ребенок Ш. 21.05.2003 года рождения. Острый вялый паралич зарегистрирован 07.02.2005 г. в возрасте 1 год 8 месяцев после получения четвертой дозы оральной полиомиелитной вакцины. Паралич развился на 60-й день после ревакцинации. Из проб фекалий, взятых на 1-й, 2-й, 30-й и 45-й дни от начала паралича, был изолирован вакцинный полиовирус типа 2. Экскреция полиовируса продолжалась в течение 4 месяцев после вакцинации. В сыворотках крови, взятых на 1-й и 30-й дни от начала паралича, отсутствовали антитела к полиовирусам типов 1, 2 и 3. После иммунологического исследования был поставлен диагноз «Болезнь Брутона» (агаммаглобулинемия) и назначена заместительная терапия. При осмотре на 60-й день болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Архангельской области: ребенок Т., 18.10.2014 года рождения. Острый вялый паралич зарегистрирован 20.07.2016 г. в возрасте 1 год 9 месяцев после получения первой дозы

полиомиелитной вакцины. Для вакцинации была использована не инактивированная, а оральная полиомиелитная вакцина (двухкомпонентная). При выборе вакцины медицинские сотрудники ориентировались на возраст ребенка, а не на его реальный вакцинальный статус. Острый вялый паралич развился через 12 дней после иммунизации ОПВ (02.08.2016). Из проб фекалий были изолированы полиовирусы типов 1 и 3. В сыворотке крови, взятой на поздних сроках от начала паралича, были обнаружены антитела к полиовирусам в титрах: PV1 — 1:256, PV3 — 1:32. При осмотре на 60-й день болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — ВАПП у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Санкт-Петербурге: ребенок К., 09.07.2017 года рождения, не вакцинирован против полиомиелита по возрасту. Острый вялый паралич зарегистрирован 26.09.2017 в возрасте 10 недель. Был госпитализирован в реанимацию (тетрапарез и парез мышц диафрагмы), больше месяца находился на искусственной вентиляции легких. Из проб фекалий, взятых на 3-й и 5-й дни болезни, был изолирован полиовирус типа 3. В сыворотке крови, взятой на 2-й день болезни, были обнаружены антитела к полиовирусам типов 1, 2 и 3 в титрах 1:32 (вероятно, материнские), в сыворотке крови от 20-го дня болезни был выявлен 4-кратный прирост антител только к полиовирусу типа 3 (1:128). Было обследовано 7 лиц, контактировавших с больным. У сестры больного в возрасте 19 месяцев, получившей три дозы ИПВ (до 10 месяцев), также был выделен полиовирус типа 3. У девочки были выявлены антитела к полиовирусу типа 3 в титре >1:512, титры антител к полиовирусам типов 1 и 2 были равны 1:32. По-видимому, сестра явилась источником полиовируса для больного К., источник полиовируса для нее не удалось установить. При осмотре на 60-й день у больного К. были зафик-

сированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Нами было проведено секвенирование фрагментов генома VP3-VP1 и VPI-2A, а также полное секвенирование участка генома, кодирующего протеин VP1, 45 штаммов полиовирусов, изолированных от больных с диагнозами ВАПП и ОВП, а также от контактных лиц. Большинство изученных штаммов имели нуклеотидные замены [19]. У 3 штаммов, выделенных от больных ВАПП, процент нуклеотидной дивергенции с вакцинными штаммами на участке генома VP3-2A колебался от 0,7% до 1,4%, а на участке генома VP1 составил 0,9 — 1,1% (табл. 2).

Такие штаммы классифицируют как вакцинно-родственные полиовирусы (ВРПВ) [20]. У ряда штаммов, также выделенных от больных ВАПП, процент нуклеотидных замен был ниже. Тем не менее, все эти штаммы являются важными для Программы ликвидации полиомиелита, они приобретают значение как индикаторы возможных проблем, особенно на последних стадиях реализации Программы. Даже небольшое число нуклеотидных замен может приводить к повышению нейровирулентности штамма и его трансмиссивности [18]. Примером могут служить штаммы полиовирусов типа 2, выделенные от ребёнка З. со 2-го по 78-й день от начала паралича (Z2-SA1345), имевшие вакцинное происхождение, но измененные по результатам ВТД по сравнению с вакцинным штаммом Sabin. На геномном участке VP3 были обнаружены аминокислотные замены, также была выявлена нейровирулентная мутация (T-->C) на участке генома, кодирующем белок VP1. Вирусы с такими же характеристиками были обнаружены у 4 контактных по палате детей и в пробах сточной воды из канализационного коллектора больницы. Важно отметить, что полиовирусы, выделенные из проб от 3 больных ВАПП, были межтипowymi рекомбинантами [19, 21]. У 1 ребенка — реци-

Таблица 2

Процент нуклеотидных замен на разных участках генома у штаммов полиовирусов

Штамм	Случай	ВТД	Профиль участка 3D-3'	Процент нуклеотидных замен на участке VP1	Процент нуклеотидных замен на участке VP3-2A	Замены аминокислот
T1 — AR260	ВАПП	NSL	S1	0,9%	0,7%	0,8%
G2 — SP474	ВАПП	SL	S2	0,9%	0,8%	0,8%
A3 — PS607	ВАПП	NSL	S3	1,1%	1,4%	1,4%
M2 — SP682	ВАПП	SL	S2/S1/S3	—	0,3%	0,4%
M3 — SP682	ВАПП	SL	S3	—	0,3%	0,6%
V3 — VO610	ВАПП	SL	S3	—	0,2%	0,6%
S2 — MU876	ВАПП	SL	S2/S1	—	0,3%	0,2%
Z2 — SA1345	ВАПП	NSL	S2/S1	0,2%	0,2%	0,3%

пациента ОПВ были изолированы полиовирусы типов 2 и 3, полиовирус типа 2 (M2-SP682) был тройным рекомбинантом (S2/S1/S3). У 2 детей, которые не были привиты против полиомиелита, были обнаружены полиовирусы типа 2 (S2-MU876 и Z2-SA1345), являвшиеся рекомбинантами (S2/S1). У привитого ребенка рекомбинантный штамм образовался в процессе репликации полиовирусов разных типов в одной клетке кишечного эпителия. Непривитые дети были инфицированы рекомбинантными вирусами вследствие их контакта с недавно привитыми детьми.

Полученные результаты приводят к выводу о том, что среди детского населения с высоким уровнем охвата вакцинацией ОПВ возможна длительная персистенция и циркуляция вакциннородственных полиовирусов. Поскольку число детей, получающих ОПВ в соответствии с календарем прививок, велико, каждый невакцинированный ребенок имеет высокую вероятность оказаться в контакте с одним или несколькими недавно вакцинированными детьми. Особенно опасны такие контакты в стационарах и домах ребенка. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего усиления вирусологического надзора за полиовирусами с использованием вирусологических и молекулярных методов. Только широкое вирусологическое исследование проб от больных позволило нам выявить скрытую циркуляцию вакциннородственных штаммов полиовирусов на территориях СПб РЦ, где уровень охвата вакцинацией является традиционно высоким.

Заключение

В постсертификационный период на территориях СПб РЦ обеспечивается поддержание свободного от полиомиелита статуса; показатели, характеризующие качество эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, отвечали требованиям, регламентированным национальной и международной системами надзора за полиомиелитом. На всех 14 территориях случаи ОВП были выявлены и зарегистрированы. Несмотря на введение в Национальный календарь иммунизации инактивированной полиомиелитной вакцины риск развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита как у непривитых детей, так и у реципиентов вакцины все еще существует. Среди всех случаев ОВП 1,2% заболеваний были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит.

Для предотвращения риска развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита необходимо:

— поддерживать 95% охват детей прививками против полиомиелита;

— сократить до минимума число необоснованных медицинских отводов и отказов от вакцинации против полиомиелита;

— доводить до сведения родителей преимущества вакцинации против полиомиелита всеми доступными средствами информации;

— строго соблюдать санитарное законодательство, в частности, требования СП 3.1.2951-11 «Профилактика полиомиелита» при проведении вакцинации детей.

Литература

1. Двадцать лет работы в Глобальной программе ликвидации полиомиелита / М.А. Бичурина [и др.]. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 88 с.
2. Polio Endgame Strategy 2019-2023 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: <http://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/>
3. Проблемы ликвидации полиомиелита : монография / Г.Г. Онищенко [и др.]. — СПб. — 2008. — 304 с.
4. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // ЖМЭИ. — 2011. — № 6. — С. 32-36.
5. Polio laboratory manual. World Health Organization, Geneva, Switzerland; c 2004. 157 p.
6. Van der Avoort HG, Hull BP, Hovi TJ, et al. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. J. Clin. Microbiol. 1995 Oct; 33(10): 2562–2566.
7. Yang CF, De L, Holloway BP, et al. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction. Virus research. 1991 Jul; 20 (2): 159–179.
8. Crainic R, Couillin P, Blondel B, et al. Natural variation of poliovirus neutralization epitope. Infection & Immunity. 1983 Sep; 41 (3): 1217–1225.
9. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res. 1994 Nov; 22 (22): 4673-4680.
10. Романенкова, Н.И. Роль эпидемиологического надзора за мигрантами в системе надзора за полиомиелитом / Н.И. Романенкова [и др.] // ЖМЭИ. — 2012. — № 6. — С. 27-31.
11. Yakovenko ML, Gmyl AP, Ivanova OE, et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. Euro Surveill. 2014 Feb; 19(7): 20706.
12. Шакарян, А.К. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006-2016 гг. / А.К. Шакарян, В.К. Таточенко, О.Е. Иванова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17, № 1. — С. 115-123.
13. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998-2014. Int J Infect Dis. 2018 Nov; 76: 64-69. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.017
14. Иванова, О.Е. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005 гг. / О.Е. Иванова [и др.] // ЖМЭИ. — 2007. — № 5. — С. 37-44.
15. Иванова, О.Е. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006–2013 гг.) / О.Е. Иванова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2016. — Т. 61, № 1. — С. 9–15.

16. Иванова, О.Е. Риск развития случаев острого вялого паралича и вакциноассоциированного полиомиелита в закрытых детских коллективах — домах ребенка и детских лечебных стационарах / О.Е. Иванова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 1. — С. 14 — 18.

17. Романенкова, Н.И. Характеристика вакцинных полиовирусов, выделенных в закрытых детских коллективах (домах ребёнка) / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 42-46.

18. Cherkasova EA, Yakovenko ML, Rezapkin GV, et al. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine. J. Virol. 2005 Jan; 79(2): 1062 — 1070.

19. Romanenkova NI, Guillot S, Rozaeva NR, et al. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples. J. Clin. Microbiol. 2006 Nov; 44(11): 4077 — 4084.

20. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) [Internet]. GPEI guidelines; c 2016. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Au-g2016_EN.pdf

21. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N et al. Genomic features of intertypic recombinant Sabin strains excreted by primary vaccines. J. Virol. 2001 Jul; 75(13): 5740 — 5751.

References

1. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Rozaeva N.R. et al. 20 years of work at Global Polio Eradication Initiative. Saint-Petersburg; 2018 (in Russian).

2. Polio Endgame Strategy 2019-2023 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: <http://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/>

3. Onishchenko G.G., Drozdov S.G., Lyalina L.V. et al. Problems of poliomyelitis eradication. Saint-Petersburg; 2008 (in Russian).

4. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Jurnal microbiologii. 2011; 6: 32-36 (in Russian).

5. Polio laboratory manual. World Health Organization, Geneva, Switzerland; c 2004. 157 p.

6. Van der Avoort HG, Hull BP, Hovi TJ, et al. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. J. Clin. Microbiol. 1995 Oct; 33(10): 2562 — 2566.

7. Yang CF, De L, Holloway BP, et al. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction. Virus research. 1991 Jul; 20 (2): 159 — 179.

8. Crainic R, Coullin P, Blondel B, et al. Natural variation of poliovirus neutralization epitope. Infection & Immunity. 1983 Sep; 41 (3): 1217 — 1225.

9. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res. 1994 Nov; 22 (22): 4673-4680.

10. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Jurnal microbiologii. 2012; 6: 27-31 (in Russian).

11. Yakovenko ML, Gmyl AP, Ivanova OE, et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. Euro Surveill. 2014 Feb; 19(7): 20706.

12. Shakaryan A.K., Tatochenko V.K., Ivanova O.E. et al. Infektsionnye bolezni. 2019; 17(1): 115-123 (in Russian).

13. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998-2014. Int J Infect Dis. 2018 Nov; 76: 64-69. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.017

14. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Leshchinskaya E.V. et al. Jurnal microbiologii. 2007; 5: 37-44 (in Russian).

15. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Morozova N.S. et al. Voprosy virusologii. 2016; 61(1): 9 — 15 (in Russian).

16. Ivanova O.E., Romanenkova N.I., Ereemeeva T.P. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2005; 1: 14 — 18 (in Russian).

17. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Voprosy virusologii. 2010; 55(2): 42-46 (in Russian).

18. Cherkasova EA, Yakovenko ML, Rezapkin GV, et al. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine. J. Virol. 2005 Jan; 79(2): 1062 — 1070.

19. Romanenkova NI, Guillot S, Rozaeva NR, et al. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples. J. Clin. Microbiol. 2006 Nov; 44(11): 4077 — 4084.

20. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) [Internet]. GPEI guidelines; c 2016. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Au-g2016_EN.pdf

21. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N et al. Genomic features of intertypic recombinant Sabin strains excreted by primary vaccines. J. Virol. 2001 Jul; 75(13): 5740 — 5751.

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н., тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: rozaeva-n@mail.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Чхинджерия Ирина Григорьевна — начальник отдела эпидемиологии Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу; тел.: 8(812)575-81-04, e-mail: epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru

МАРКЕРЫ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ С ЭКЗАНТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И В ГРУППАХ РИСКА

И.Н. Лаврентьева¹, А.Ю. Антипова¹, М.А. Бичурина¹, И.В. Хамитова¹, О.Н. Никишов², А.А. Кузин²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

Parvovirus infection markers in persons with exantemic diseases and in risk groups

I.N. Lavrentieva¹, A.Yu. Antipova¹, M.A. Bichurina¹, I.V. Khamitova¹, O.N. Nikishov², A.A. Kuzin²

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Выявление случаев парвовирусной инфекции в России существенно возросло при интеграции краснухи в программу элиминации кори и лабораторном обследовании больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой.

Цель: выявление маркеров парвовирусной инфекции на территориях Северо-Западного федерального округа России, в том числе в группах риска, для оценки распространения инфекции.

Материалы и методы. В 2014–2017 гг. исследованы 1044 сыворотки крови больных с экзантемными заболеваниями, проживающих на разных территориях Северо-Запада. IgM-антитела выявляли в ИФА с тест-системой «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgM» (EUROIMMUN, Германия). На IgG-антитела были исследованы 733 сыворотки крови клинически здоровых мужчин и женщин 18–60 лет в ИФА с тест-системой «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgG» (EUROIMMUN, Германия).

Результаты. Парвовирусная инфекция выявлена на 10 из 11 территорий округа. Характерно преобладание в возрастной структуре заболевших детей 3–6 (25,3 % случаев) и 7–14 лет (33,3 % случаев). Установлена высокая доля серопозитивных лиц среди обследованных доноров г. Санкт-Петербурга (85,2 %). Выявлена низкая доля серопозитивных (56,7 %) среди обследованных беременных женщин. Показана высокая доля ошибок первичной диагностики.

Заключение. Парвовирусная инфекция широко распространена на Северо-Западе России. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения лабораторного обследования беременных женщин, контактных по экзантемным заболеваниям, на маркеры парвовирусной инфекции; на важность скринингового исследования донорской крови на ДНК PV B19 с «выбраковкой» пулов, характеризующихся высокой вирусной нагрузкой; на необходимость проведения дифференциальной лабораторной диагностики между краснухой и парвовирусной инфекцией.

Ключевые слова: Северо-Западный федеральный округ, парвовирусная инфекция, доноры, беременные женщины, популяционный иммунитет, лабораторная диагностика.

Abstract

Background. In the Russian Federation the number of a parvovirus B19 infection cases has increased significantly with the introduction of rubella into the measles elimination program and laboratory examination of patients with maculopapular rash and fever.

The aim of study was the examination of the distribution of the parvovirus B19 infection in the North-Western Federal District.

Materials and methods. In 2014–2017, 1044 blood sera of patients with exanthema diseases from different territories of the North-Western Federal District have been investigated with «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgM» kit (EUROIMMUN, Germany) to detect IgM antibody, and 733 blood sera of clinically healthy men and women 18 to 60 years old have been tested for IgG antibodies using the «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgG» kit (EUROIMMUN, Germany).

Results. Parvovirus B19 infection is contentiously detected in 10 of the 11 territories of the district. Typical is the winter-spring seasonality; in terms of the age structure – prevalence of children 3–6 (25,3 % of cases) and 7–14 (33,3 % of cases) years old was detected. A high proportion of seropositivity was established among the examined donors from the higher educational institutions of Saint Petersburg (75,4–88,9 %). Low rate of seropositivity (56,7 %) was detected among pregnant women. A high proportion of false negative results in the primary diagnosis of parvovirus infection has been revealed.

Conclusion. Parvovirus B19 infection is widespread in the territories of the North-Western of the Russia, mainly among children. The results indicate the feasibility of conducting a laboratory examination of pregnant women who are contact for exanthemous diseases, for markers of parvovirus infection; on the importance of screening donor blood for PV B19 DNA with “culling” pools characterized by high viral load; on the need for differential laboratory diagnosis between rubella and parvovirus infection.

Key words: North-West Federal District, parvovirus B19 infection, donors, pregnant women, population immunity, laboratory diagnostics.

Введение

Парвовирусная инфекция (пятая болезнь, болезнь Чамера) — антропоноз вирусной этиологии. Характерны воздушно-капельный, трансплацентарный и гемотрансфузионный пути передачи инфекции [1]. Выявление случаев парвовирусной инфекции (ПВИ) в РФ существенно возросло в период интеграции краснухи в программу элиминации кори. Реализация этой программы выдвигает задачи лабораторного обследования не только всех больных корью, краснухой, детей с врожденной краснухой, но и больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой ($37,5^{\circ}\text{C}$ и выше) [2]. Ввиду выраженного сходства клинико-эпидемиологических характеристик одной из основных нозологических форм, требующих проведения дифференциальной диагностики с краснухой, является парвовирусная инфекция (инфекционная эритема). Заболевание имеет самостоятельную медицинскую и социальную значимость в связи с тератогенным действием возбудителя — парвовируса человека B19 (PV B19), а также его тропностью к клеткам эритроидного ряда и способностью нарушать эритропоэз [3].

Помимо клинически выраженной формы заболевания, развивающейся преимущественно у детей и имеющей название «Инфекционная эритема», проявления ПВИ достаточно разнообразны: от бессимптомных форм (более 50% всех случаев заболевания) или легкой экзантемы до артритов и артралгий (преимущественно у взрослых) или выраженных анемий вплоть до развития апластического криза (лица с первичными и вторичными иммунодефицитами, больные гематологического профиля). Врожденная ПВИ развивается при внутриутробном инфицировании плода парвовирусом B19; наиболее частое ее проявление — неиммунная водянка плода [1].

В настоящее время в ряде стран, в том числе в России, отсутствует регистрация и учёт заболеваемости парвовирусной инфекцией, неизвестны истинные масштабы ее распространенности, не решена проблема предупреждения детей с врожденной ПВИ, а также проблема вирусной безопасности при переливании крови и её компонентов.

Цель исследования — выявление маркеров парвовирусной инфекции на территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ, в том числе в группах риска, для оценки распространения инфекции.

Задачи исследования:

- изучение частоты случаев ПВИ на территориях СЗФО в 2014–2017 гг. и сравнение результатов с полученными ранее (2009–2012 гг);
- оценка коллективного иммунитета к ПВИ (IgG-антитела) в популяции клинически здоровых лиц (беременные женщины, доноры крови);

— характеристика клинических проявлений и анализ первичных диагнозов у больных с лабораторно подтвержденной ПВИ.

Материалы и методы

Исследованы 1044 сыворотки крови больных с экзантемными заболеваниями, поступавшие в вирусологическую лабораторию Санкт-Петербургского регионального центра по надзору за корью и краснухой в СЗФО в 2014–2017 гг. с 11 территорий округа. Критерием отбора образцов были наличие у больных пятнисто-папулезной сыпи и лихорадки $37,5^{\circ}\text{C}$ и выше, а также отсутствие в исследуемых сыворотках IgM-антител к вирусам кори и краснухи. Исследованы также 69 образцов сывороток крови больных с пятнисто-папулезной сыпью, находившихся в 2016 г. на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга.

Наличие в сыворотках крови больных IgM-антител к PV B19 оценивали как острую парвовирусную инфекцию. Специфические IgM-антитела выявляли при помощи тест-системы «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgM» (EUROIMMUN, Германия) в соответствии с инструкцией.

На IgG-антитела к PV B19 были исследованы 733 сыворотки крови клинически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Количественное определение IgG-антител к PVB19 проводили с тест-системой «Anti-Parvovirus B19 ELISA IgG» (EUROIMMUN, Германия).

Статистические расчеты средних показателей, стандартного отклонения, стандартной ошибки выполняли с использованием электронных таблиц MS Excel 2007. Применяли критерий Стьюдента, среднюю арифметическую (M), среднюю выборки (m_x) и частоту встречаемости признака (в процентах). Показатель $p < 0,05$ является приемлемой границей статистической значимости.

Результаты и обсуждение

В целом, в 2014–2017 гг. специфические IgM-антитела к PVB19 были выявлены в $18,9 \pm 0,98\%$ исследованных образцов. Частота выявления случаев острой ПВИ в разные годы была различна. Минимальная доля заболевших ПВИ ($14,9 \pm 1,9\%$) отмечена в 2015 г., максимальная — в 2014 гг: $33,3 \pm 5,7\%$. Положительные пробы поступали с 10 из 11 территорий СЗФО, за исключением Ненецкого автономного округа (НАО) (рис. 1). Наиболее часто IgM-антитела к парвовирусу B19 выявляли в сыворотках крови больных из Республики Карелия и Ленинградской области: $27,1 \pm 6,4\%$ и $24,3 \pm 4,2\%$, соответственно.

Из 434 сывороток крови, полученных из Санкт-Петербурга, IgM-PVB19 содержали $19,8 \pm 1,2\%$ об-

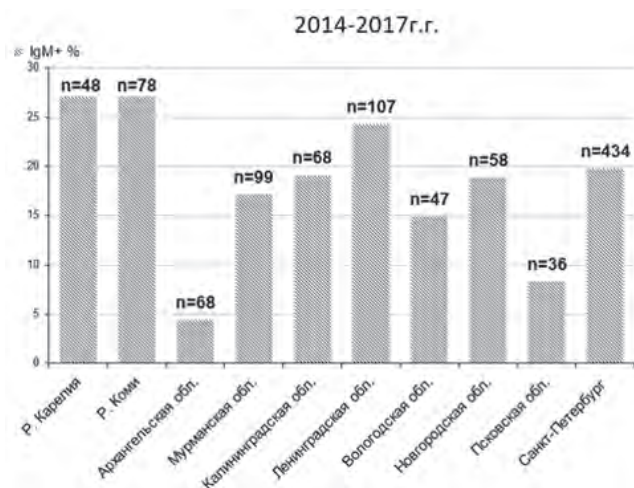


Рис. 1. Выявление IgM-антител к парвовирусу В19 в сыворотках крови больных с экзантемными заболеваниями, проживающих на территориях СЗФО в 2014–2017 гг.; * n — количество исследованных сывороток

разцов. С той же частой ПВИ выявлена в Калининградской и Новгородской областях ($19,1 \pm 4,8\%$ и $18,9 \pm 5,1\%$ случаев соответственно). В Республике Коми IgM-положительные образцы определялись в $15,4 \pm 4,1\%$. Доля положительных проб, полученных из Мурманской и Вологодской областей, составила $17,2 \pm 3,8\%$ и $14,9 \pm 5,2\%$ соответственно. Наименьшее количество положительных образцов в течение 3 лет поступало из Псковской ($8,3 \pm 4,6\%$) и Архангельской ($4,4 \pm 2,5\%$) областей.

Полученные данные подтверждают результаты, полученные в 2009–2012 гг. [4], и свидетельствуют о широком распространении парвовирусной В19-инфекции в СЗФО.

На протяжении всех лет наблюдения случаи ПВИ преобладали на приграничных территориях округа и в мегаполисе. Учитывая, что одним из критериев отбора сывороток крови для исследования в вирусологической лаборатории Санкт-Петербургского РЦ по надзору за корью и краснухой являлось наличие у больных с экзантемой лихорадки не ниже $37,5^\circ \text{C}$, а ПВИ в большинстве случаев протекает при нормальной температуре

тела [5], можно предполагать, что истинное количество случаев парвовирусной инфекции на Северо-Западе России за период наблюдения было существенно выше. Максимальная доля IgM+ образцов из общего числа исследованных в 2014–2017 гг. приходилась на период с декабря по май ($24–39\%$), минимальная — с августа по октябрь ($7,4–9,2\%$).

Анализ возрастного распределения случаев заболевания парвовирусной инфекцией в СЗФО в 2014–2017 гг. показал, что среди заболевших преобладали дети 3–6 и 7–14 лет: $25,3\%$ и $33,3\%$ соответственно от числа обследованных данной возрастной группы. Наименьшая доля заболевших ПВИ выявлена среди лиц 50 лет и старше: $8,7\%$ от числа обследованных. Среди лиц старше 30 лет ПВИ статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) определялась у лиц женского пола: $17,2\%$ против $8,7\%$.

После перенесенной ПВИ сохраняется пожизненный иммунитет. Индикатором распространения парвовирусной инфекции при отсутствии специфической профилактики является изучение коллективного иммунитета, что дает возможность оценить формирование иммунной прослойки в зависимости от возраста и определить чувствительность к заражению парвовирусом В19 групп риска, основными из которых являются женщины репродуктивного возраста и реципиенты препаратов крови. На наличие IgG-антител к РВВ19 лабораторно были обследованы беременные женщины ($n = 233$), а также доноры крови ($n = 500$), проживающие в Санкт-Петербурге.

Общая доля серопозитивных среди обследованных доноров составила $85,2\%$. Отмечено некоторое увеличение доли серопозитивных лиц с возрастом обследованных: от $76,3\%$ (18–20 лет) до $88,9\%$ (51–60 лет), что соответствует данным отечественных [1, 6] и зарубежных исследователей [7].

Напротив, среди беременных женщин серопозитивными оказались только $53,8\%$ обследованных (табл. 1). В каждой возрастной группе выявлено от $33,8\%$ до $56,7\%$ чувствительных к заражению РВВ19 лиц, причем наибольшая часть серонегативных выявлена среди женщин активного репродуктивного возраста (18–25 лет).

Таблица 1

Определение IgG-антител к РВ В19 в сыворотках крови беременных женщин, проживающих в Санкт-Петербурге

Возраст, лет	Количество исследованных образцов	Из них IgG + к РВ В19	
		абс.	% M±m
18–25	67	29	$43,3 \pm 6,1$
26–35	77	51	$66,2 \pm 5,4$
36–45	40	19	$47,5 \pm 7,9$
Итого	184	99	$53,8 \pm 3,7$

Анализ структуры первичных диагнозов 191 человека с лабораторно подтвержденной парвовирусной инфекцией, лабораторно обследованных в СПбРЦ по надзору за корью и краснухой в СЗФО, показал, что клиницисты испытывают трудности при диагностике ПВИ (рис. 2).



Рис. 2. Распределение клинических диагнозов больных с лабораторно подтвержденной парвовирусной инфекцией

Так, в период 2014–2017 гг. правильный клинический диагноз был установлен только в 4% случаев. Наиболее частой ошибкой первичной диагностики была краснуха (34%) и острые респираторные вирусные инфекции (20%), а также вирусные инфекции неясной этиологии (14%). Достаточно редко у больных с лабораторно подтвержденной ПВИ были заподозрены бактериальная инфекция неясной этиологии, иерсинеоз, скарлатина (по 2 случая каждой). С высокой частотой (21,5%) ошибочно были установлены диагнозы, характеризующие заболевание как неинфекционное: «Токсикодермия»/«Аллергодерматит»/«Экзантема неясной этиологии». Высокая доля ошибок первичной диагностики больных с верифицированным диагнозом «Парвовирусная инфекция» отмечена нами и ранее. Так, в период 2009–2012 гг. правильный клинический диагноз был установлен в среднем в 7% случаев, а основными ошибочными клиническими диагнозами были «Краснуха» (46%) и «Токсикодермия»/«Аллергодерматит» (27%) [8].

Аналогичная картина наблюдалась при лабораторном обследовании 69 пациентов, поступивших в 2016 г. на лечение в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) с различными экзантемными заболеваниями. У 14 боль-

ных (20,3%) ретроспективно в образцах сыворотки крови были выявлены IgM-антитела к PV B19. Ни в одном из этих случаев диагноз «Парвовирусная инфекция» не был установлен в течение всего срока нахождения пациентов в стационаре. Среди ошибок клинической диагностики преобладал диагноз «Экзантема неясной этиологии» (у 46% пациентов) [9].

При ретроспективном изучении клинической картины ПВИ у госпитализированных пациентов (средний возраст составил 35,2 лет) оценивалась степень тяжести состояния больного, а также частота и продолжительность основных клинических симптомов и синдромов. Установлено, что в 78,6% случаев заболевание протекало в средней степени тяжести, в 14,3% случаев — в легкой, в одном случае (7,1%) — в тяжелой степени тяжести. У всех госпитализированных больных отмечали наличие преимущественно умеренно выраженного синдрома общей инфекционной интоксикации (продолжительностью $7,1 \pm 0,99$ дня). Лихорадку наблюдали у 92,9% пациентов, длительность которой, в том числе фебрильной, составила $6,8 \pm 1,0$ и $7,3 \pm 1,0$ дня соответственно. Наличие экзантемы выявлено у 85,7% пациентов. Сроки появления сыпи варьировали в пределах с 1-го по 14-й дни болезни. Высыпания на кожном покрове носили преимущественно макуло-папулезный характер, у 14,3% больных выявляли присоединение геморрагических элементов сыпи. Средняя продолжительность экзантемы составила 10,3 дней, максимальная — 25 дней. У части больных отмечали наличие респираторных синдромов в виде ринита (28,6%), фарингита (85,7%) и бронхита (14,3%). При поступлении в стационар у части пациентов при осмотре и по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатомегалия (57,1%) и спленомегалия (42,9%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота и продолжительность основных клинических симптомов и синдромов при парвовирусной инфекции

Основные клинические симптомы и синдромы	Частота (в %) встречаемости	Длительность (дни), $M \pm m_x$
Лихорадка (продолжительность)	92,9	$6,8 \pm 1,08$
Фебрильная лихорадка	85,7	$7,3 \pm 1,05$
Синдром общей интоксикации	100	$7,1 \pm 0,99$
Ринит	28,6	$4,7 \pm 1,89$
Фарингит	85,7	$4,4 \pm 0,87$
Бронхит	14,3	$8,0 \pm 1,0$
Кашель	14,3	$8,5 \pm 1,5$
Экзантема	85,7	$10,3 \pm 2,02$
Гепатомегалия	57,1	—

Общая частота осложнений при ПВИ составила 28,6%. В структуре осложнений преобладали пневмонии (14,3%) и осложнения со стороны ЛОР-органов: острый синусит (14,3% пациентов) и острый тубоотит (7,1% случаев).

Гемограмма характеризовалась незначительным лейкоцитозом ($9,2 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитозом ($42,5 \pm 5,4\%$), моноцитозом ($11,8 \pm 2,8\%$) и палочкоядерным нейтрофилезом ($8,8 \pm 3,52\%$), а также тромбоцитопенией, с восстановлением показателей до исходных величин к периоду реконвалесценции. На всем протяжении заболевания у больных с ПВИ наблюдали повышенные значения СОЭ с нарастанием его значений к периоду реконвалесценции до $23,2 \pm 8,1$ мм/ч. При оценке некоторых биохимических показателей у 42,9% пациентов отмечали повышение уровня трансаминаз на всем протяжении заболевания.

Напротив, по данным медицинских карт 11 детей, лабораторно обследованных во время вспышки ПВИ в кадетском корпусе г. Кронштадта, ПВИ протекала у них в легкой форме, заболевание не требовало госпитализации. Клиническая картина была сходной: субфебрильная температура, сыпь на лице (синдром «отшлепанных щёк»), затем на конечностях, которая становилась ярче при физической нагрузке. Осложнений выявлено не было.

Выявление случаев парвовирусной инфекции в СЗФО, начатое нами в 2009 г., свидетельствует о широком распространении ПВИ на территориях округа: в СПбРЦ по надзору за корью и краснухой ежегодно поступали IgM-PVB19 положительные сыворотки с 10 из 11 территорий (за исключением НАО), составляя в среднем 18–20% от полученных лабораторией образцов. Выявлены некоторые эпидемиологические характеристики парвовирусной инфекции. В целом по округу установлен существенно более высокий уровень положительных находок в 2012 и 2014 гг. по отношению к 2009–2011 гг. и 2015–2017 гг., что позволяет предположить эпидемический подъем заболеваемости ПВИ на разных территориях СЗФО в это время (2012–2014 гг.), это соответствует 3–4-летнему эпидемическому циклу, характерному для этой инфекции [5, 10].

Максимальная доля IgM+ образцов из общего числа исследованных в 2014–2017 гг. приходилась на период с декабря по май (до 39%), минимальная — с августа по октябрь (до 9,2%), что подтверждает имеющиеся в специальной литературе данные о зимне-весенней сезонности ПВИ [10].

В условиях естественного распространения основная когорта, поддерживающая эпидемический процесс ПВИ, — это дети [3, 5, 7]. Наши исследования подтверждают характеристику ПВИ как инфекции преимущественно детского возраста: наибольшая доля в возрастной структуре заболевших

в 2014–2017 гг. — дети возрастных групп 3–6 и 7–14 лет, где было выявлено 25,3% и 33,3% случаев соответственно. Напротив, доля лиц 50 лет и старше, заболевших парвовирусной инфекцией, составила в среднем 8,7% от числа обследованных больных. Среди лиц старше 30 лет ПВИ статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) определялась у лиц женского пола: 17,2% против 8,7%, что, очевидно, объясняется более тесным контактом женщин с детьми в семьях, учебных и лечебных учреждениях. Ранее нами было показано наличие вспышечной заболеваемости ПВИ в СЗФО, что является показателем интенсивного инфекционного процесса. Во время вспышек инфекция распространялась преимущественно в организованных коллективах и семьях [6]. Это соответствует известной по специальной литературе [3, 5, 7] характеристике парвовирусной инфекции как заболевания с невысокой контагиозностью, распространяющегося в условиях тесного и длительного контакта.

Представляют интерес данные о уровне IgG-антител к PVB19 у доноров крови: в целом, 85,2% обследованных были серопозитивными к PVB19. Обследованные нами доноры — преимущественно курсанты и преподаватели средних и высших военных училищ Санкт-Петербурга. Полученные результаты свидетельствуют о широком распространении ПВИ, в том числе в организованных коллективах. С другой стороны, активная циркуляция вируса среди доноров представляет реальную опасность контаминации препаратов крови парвовирусом B19 [11, 12]. Установлено, что у обследованных серопозитивных доноров Санкт-Петербурга в 25% случаев в плазме крови определяется ДНК PVB19 [13]. При этом 27,6% ДНК положительных проб содержали более 10^4 копий ДНК PVB19/мл, что создает высокую вероятность передачи ДНК PVB19 при гематранфузиях [14]. В работе И.В. Хамитовой и др. определена возможность гематранфузионного инфицирования детей с заболеваниями онкогематологического профиля парвовирусом B19 и, как следствие, отягощением клинического течения основного заболевания [15]. Эти результаты свидетельствуют о важности введения контроля донорской крови на наличие ДНК PVB19.

Другая важная особенность популяционного иммунитета к PVB19 — относительно низкая, не превышавшая в целом 56,7% доля серопозитивных лиц среди обследованных беременных женщин. В каждой из возрастных групп были выявлены серонегативные лица, при этом наибольшая их доля — среди женщин наиболее активного репродуктивного возраста. Низкий уровень популяционного иммунитета в этой группе риска создает реальную опасность рождения детей с ВУИ, обусловленными парвовирусом B19.

На этапе элиминации кори и краснухи в РФ обязательным является лабораторное подтверждение диагноза. Как показывает настоящее исследование, в 34% случаев обследованным больным с лабораторно подтвержденной парвовирусной инфекцией, проживающим на территориях Северо-Западного федерального округа, был ошибочно установлен первичный диагноз «Краснуха». Кроме того, с высокой частотой (21,5%) ошибочно были установлены диагнозы, характеризующие заболевание как неинфекционное: «Токсикодермия»/«Аллергодерматит»/«Экзантема неясной этиологии».

Анализ первичных диагнозов больных с синдромом экзантемы, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга, также показал, что клиницисты испытывают трудности при диагностике ПВИ. Ни в одном из случаев лабораторно подтвержденного заболевания диагноз «Парвовирусная инфекция» или «Инфекционная эритема» не был указан в диагнозе направления или установлен после первичного осмотра при госпитализации [9]. В 46% случаев пациентам первоначально был установлен диагноз «Экзантема неясной этиологии».

Ограниченное число проведенных нами клинических наблюдений за больными с лабораторно подтвержденной ПВИ (14 взрослых и 11 детей) не позволяет четко обозначить признаки парвовирусной инфекции, на которые следует обращать внимание практических врачей при первичной диагностике заболевания. Учитывая высокий полиморфизм клинических проявлений, для рекомендаций такого рода необходимо прежде всего дать определение вероятного (подозрительного) случая парвовирусной инфекции, основанное на когортных обследованиях больных с экзантемными проявлениями инфекционного процесса для получения статистически значимых результатов. Однако и определение вероятного (подозрительного) случая не исключает первичную гиподиагностику, учитывая высокую долю бессимптомных форм парвовирусной инфекции.

Несомненного внимания заслуживают полученные нами, а также другими авторами данные [10, 12, 14, 15, 16, 17, 18], указывающие на важность скрининга донорской крови в отношении ДНК РVВ19 с «выбраковкой» пулов, которые характеризуются высокой вирусной нагрузкой (равной или превышающей 10^4 копий ДНК в мл) для предотвращения инфицирования реципиентов: например, детей с онкогематологическими заболеваниями [15].

Учитывая, что меры специфической профилактики ПВИ не разработаны, мероприятия по профилактике парвовирусной инфекции должны

быть направлены на все звенья эпидемического процесса: во-первых, на источник инфекции — это прежде всего раннее активное выявление лиц с вероятным (подозрительным) случаем острого заболевания и их лабораторное обследование; во-вторых — воздействие на пути и механизмы передачи инфекции — это дезинфекционные мероприятия, в том числе очаговая дезинфекция по вирулицидным режимам; обеспечение безопасности донорства и гемопродуктов; рациональное планирование беременности и ее медицинское сопровождение при подозрении на заболевание. И наконец, в-третьих, — ограничение восприимчивости к инфицированию — это экстренная профилактика с помощью иммуноглобулинов или противовирусных препаратов с доказанным действием, а у лиц с иммунодефицитами — иммунокоррекция.

Заключение

Эпидемиологическая и медико-социальная значимость парвовирусной инфекции определяется широким распространением возбудителя с риском развития эпидемических вспышек, преимущественно в организованных коллективах; тератогенным действием вируса, а также возможностью его передачи при гемотрансфузиях. Убиквитарность инфекции позволяет в определенной степени экстраполировать данные, полученные на Северо-Западе РФ, на всю территорию страны, и свидетельствуют, на наш взгляд, о целесообразности введения регистрации и учёта заболеваемости парвовирусной инфекцией в России.

Полученные результаты подчеркивают важность лабораторного исследования на маркеры ПВИ как для верификации диагноза, так и для эпидемиологического надзора за инфекцией, в том числе в группах риска.

Учитывая схожесть клинико-эпидемиологических характеристик краснухи и парвовирусной инфекции [19], проведение дифференциальной лабораторной диагностики между этими вирусными заболеваниями также является весьма важным на этапе элиминации кори и краснухи в Российской Федерации.

Литература

1. Лаврентьева, И.Н. Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции / И.Н. Лаврентьева, А.Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 4. — С. 311 — 322.
2. Приказ №33 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения от 05.02.2010. Об обследовании больных с экзантемой и лихорадкой в рамках реализации Программы ликвидации кори. — М., 2010. — 21 с.
3. Asano Y, Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and parvovirus B19 infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 1993 Feb; 5(1):14-20.

4. Антипова, А.Ю. Распространение парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России / А.Ю. Антипова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 44–48.
5. Тихонова, Н.Т. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве. Информационное письмо Комитета здравоохранения г. Москвы. — М., 2004. — 11 с.
6. Спиридонова, Л.А. Вспышка парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России / Л.А. Спиридонова, А.Ю. Антипова, И.Н. Лаврентьева, М.А. Бичурина // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 3. — С. 665–668.
7. Anderson MJ, [et al.] Experimental parvovirus infection in humans. *J. Infect. Dis.* 1985; 152: 257–265.
8. Антипова, А.Ю. Лабораторная диагностика парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями / А.Ю. Антипова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 2 (63). — С. 26–29.
9. Никишов, О.Н. Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции B19 / О.Н. Никишов [и др.] // Лечение и профилактика, 2017. — Т. 7, № 4. — С. 18–25.
10. Centers for Disease Control. Current trends risks associated with human parvovirus B19 infection // *MMWR Morb. Mortal WKLY Rep.* — 1989.
11. Juhl D, Steppat D, Gorg S, Henning H. Parvovirus infections and blood donors. *Transfus. Med. Hemother.* 2014; 41:52–59.
12. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, Montalvo L, et al. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion.* 2011;51(9):1896–908. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03035.x.
13. Антипова, А.Ю. Скрининговое исследование плазмы крови доноров на маркеры парвовирусной инфекции / А.Ю. Антипова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5, № 2. — С. 171–174.
14. Попцов, А.А. Значение индикации ДНК парвовируса B19 в обеспечении инфекционной безопасности плазмы для фракционирования: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / А.А. Попцов. — Киров; 2015. — 22 с.
15. Khamitova IV, Lavrentyeva IN, Averyanova MYu, Chukhlov AB, Zubarovskaya LS, Afanasyev BV. Parvovirus B19 incidence, specific antibody response, and delayed hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2018; 7 (1): 36–43.
16. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liumbruno GM, Grazzini G. Human Parvovirus B19 and blood safety. *Blood Transfus.* 2015; 13: 184–96. DOI 10.2450/2014.0174.14
17. Kleinman S H, [et al.] A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *BLOOD.* 2009; 114 (17): 3677–3683. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/114/17/3677.full.pdf>
18. Juhl D, Steppat D, Görg S, Hennig H. Parvovirus B19 Infections and Blood Counts in Blood Donors. *Transfus Med Hemother.* 2014;41:52–59. <https://www.karger.com/Article/Pdf/357650>
19. Каширина, Э. А. Парвовирусная инфекция B19 у детей в практике врача участкового-педиатра / Э. А. Каширина [и др.] // Медицинский совет. — 2016. — № 7. — С. 120–123. — <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1265/1225>

References

1. Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu. *Infektsia i immunitet* [Russian Journal of Infection and Immunity]. 2013; 3(4): 311–322.
2. Order No. 33 of the Federal service for supervision of consumer rights protection and welfare dated 05.02.2010. About examination of patients with exanthema and fever within implementation of the program of elimination of measles — Moscow, 2010. — 21 p. (in Russian).
3. Asano Y, Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and parvovirus B19 infections in children. *Curr Opin Pediatr.* 1993 Feb; 5(1):14–20.
4. Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Bichurina M.A., Lyalina L.V., Kutueva F.R. *Zhurnal infectologii.* 2011; 3(4): 44–48. (in Russian).
5. Tikhonova N.T. Assessment of the spread of parvovirus infection in Moscow. Information letter of the health Committee of Moscow. Moscow, 2004. — 11 c.
6. Spiridonova L.A., Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Bichurina M.A., *Infektsia i immunitet.* 2012; 2(3): 665–668. (in Russian).
7. Anderson MJ, [et al.] Experimental parvovirus infection in humans. *J. Infect. Dis.* 1985; 152: 257–265.
8. Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Bichurina M.A., Semenov A.V. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2018;17 (1): 20–24. (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-20-24>.
9. Nikishov O.N., Maltsev O.V., Kuzin A.A., Lavrenteva I.N., Chinenov S.V., Antipova A.Yu., Lvov N.I., Vinogradova N.V. *Lechenie i profilaktika.* 2017; 7(4): 18–25. (in Russian).
10. Centers for Disease Control. Current trends risks associated with human parvovirus B19 infection // *MMWR Morb. Mortal WKLY Rep.* — 1989.
11. Juhl D, Steppat D, Gorg S, Henning H. Parvovirus infections and blood donors. *Transfus. Med. Hemother.* 2014; 41:52–59.
12. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, Montalvo L, et al. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion.* 2011;51(9):1896–908. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03035.x.
13. Antipova A.Y., Nikishov O.N., Khamitova I.V., Semenov A.V., Bichurina M.A., Kuzin A.A., Lavrentieva I.N. *Infektsia i Immunitet* [Russian Journal of Infection and Immunity]. 2015;5(2):171–174. (in Russian) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-2-171-174>
14. Poptsov A.L. Readout of the DNA of parvovirus B19 in ensuring infectious safety of plasma for fractionation [master's thesis]. [Kirov] ; 2015. 22 p.
15. Khamitova IV, Lavrentyeva IN, Averyanova MYu, Chukhlov AB, Zubarovskaya LS, Afanasyev BV. Parvovirus B19 incidence, specific antibody response, and delayed hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2018; 7 (1): 36–43.
16. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liumbruno GM, Grazzini G. Human Parvovirus B19 and blood safety. *Blood Transfus.* 2015; 13: 184–96. DOI 10.2450/2014.0174.14
17. Kleinman S H, [et al.] A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood.* 2009; 114 (17): 3677–3683. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/114/17/3677.full.pdf>

18. Juhl D, Steppat D, Görg S, Hennig H. Parvovirus B19 Infections and Blood Counts in Blood Donors. *Transfus Med Hemother*. 2014;41:52–59. <https://www.karger.com/Article/Pdf/357650>

19. Kashirina E.A., Rubtsova A.A., Yugay N.M., Karabanova O.B., [et al.] Parvovirus B19 infection in children in the district pediatrician's practice. *Medicinskij sovet*. 2016; 7: 120-123. (in Russian). <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1265/1225>

Авторский коллектив:

Лаврентьева Ирина Николаевна — заведующая лабораторией детских вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)232-94-11, +7-921-341-05-01, e-mail: pasteur.lawr@mail.ru

Антипова Анастасия Юрьевна — научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)232-94-11, +7-921-341-05-01, e-mail: anti130403@mail.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая вирусологической лабораторией центра по элиминации кори и краснухи Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Хамитова Ирина Викторовна — заведующая ЦКДЛ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)232-31-55, e-mail: div-o@mail.ru

Никишов Олег Николаевич — преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-00, e-mail: nikishov.oleg2015@yandex.ru

Кузин Александр Александрович — доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-34-00, e-mail: syezd2@mail.ru

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ У РЕБЕНКА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.К. Бехтерева, С.С. Козлов, А.М. Комарова, Ю.В. Лобзин, И.В. Раздьяконова
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Visceral leishmaniasis at the child: difficulties of diagnostics and treatment

M.K. Bekhtereva, S.S. Kozlov, A.M. Komarova, Yu.V. Lobzin, I.V. Razdiakonova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлен случай диагностики и дифференциальной диагностики случая висцерального лейшманиоза у ребенка раннего возраста с развитием инфекция-ассоциированного гемофагоцитоза. Данное осложнение требует проведения широкого диагностического поиска, а терапия в нашей стране представляет значительные сложности, так как препараты для лечения висцерального лейшманиоза в России не зарегистрированы.

Ключевые слова: лейшманиоз, диагностика, гемофагоцитарный синдром, лечение.

Abstract

The case of diagnostics and differential diagnostics of a case of a visceral leishmaniasis at the child of early age with development an infection-associated hemophagocytosis is provided. This complication demands carrying out broad diagnostic search, and therapy in our country represents considerable difficulties as drugs for treatment of a visceral leishmaniasis in Russia are unregistered.

Key words: Leishmaniasis, diagnosis; hemophagocytic lymphohistiocytosis; treatment.

Лейшманиозы — облигатные трансмиссивные заболевания преимущественно зоонозной природы, возбудителями которых являются простейшие рода *Leishmania* [1].

Лейшманиозы эндемичны более чем в 98 странах, где риску инфицирования подвержены свыше 350 миллионов человек. По имеющимся оценкам, ежегодно в мире возникает 1,3 миллиона новых случаев лейшманиоза, из них меньшая часть приходится на висцеральный лейшманиоз (50 000—90 000 новых случаев заболевания). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изложенным в информационном бюллетене от 14 марта 2019 г., в мире официально регистрируется не более 25—45% всех случаев лейшманиозов. От висцерального лейшманиоза ежегодно в мире погибает до 26 тыс. человек. В 2017 г. более 95% зарегистрированных случаев заболеваний приходилось на 10 стран: Бангладеш, Бразилия, Китай, Эфиопия, Индия, Кения, Непал, Сомали, Южный Судан и Судан. В странах, где заболеваемость низкая, как, например, в Европейском регионе, на долю которого приходится всего 2%, значение лейшманиоза недооценивается и ему уделяется недостаточно внимания [2].

В соответствии с особенностями клиники, этиологии и эпидемиологии висцеральные лейшманиозы Старого Света разделяют на: кала-азар и средиземноморско-среднеазиатский (детский) лейшманиоз [3].

На территории России имеются территории, эндемичные по средиземноморско-среднеазиатскому детскому лейшманиозу (ССДВЛ), например, некоторые районы Республики Дагестан и Республики Крым [4, 5]. Вместе с тем, на протяжении последних десятилетий в стране регистрируются только завозные случаи заболевания из ближнего зарубежья (Азербайджан, Узбекистан, Казахстан). Известно, что риску заболевания подвергаются лица, посещающие Армению, Грузию, Азербайджан, Узбекистан, Таджикистан, Кыргызстан и Турцию [6, 7]. В то же время, начиная с 2000-х гг., ВОЗ стала регистрировать увеличение числа случаев висцерального лейшманиоза в Европейском регионе. В настоящее время эндемичными странами в Европе считаются: Албания, Болгария, Босния и Герцеговина, Греция, Испания, Италия, Израиль, Кипр, Мальта, Португалия, Румыния [8, 9, 10].

По прогнозам экологов ожидается, что глобальное изменение климата в совокупности с деградацией почвы повлияют на эпидемиологию лейшманиозов: изменится ареал распространения переносчиков и резервуарных хозяев, а также их выживаемость и численность популяции. Прогнозы указывают, что изменения климата расширят зону распространения лейшманиозов и его переносчиков (москитов) до регионов, которые в настоящее время свободны от болезни [8—11].

Единственным возбудителем аутохтонного лейшманиоза, который является зоонозом,

на территории Европейского региона является *Leishmania infantum*, основным резервуаром которой служат домашние собаки, а переносчиками — некоторые виды moskitov подрода *Phlebotomus* (*Larroussius*). Значительное число случаев инвазии у людей протекает в бессимптомной или стертой форме и заканчивается спонтанным выздоровлением, о чем свидетельствуют данные о положительной сероконверсии, выявляемой в иммунологических тестах, а также результаты молекулярно-биологических исследований у лиц, проживающих на эндемичных по ССДВЛ территориях. Только у небольшой доли лиц, как проявило детского и юношеского возрастов, зараженных *Leishmania infantum*, развиваются манифестные формы висцерального лейшманиоза [1, 3].

Определение случая висцерального лейшманиоза: это пациент с клиническими признаками данного заболевания (продолжительная лихорадка неправильного типа, спленомегалия и потеря массы тела), подтвержденный данными серологических и/или паразитологических тестов. Наиболее существенными особенностями ССДВЛ являются отсутствие кожного лейшманоида и вовлечение в патологический процесс как периферических, так и висцеральных лимфатических узлов с развитием мезаденита и бронхоаденита, сопровождающихся болями в животе и приступами кашля [2, 9].

ССДВЛ характеризуется подострым течением. Для начального периода патогмонично постепенное развитие слабости; снижения аппетита; адинамия; незначительное повышение температуры тела; в период разгара присоединяются подъемы температуры тела до 39–40°C, лихорадка принимает волнообразный или неправильный характер, длится от нескольких дней до нескольких месяцев со сменой эпизодов высокой температуры и апиреksии; развивается постепенное прогрессивное ухудшение состояния больных по мере течения заболевания; снижение массы тела вплоть до кахексии; на поздних стадиях отмечается появление геморрагического синдрома (кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта). Терминальный период лейшманиоза характеризуется кахексией; атонией; присоединением вторичных инфекций, безбелковыми отеками [1, 3].

Клинический диагноз подтверждается обнаружением амастигот (безжгутиковых форм) лейшманий в мазках из пунктата костного мозга, селезенки или печени, окрашенных по Романовскому — Гимзе. Наиболее часто амастиготы локализуются в макрофагах. Дифференциально-диагностическим признаком лейшманий служит наличие кинетопласта — круглого зернышка или короткой палочки, лежащей эксцентрично и окрашивающейся в темно-фиолетовый цвет более интенсив-

но, чем ядро. Наличие ядра и кинетопласта является главным признаком, позволяющим отличить лейшманий от других образований (тромбоцитов, гистоплазм, дрожжевых клеток и т.д.) [1, 3].

При лейшманиозе возможно развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома — врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы самостоятельно справиться с пусковым механизмом — инфекционным агентом (вирусами, бактериями или паразитами), опухолевым ростом и т.д. [12, 13].

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — это опасный гиперовоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при гиперэргическом, но неэффективном иммунном ответе. При ГФС нарушается функциональная активность Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток), это приводит к неспособности Т/NK-клеток адекватно реагировать на инфекцию, и в результате включения механизма обратной связи NK- и Т-клетки начинают пролиферировать и выделять большое количество провоспалительных цитокинов, которые активируют моноцитарно-макрофагальную систему. Развивается тяжелая системная воспалительная реакция, приводящая к полиорганной недостаточности и летальному исходу [13–15].

Следует отметить, что проявления ГФС сложно отличить от септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, других критических состояний, при которых, в свою очередь, в той или иной степени присутствует гемофагоцитоз [13–15].

Диагностическими критериями ГФС (Histiocyte Society, 2004) являются: лихорадка выше 38,5°C более 7 дней; спленомегалия более 3 см из-под края реберной дуги; цитопения не менее чем в двух линиях; гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы менее 1×10^9 /л; гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия; триглицериды более 2,0 ммоль/л, фибриноген менее 1,5 г/л; ферритин более 500 мкг/л; растворимый рецептор CD25 (sCD25) более 2500 Ед/л; снижение активности NK-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе [16]. Для установления диагноза ГФС необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (более 1000 МЕ/л) в сыворотке [16, 17].

Информативность морфологического исследования костного мозга при ГФС составляет около 50%. Столь невысокий показатель, возможно, объясняется тем, что характерные изменения в костном мозге появляются при длительном течении ГФС. При этом обнаружение гемофагоцитирую-

щих клеток в биоптате костного мозга считается одним из самых ненадежных и малоспецифичных критериев ГФС, т.к. этот процесс может отмечаться в «норме» при инфекционных заболеваниях, опухолях системы крови, гемолизе, а также наблюдается при иммуносупрессивной и цитостатической терапии. Нерешенным остается вопрос о том, какое количество гемофагоцитов в костном мозге считать достаточным для установления диагноза, поэтому само по себе обнаружение данных клеток без других критериев не может служить достоверным подтверждением наличия ГФС. Следовательно, диагноз ГФС правомочен и при отсутствии морфологических признаков гемофагоцитоза, если имеются остальные клинико-лабораторные критерии [16, 17].

Среди ассоциированного с инфекцией ГФС особое значение в последние годы придают ГФС, связанному с лейшманиями, так как диагностика и дифференциальная диагностика как ГФС, так и висцерального лейшманиоза является достаточно сложной и многоступенчатой [14, 15, 18].

Приводим собственное наблюдение пациента с ССДВЛ и ГФС. Мальчик С., 11 мес. находился в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с 10.12.2018 г. по 24.01.2019 г. (в отделении кишечных инфекций и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)).

Поступил в клинику на 10-й день болезни с жалобами на эпизоды фебрильной лихорадки, жидкий стул, рвоту, слабость, кашель. Анамнез заболевания: с 01.12.18 г. у ребенка до 2–3 раз в день разжиженный стул. К 04.12.18 г. появилась лихорадка, максимально до 40,0°C, какой-либо другой симптоматики не было. На этапе амбулаторного лечения (10 дней) получал только нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Поводом к госпитализации на 10-й день болезни послужили стойкая лихорадка, кашель и жидкий стул. Первоначально пациент по скорой помощи был направлен в детский многопрофильный стационар с подозрением на пневмонию, где была выполнена рентгенограмма органов грудной клетки и диагностирована острая внебольничная левосторонняя пневмония. После проведения очистительной клизмы в приемном отделении был получен кал с примесью слизи и, учитывая наличие разжиженного стула 3–4 раза в сутки в анамнезе, у пациента была диагностирована сопутствующая патология: острый гастроэнтероколит. Вследствие неясности диагноза и наличия клинической картины сочетанной инфекции ребенок был переведен в ДНКЦИБ с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр в течение 5–6 дней, вялость, жидкий стул, снижение диуреза.

При поступлении в клинику ДНКЦИБ у пациента определялись симптомы сочетанной инфекции: левосторонняя нижнедолевая внебольничная пневмония и острый гастроэнтерит неуточненной этио-

логии средней степени тяжести. В гемограмме был выявлен умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, гипохромная анемия легкой степени, по биохимическим показателям — в пределах возрастной нормы, но уровень С-реактивного белка (СРБ) умеренно повышен. Учитывая длительность болезни, ранний возраст и наличие нескольких очагов инфекции, была начата эмпирическая этиотропная терапия антимикробным препаратом резерва: цефтриаксоном в возрастной дозировке, патогенетическая терапия: диетотерапия, бронхо- и муколитики, сорбенты и пробиотики, жаропонижающие при фебрильной лихорадке.

На фоне проводимой терапии ребенок продолжал лихорадить на фебрильных цифрах, сохранялся жидкий стул до 4 раз в сутки, физикально очаги воспаления в легких не определялись. Учитывая сохраняющуюся лихорадку и симптомы интоксикации, было решено повторно выполнить рентгенограмму органов грудной клетки. При исследовании 12.12.2018 г. органы грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений. Было высказано предположение, что, вероятно, имел место вирусный генез поражения легочной ткани с быстрой рентгенологической динамикой на фоне терапии.

С момента поступления получен положительный результат ПЦР фекалий на астровирусы — выявлены РНК астровирусов в кале, ПЦР кала на диареогенные эшерихии, иерсинии, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактерии, рота-, норо-, аденовирусы оказался отрицательным (нуклеиновые кислоты возбудителей не выявлены). Посев фекалий на патогенные и условно-патогенные бактерии также дал отрицательный результат. Таким образом, природа диареи была расшифрована как астровирусный гастроэнтерит средней степени тяжести.

14.12.2018 г. пациент был осмотрен оториноларингологом — патологии ЛОР-органов не выявлено. Несмотря на проводимую антимикробную терапию цефтриаксоном уже в дозировке 100 мг/кг (2 суток), сохранялись эпизоды лихорадки до фебрильных цифр с ознобами без появления новых жалоб. В связи с этим была проведена смена антимикробной терапии на защищенные пенициллины парентерально, а через два дня к терапии добавлен амикацин и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Несмотря на это, у пациента сохранялась лихорадка до 40°C с ознобами, плохо снижающаяся при применении антипиретиков, периодически появлялась и исчезала неяркая пятнистая экзантема на теле и конечностях, к 5-му дню госпитализации (15.12.2018 г.) у пациента физикально стала определяться гепатомегалия (до 2 см из-под реберной дуги) и спленомегалия (пальпировался край селезенки). Ребенок трактовался как пациент с лихорадкой без установленного очага инфек-

ции, был проведен диагностический поиск очага инфекции, включавший посевы на стерильность различного биоматериала (кровь, моча, отделяемое из ротоглотки), обследование на малярию, ВИЧ-инфекцию. Также проведены молекулярно-генетические и серологические исследования крови для исключения герпес-вирусных инфекций, токсоплазмоза, гельминтозов, энтеровирусной инфекции, иерсиниозов, лептоспироза.

Проведенная 16.12.2018 г. эхокардиография патологических изменений не выявила: сердце сформировано правильно, сократительная способность миокарда в норме.

Результаты УЗИ органов брюшной полости свидетельствовали о гепатоспленомегалии и реактивном состоянии печени (подчеркнутость сосудистого рисунка). Кроме того, была выявлена добавочная доля селезенки, петли кишечника с жидким содержимым. УЗИ органов мочевыделительной системы — без патологии. В гемограмме при этом отмечалась нарастающая лейкопения, анемия, уровень гемоглобина снизился до 65 г/л, тромбоцитов — до 40×10^9 /л, СОЭ было ускорено до 50 мм/ч, уровень СРБ составил 170,70 мг/л (табл. 1 и 2). Все вышеперечисленное позволяло предполагать наличие генерализованной инфек-

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови в динамике болезни

Дата	Эритроциты, $\times 10^{12}$ (N = 3,6–4,9)	Гемоглобин, г/л (N = 110–135)	Тромбоциты, $\times 10^9$ (N = 180–400)	Лейкоциты $\times 10^9$ (N = 6,5–17,5)	Палочкоядерные, % (N = 0,0–6,0)	Сегментоядерные, % (N = 15,5–49,0)	Лимфоциты, % (N = 38,0–60,0)	Моноциты, % (N = 2,0–72,0)	СОЭ, мм/ч (N = 2–10)	Дополнение
10.12	3,72	91	194	6,7	6	21	69	4	27	Токсогенная зернистость нейтрофилов 1
13.12	3,26	79	66	3,7	14	16	63	5	30	Плазматические клетки 2% Токсогенная зернистость нейтрофилов 1
16.12	2,88	69	48	3,7	12	10	75	3	39	Гипохромия 0–1 Анизоцитоз 1 Микроциты 1 Пойкилоцитоз 0–1 Полихромазия 0–1 Ретикулоциты 0,55%
20.12	3,59	97	349	4,4	8	10	76	4	22	Нейтрофильные миелоциты 2% Пойкилоцитоз 1 ТЗН 1
26.12	2,79	74	86	4,1	9	20	65	5	20	Анизоцитоз 2 Микроциты 2 Макроциты 1 Пойкилоцитоз 1 Атипичные мононуклеары 1%
30.12	3,0	79	317	4,5	2	18	60	19	51	Нейтрофильные метамиелоциты 1%
03.01	3,15	83	480	5,0	2	11	75	10	55	Анизоцитоз 1–2 Микроциты 1–2 Макроциты 1
09.01	3,73	98	340	5,8	2	17	63	16	31	Анизоцитоз 1–2 Микроциты 1–2 Макроциты 1 Плазматические клетки 1% Вакуолизация ядер цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов
17.01	4,19	114	593	10,1	2	23	63	4	15	Анизоцитоз 1–2 Микроциты 1–2 Макроциты 1
24.01	4,12	108	360	9,9	1	17	69	10	12	

Таблица 2

Динамика биохимических показателей

Дата	АЛТ (0–55 Ед/л)	АСТ (0–70 Ед/л)	Мочевина (2,78–8,07 ммоль/л)	Креатинин (15–37 мкмоль/л)	Общий белок (51–73 г/л)	Билирубин общий (0–21 мкмоль/л)	СРБ (0–5 мг/л)	ЛДГ (195–450 ед/л)
10.12	16		2,5	27,7			24,8	
12.12			2,23	23			111,7	
14.12			1,77	18,9	54		150	
15.12	58	163	1,44	23,7	57	5,3	134,2	2151
17.12	47	109	2,4		54		126,4	2753
18.12	43	134	3,1	27	53		175,2	4278
20.12	54	208	2,1	25	55		168,7	5888
22.12	91	322	5,68	61,3	70		135,9	
23.12	67	193	6,52	70,6	75		63	
24.12	61	111	6,83	71	63		27	
26.12	105	198	8,68	97	96	7,8	34,6	
28.12	48	44	2,48	31	96	5,4	25	1030
03.01	28	46	2,47	32			1,9	533
16.01	24	48	3,37	28			0,3	558
24.01			3,12	25			0,4	525

ции, однако трижды выполненный прокальцитонин-тест оставался отрицательным.

К 7-му дню госпитализации (17.12.2018 г.) были получены результаты серологического исследования на иерсиниозы — обнаружены специфические иммуноглобулины класса М (IgM) к патогенным иерсиниям в иммуноферментном тесте (ИФА). Исходя из этого, наличие длительной лихорадки можно было связать с генерализованной формой иерсиниоза, однако отсутствие эффекта от проводимой массивной антимикробной терапии и курса внутривенных иммуноглобулинов (класса М) вызывали сомнение в иерсиниозе как единственной причине лихорадочного заболевания. Кроме того, у больного в крови нарастали анемия, тромбоцитопения и лейкопения (см. табл. 1).

Дальнейший диагностический поиск был направлен на исключение гемобластоза или лимфомы, солидной опухоли забрюшинного пространства (нейробластома), также следовало исключить туберкулез и ревматические заболевания.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки — КТ-данных за острый и диссеминированный процессы в легочной паренхиме не получено.

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастированием показало только картину умеренной гепатоспленомегалии. Признаков новообразований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазе не выявлено. В тот же день пациент был осмотрен гематологом федеральной медицинской организации с целью проведения дифференциаль-

ной диагностики онкогематологических заболеваний. По его рекомендации 18.12.2018 г. проведена пункция задних рогов подвздошных костей, после проведения микроскопического исследования в цитологической лаборатории федеральной медицинской организации сделано заключение, что данных за острое лимфопролиферативное заболевание системы крови не выявлено.

У ребенка сохранялись лихорадка, интоксикация, нарастала гепатоспленомегалия: нижний край печени выступал на 3 см из-под реберной дуги, селезенки — на 2–3 см из-под реберной дуги к 8–9-му дню госпитализации.

Ребенок проконсультирован кардиоревматологом: данных за системное ревматическое заболевание не получено, высказано предположение, что необходимо повторно пересмотреть препараты костного мозга для исключения первичного гемофагоцитарного синдрома.

20.12.2018 г. препараты костного мозга были повторно просмотрены гематологом в городской медицинской организации, высказано предположение о наличии в них лейшманий. На следующий день из специализированной паразитологической лаборатории Военно-медицинской академии им С.М. Кирова был получен ответ: «В препаратах обнаружены аматиготные формы лейшманий (*Leishmania infantum*), расположенные внутриклеточно в макрофагах». Затем этот диагноз был также подтвержден в паразитологической лаборатории Центра эпидемиологии и гигиены Санкт-Петербурга.

Из собранного при поступлении в клинику анамнеза было известно, что ребенок с родите-

лями осенью 2018 г. месяц находился в Испании и Италии, однако этот факт не был расценен как эпидемиологически значимый. При дополнительном сборе анамнеза было установлено, что семья проживала в обеих странах в сельской местности, и на этих территориях, со слов матери, было много бродячих собак, а местное население высказывало беспокойство по поводу наличия moskitov, однако она не придавала этому должного значения. Между тем в настоящее время, по данным ВОЗ, Испания и Италия являются эндемичными странами по висцеральному лейшманиозу [8–10].

В пользу ССДВЛ у пациента свидетельствовали следующие клинические данные: фебрильная лихорадка, трехростковое угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалия, однако высокий уровень триглицеридов, повышение ферритина, экзантема, стойкая лихорадка с потрясающими ознобами при умеренной гепатоспленомегалии позволяли думать о наличии у пациента инфекция-ассоциированного гемафагоцитоза, вызванного бактериальными агентами: иерсиниями или лейшманиями. Учитывая более частое развитие инфекция-ассоциированного гемафагоцитоза при висцеральном лейшманиозе, мы расценили лейшманию как причину ГФС.

Таким образом, был установлен заключительный клинический диагноз. Основной: Висцеральный лейшманиоз (МКБ 10 – B.55.0), средиземноморско-среднеазиатский детский (подтвержден паразитологически – обнаружены амастиготы лейшманий в пунктате костного мозга – пункция 18.12.2018 г., ответ 21.12.2018 г.).

Осложнение: вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с лейшманиями.

Сопутствующие заболевания: сочетанная вирусно-бактериальная инфекция, астровирусный гастроэнтерит (РНК положительно в кале ПЦР) и иерсиниоз гастроинтестинальный вариант (Ig M к суммарным иерсиниям положительно с нарастанием титров в динамике) средней степени тяжести. Реконвалесцент острой внебольничной левосторонней пневмонии.

Тактика терапии в данной клинической ситуации была выбрана с учетом необходимости купирования гиперэргической иммунной реакции и воздействия на паразитарную инвазию. Было решено одномоментно начать патогенетическую терапию гемофагоцитарного синдрома и этиотропную терапию висцерального лейшманиоза по жизненным показаниям. С 21.12.2018 г. начата пульс-терапия метилпреднизолоном в разовой дозе 10 мг/кг в течение трех дней, 21.12.2018 г. после введения метилпреднизолона введен внутривенный иммуноглобулин класса G (IgG) в дозе 1 г/кг (октагам). С этого же дня начато внутривенное введение амфо-

терицина В в нарастающей дозе. Необходимо отметить, что 21.12.2018 г. у ребенка присоединились выраженные катаральные явления в виде кашля, насморка и гиперемии ротоглотки; следовательно, иммуносупрессивную терапию пришлось начинать на фоне острой респираторной инфекции, острого ринофарингита, трахеита. Кроме того, проводя иммуносупрессивную терапию инфекция-ассоциированного ГФС, приходилось помнить о том, что иммуносупрессия может способствовать тяжелому течению висцерального лейшманиоза [18, 19]. А отказаться от иммуносупрессивной терапии ГФС было невозможно, так как это могло привести к жизнеугрожающим осложнениям в виде нарушения функции почек, печени и ЦНС.

На фоне проводимой терапии амфотерицином В у ребенка сохранялись подъемы температуры до фебрильных цифр, но менее выраженные и менее продолжительные, происходило дальнейшее нарастание размеров печени и селезенки (до 4 см и 3,5 см из-под края реберной дуги соответственно), присоединился синдром цитолиза (см. табл. 2).

Для лечения висцерального лейшманиоза у детей применяются препараты пятивалентной сурьмы или липосомальный амфотерицин В. Препараты пятивалентной сурьмы меглумин антимолиат (Sb5+ или MA) и стибоглукокат натрия или SSG рекомендованы для лечения ССДВЛ в качестве препаратов первой линии по международным рекомендациям и рекомендациям ВОЗ [8, 18, 19]. Наиболее часто применяемый в Европейском регионе ВОЗ препарат – это меглумин антимолиат (производитель «Санофи-Авентис» под торговым названием Глюкантим), раствор для инъекций в ампулах по 5 мл, содержащих 405 мг Sb5+, то есть 81 мг Sb5+ /мл. Доза меглумин антимолиата основана на количестве Sb5+.

Риск тяжелого, даже летального токсического действия препаратов пятивалентной сурьмы повышен у пациентов со следующими сопутствующими состояниями: нарушение сердечной деятельности, особенно аритмия; почечная недостаточность или поражение печени; тяжелые нарушения питания или общее крайне тяжелое состояние организма; развернутые стадии ВИЧ-инфекции. Учитывая отсутствие факторов риска у нашего пациента для дальнейшей терапии, были выбраны препараты сурьмы, а не липосомальный амфотерицин В.

Таким образом, по жизненным показаниям ребенку были назначены парентеральный препарат пентавалентной сурьмы (Глюкантим), который не зарегистрирован в настоящий момент в РФ, это потребовало проведения консилиума и принятия решения врачебной комиссией. Кроме того, было необходимо время на доставку препарата в РФ.

Таким образом, этиотропная терапия ССДВЛ Глюкантимом была начата 27.12.2018 г.; планиро-

валось провести 28 парентеральных введений препарата. На фоне проводимого лечения к 5-му дню введения у ребенка температура снизилась и не поднималась выше 37,2–37,4°C, а к 8-му дню лечения зафиксирована апирексия; постепенно начали уменьшаться размеры печени и селезенки. К 10-му дню лечения селезенка сократилась до 2 см из-под реберной дуги, а к 18-му дню пальпировался только её край. Лабораторные исследования свидетельствовали о постепенном восстановлении гематологических показателей, и к 28-му дню лечения Глюкантимом в крови сохранялась лишь гипохромная анемия легкой степени. Пациент был выписан из стационара по выздоровлению. Через 6 мес. было проведено диспансерное обследование. Диагноз — здоров.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует сложность диагностического поиска при лихорадочных заболеваниях у детей раннего возраста, необходимость постоянной настороженности в отношении паразитарных заболеваний, завезенных из туристических поездок, даже при посещении Европейского региона. Недочеты правильной трактовки эпидемиологического анамнеза существенно осложнили диагностический поиск. Также большую сложность представляло решение об одновременном проведении иммуносупрессивной и противопаразитарной терапии. Применение меглумина антимоноата (Глюкантима) в этиотропной терапии ССДВЛ показало свою высокую эффективность.

Литература

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / под редакцией В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — Издание 3-е, исправленное и дополненное. — СПб: Фолиант, 2016. — 639 с.
2. Лейшманиозы <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> обращение 18.04.2019
3. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: учебное пособие / под ред. профессора А.Б. Ходжаян, профессора С.С. Козлова, профессора М.В. Голубевой. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016. — 446 с.
4. Руднев, Г.П. Висцеральный лейшманиоз в Дагестане / Г.П. Руднев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1938. — № 2. — С. 234–235.
5. Баранец, М.С. Клинические и эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым / М.С. Баранец, Т.Н. Ермак, Е.Н. Понировский // Тер. Архив. — 2017. — Т. 89. — С. 100–104.
6. Strelkova MV, Ponirovsky EN, Morozov EN, Zhirenkina EN, Razakov SA, Kovalenko DA, Schnur LF, Sch nian G, 2016. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasit Vectors*, 8: 330.
7. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04.03.2015 № 01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации»

8. Серия технических докладов ВОЗ №94. Борьба с лейшманиозом // Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года. ВОЗ, Женева. — 225 с.

9. Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.

10. Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Eurosurveill* 2013;18:20539.

11. Millán J, Ferroglio E, Solano-Gallego L. Role of wildlife in the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in Europe. *Parasitol Res* 2014;113:2005–14.

12. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69–86.

13. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:605–611.

14. Bode SF, Bogdan C, Beutler K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. *J Pediatr*. 2014;165:147–153.e1.

15. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi Ch, et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis in an immunocompetent adult — case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 2012;91: 1143–1145.

16. Henter et al., REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer DOI* 10.1002/pbc

17. Масчан М.А., Полтавец Н.В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии Педиатрическая фармакология — 2011 — т.8 — № 2 — с. 15-21.

18. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016;63:1539–57.

19. Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:426–37.

References

1. Parazitarnye bolezni cheloveka (protozoozy i gel'mintozy). Pod redakciej V.P. Sergieva, YU.V. Lobzina, S.S. Kozlova. Izdanie 3-e, ispravlennoe i dopolnennoe. — Spb: Foliant, 2016. — 639 s. (in Russian).
2. Leishmaniozy <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> obrashchenie 18-04-2019 (in Russian).
3. Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. Protozoozy i gel'mintozy. Uchebnoe posobie. Pod red. professora A.B. Hodzhayan, professora S.S. Kozlova, professora M.V. Golubevoj. Moskva, Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2016. — 446 s. (in Russian).
4. Rudnev G.P. Visceral'nyj leishmanioz v Dagestane / G.P. Rudnev // Med. parazitologiya i parazitarnye bolezni. — 1938. — №2. — S 234–5. (in Russian).
5. Baranec M.S., Ermak T.N., Ponirovskij E.N., Klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti visceral'nogo leishmanioza v Respublike Krym / M.S. Baranec, T.N. Ermak, E.N. Ponirovskij // Ter. Arhiv. — 2017. — T.89. — s.100-4. (in Russian).
6. Strelkova MV, Ponirovsky EN, Morozov EN, Zhirenkina EN, Razakov SA, Kovalenko DA, Schnur LF, Sch nian G, 2016. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasit Vectors*, 8: 330.

7. Pis'mo Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka ot 04.03.2015 № 01/2160-15-27 «O situacii po leishmaniozam v Rossijskoj Federacii. (in Russian).
8. Seriya tekhnicheskikh dokladov VOZ №94. Bor'ba s leishmaniozom. // Doklad na zasedanii Komiteta ekspertov VOZ po bor'be s leishmaniozom, ZHeneva, 22 – 26 marta 2010 goda. VOZ, ZHeneva.- 2010. — 225 s. (in Russian).
9. Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014 – 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
10. Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. Eurosurveill 2013;18:20539.
11. Millán J, Ferroglio E, Solano-Gallego L. Role of wildlife in the epidemiology of Leishmania infantum infection in Europe. Parasitol Res 2014;113:2005 – 14.
12. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med. 2014;5:69 – 86.
13. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:605 – 611.
14. Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. J Pediatr. 2014;165:147 – 153.e1.
15. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi Ch, et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis in an immunocompetent adult — case report and review of the literature. Ann Hematol. 2012;91: 1143 – 1145.
16. Henter et al., REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer DOI 10.1002/pbc
17. Maschan M.A., Poltavec N.V. Gemofagocitarnyj sindrom v neotlozhnoj i intensivnoj pediatrii Pediatricheskaya farmakologiya — 2011 — t.8 — № 2 — s. 15-21. (in Russian).
18. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016;63:1539 – 57.
19. Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. Curr Opin Infect Dis 2015;28:426 – 37.

Авторский коллектив:

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-21-97, e-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Козлов Сергей Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-51, e-mail: infectology@mail.ru;

Комарова Анна Михайловна — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-21-97, e-mail: annlukjnova@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 346-21-97, e-mail: irinarazd@mail.ru

ЛИХОРАДКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.Г. Потапенко¹, А.А. Карпушин², Е.Е. Леенман³, Н.А. Потихонова⁴, В.И. Мазуров³

¹Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

²Хирургическая клиника «На Сходне», Москва, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Fever associated with metal device. Case report

V.G. Potapenko¹, A.A. Karpushin², E.E. Leenman³, N.A. Potikhonova⁴, V.I. Mazurov⁵

¹Municipal Clinical Hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

²Surgical hospital «Na shodne», Moscow, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Металлоконструкции могут быть причиной фебрильной лихорадки даже спустя много лет после установки. В статье приведено клиническое наблюдение ассоциации лихорадки с металлоконструкцией, установленной по поводу кифосколиоза. Пациентке в возрасте 27 лет установлена торакоабдоминальная металлоконструкция. Спустя 3 года появилась фебрильная лихорадка до 39°C, возобновилась боль по ходу позвоночника, также возникли и сохранялись в течение последующих 3 месяцев нейтрофильный лейкоцитоз до 16 тыс./мкл, тромбоцитоз до 620 тыс./мкл, повышение С-реактивного белка до 76 мг/л, СОЭ до 62 мм/ч, ферритина до 1615 нг/мл, гепатомегалия, шейная и паховая лимфаденопатия. Данных в пользу инфекции, коллагеноза, гемобластоза не выявлено. Короткий курс терапии метилпреднизолоном привел к временному улучшению общего самочувствия. Металлоконструкция была удалена. Лихорадка на следующий день после операции разрешилась. Тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, органомегалия и лимфаденопатия регрессировали позже.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, металлоконструкция, непереносимость, воспаление, иммунная лихорадка.

Введение

Лихорадка неясного генеза требует широкого дифференциального поиска, при этом до 51% пациентов остаются диагностически неясными [1]. Одной из причин повышения температуры тела могут быть имплантированные металлические протезы или металлоконструкции. Известно, что в ранние сроки после оперативных вмешательств лихорадка нередко является следствием инфекци-

Abstract

Metal constructions can cause fever even after a few years post implantation. This paper describes a case of 27 year old female with a fever associated with titanium construction implanted for kyphoscoliosis. 3 years post-operatively she developed a fever (up to 39°C) and associated back pain. Examination revealed a hepatomegaly and lymphadenopathy (cervical and inguinal groups). Other investigations showed: neutrophilic leukocytosis ($16 \times 10^9/L$), thrombocytosis ($620 \times 10^9/L$), elevation of the C-reactive protein (76 ng/ml), ESR (62 mm/h) and ferritin (1615 ng/ml). There were no features of infection, connective tissue disease or hemoblastosis. A short course of therapy with methylprednisolone led to transient improvement. The metal device was surgically removed which caused an immediate elimination of fever and subsequent resolution of leukocytosis, thrombocytosis, lymphadenopathy and hepatomegaly.

Key words: fever of unknown origin, metal device, hypersensitivity, inflammation, immune fever.

онных осложнений [2]. Крайне редкой причиной может быть непереносимость металла.

Частота реакций гиперчувствительности к металлу варьирует в зависимости от пола пациентов и используемого металла. По данным проведенного в Восточной Европе исследования, до 20% населения при постановке кожных проб оказались гиперчувствительными, чаще к никелю и кобальту, при этом у женщин непереносимость встреча-

лась чаще, чем у мужчин [3]. Одним из наиболее инертных металлов оказался титан, однако и он может вызывать реакции гиперчувствительности. При коррозии частицы металла захватываются клетками иммунной системы, преимущественно макрофагами. В дальнейшем они могут транспортироваться в регионарные лимфоузлы, печень, селезенку, а выводятся из организма почками [4]. Вовлечение в процесс макрофагального звена может приводить к гиперактивации клеточного, а затем и гуморального звена иммунной системы [5–7].

В группе пациентов с протезированным тазобедренным суставом частота нежелательных явлений, связанных с непереносимостью металла, может достигать 1,2%. Время формирования реакции непереносимости металла варьирует в диапазоне от 2 месяцев до 2 лет и проявляется обычно в виде перипротезного синовита или локального воспаления [8]. Тяжелые системные воспалительные реакции у пациентов с металлическими протезами или аппаратами развиваются чрезвычайно редко, и публикации о них ограничиваются отдельными сообщениями. С целью попытки купирования воспалительной реакции используют короткие курсы глюкокортикоидов, однако в большинстве случаев протез приходится удалять [9–11].

Клиническое наблюдение

Пациентка, 1988 г.р., длительно страдающая сколиозом, обратилась к врачу в 2014 г. в связи с выраженной головной болью, дорсалгией, онемением и болью в нижних конечностях, формирующейся асимметрией спины. При обследовании было выявлено нарастание сколиотической деформации (рис. 1, 2).

В связи с болевым синдромом, связанным со сколиозом, 27.05.2014 г. проведена операция по установке корректирующей торакоабдоминальной титановой четырехпластинчатой металлоконструкции на протяжении с Th1 по L4.

После операции самочувствие улучшилось, боли уменьшились, пациентка вернулась к повседневной жизни.

Через 3 года, в ноябре 2017 г., после острой респираторной инфекции возобновилась боль по ходу позвоночника, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой до 39°C (3–4 подъема в сутки) с потребностью в ежедневном приеме нестероидных противовоспалительных средств.

При физикальном обследовании определялась умеренная болезненность при пальпации межреберных промежутков в подлопаточной области справа. Признаков аллергических реакций со стороны кожи, слизистых и респираторного тракта не наблюдалось.

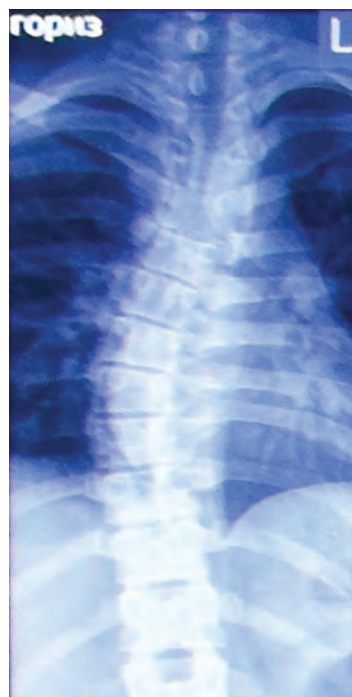


Рис. 1. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника



Рис. 2. Сколиотическая деформация позвоночного столба

При обследовании были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз с колебанием от 10 до 16,3 тыс./мкл, тромбоцитоз 557 до 619 тыс./мкл, нарастание анемии до 102 г/л с микроцитозом до 79 фЛ (в анамнезе полименорея), повышение С-реактивного белка от 24 до 76 мг/л, СОЭ от 46 до 62 мм/ч, ферритина с 30,4 до 1615 нг/мл, а также уровней гамма-глутамилтранспептидазы до 67 МЕ/л и щелочной фосфатазы до 109,4 МЕ/л.

По данным компьютерной томографии (КТ), у пациентки отмечалась гепатомегалия (краниокаудальный размер правой доли 22,4 см), шейная, абдоминальная и паховая лимфаденопатия до 29 мм. При повторной КТ позвоночника, грудной клетки, брюшной полости, малого таза, проведении бактериологических исследований крови; эхокардиографии, серологических тестов на наличие аутоиммунных заболеваний, вируса иммунодефицита

человека, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр, а также диагностических проб на наличие туберкулеза патологии выявить не удалось.

В связи с подозрением на гемобластоз были выполнены эксцизионная биопсия пахового лимфоузла и биопсия костного мозга.

По результатам цитологического и гистологического анализа с иммуногистохимическим исследованием костного мозга обнаружены умеренная трехростковая дисплазия, политипический плазмощитоз, макрофагальная реакция с картиной гемофагоцитоза (рис 3.).

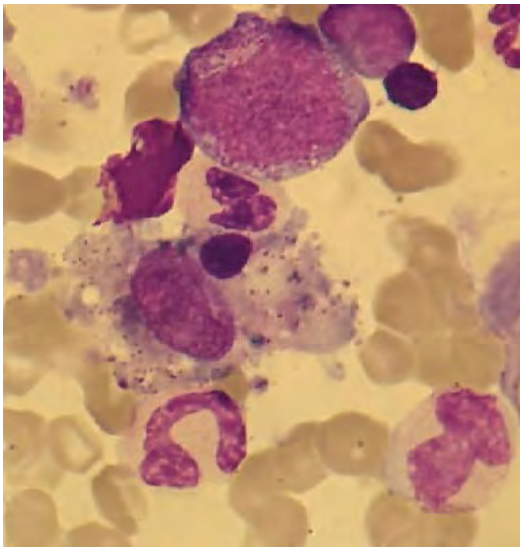


Рис. 3. Аспират костного мозга. Макрофаг, фагирующий клетки крови, тромбоциты и кристаллы пигмента. Окраска по Май-Грюнвальду — Романовскому, ув. $\times 1000$

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата лимфоузла в расширенном паракортикальном слое обнаружены многочисленные гистиоциты, цитоплазма которых содержала гранулы черного цвета от мелких единичных до множественных, заполнявших всю цитоплазму. При исследовании в поляризационном микроскопе выявлено двойное преломление света пигментом. Пигментсодержащие гистиоциты формировали мелкие гранулемы.

В течение месяца пациентка получала эмпирическую антибактериальную терапию широкого спектра, которая оказалась неэффективной. На фоне лечения метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут в течение 10 дней было достигнуто временное уменьшение слабости, урежение лихорадки до одного раза в сутки, но жалобы быстро вернулись к прежнему уровню после отмены препарата.

С учетом сроков развития лихорадки, отсутствия очага инфекции и неэффективности антибактериальной терапии, улучшения самочувствия на фоне приема метилпреднизолона, а также мор-

фологических изменений в биоптатах костного мозга и лимфоузла (наличие пигмента в цитоплазме гистиоцитов) была диагностирована непереносимость металла как причина лихорадки и воспалительных изменений.

Через 4 месяца после появления лихорадки, 4.03.2018 г. металлоконструкция была удалена. На следующий день после операции температура тела нормализовалась.

По данным повторного анализа крови, выполненного через 2 недели после операции, количество лейкоцитов в крови пришло в норму. В течение последующих 3 месяцев наблюдалось снижение количества тромбоцитов до 529 тыс./мкл и повышение уровня гемоглобина до 114 г/л с сохранением микроцитоза до 77,3 фл. Скорость оседания эритроцитов достигла нормальных значений.

Компьютерная томография, выполненная через 6 месяцев после операции, показала уменьшение размеров лимфоузлов и печени.

Заключение

Лихорадка неясного генеза требует проведения широкой дифференциальной диагностики. Непереносимость металла является крайне редкой причиной лихорадки у пациентов с установленными металлическими конструкциями или аппаратами, т.к. в большинстве случаев она проявляется локальными реакциями. В доступной литературе имеются лишь единичные публикации, в которых описаны системные проявления непереносимости металлов, протекающие с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и повышением маркеров воспаления.

В нашем наблюдении, наряду с выраженной системной воспалительной реакцией, у пациентки наблюдалась активация макрофагов костного мозга, фагоцитирующих эритроциты, тромбоциты и кристаллы пигмента, что в большей степени является характерным для гемофагоцитарного синдрома [12]. Наряду с этим, в биоптате лимфоузла у неё были выявлены множественные гистиоцитарные гранулемы. Следует отметить, что наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые также отмечали активацию макрофагов и преимущественно гранулематозный тип воспаления при непереносимости металлов [5, 7, 13].

Применение глюкокортикостероидов оказалось недостаточно эффективным методом лечения [14]. Наиболее обоснованным видом терапии у пациентов с тяжелой непереносимостью металла, согласно отдельным сообщениям, в том числе и в нашем наблюдении, является удаление металлоконструкции, что сопровождается купированием лихорадочного синдрома и улучшением самочувствия, а также нормализацией лабораторных показателей.

Литература

1. Bleeker-Rovers, C.P. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol [Text] / C.P. Bleeker-Rovers [Text] // Medicine. — 2007. — Vol. 86(1). — P. 26-38.
2. Wolf, B.R. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends [Text] / B.R. Wolf [Text] // The Journal of bone and joint surgery. American volume. — 2012. — Vol. 94(14). — P. e103.
3. Schäfer, T. Epidemiology of contact allergy in adults [Text] / T. Schäfer // Allergy. — 2001. — Vol. 56(12). — P. 1192-1196.
4. Lalor, P.A. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? [Text] / P.A. Lalor // The Journal of bone and joint surgery. British volume. — 1991. — Vol. 73(1). — P. 25-28.
5. Hallab, N.J. Chemokines associated with pathologic responses to orthopedic implant debris [Text] / N.J. Hallab, J. J. Jacobs // Frontiers in endocrinology. — 2017. — Vol. 8. — P. 5.
6. Nawaz, F. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis [Text] / F. Nawaz, B.M. Wall // The American journal of the medical sciences. — 2007. — Vol. 334(3). — P. 215-218.
7. Hettige, S. Mortality after local allergic response to titanium cranioplasty [Text] / S. Hettige, J.S. Norris // Acta neurochirurgica. — 2012. — Vol. 154. — C. 1725-1726.
8. Sugano, N. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan [Text] / N. Sugano [et al.] // Journal of Orthopaedic Science. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 85-89.
9. Thakur, R.R. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision [Text] / R.R. Thakur [et al.] // Orthopedics. — 2013. — Vol. 36(4). — P. e520-e524.
10. Lachiewicz, P.F. Metal hypersensitivity and total knee arthroplasty [Text] / P.F. Lachiewicz [et al.] // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. — 2016. — Vol. 24(2). — P. 106-112.
11. Mitchelson, A.J. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty [Text] / A.J. Mitchelson [et al.] // BioMed Research International. — 2015. — Vol. 2015. — P. 137287.
12. Потихонова, Н.А. Клинико-морфоцитохимическая характеристика различных вариантов гистиоцитарных расстройств у детей: Первичная диагностика [Текст]: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Надежда Александровна Потихонова; / Санкт-Петербург. гос. педиатрическая мед. акад. — Санкт-Петербург, 1998. — 21 с.
13. Natsu, S. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties [Text] / S. Natsu [et al.] // Journal of clinical pathology. — 2012. — Vol. 65(5). — P. 409-418.
14. Gao, X. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty [Text] / X. Gao [et al.] // The Journal of Arthroplasty. — 2011. — Vol. 26(4). — P. 665.

References

1. Bleeker-Rovers, C.P. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol [Text] / C.P. Bleeker-Rovers [Text] // Medicine. — 2007. — Vol. 86(1). — P. 26-38.
2. Wolf, B.R. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends [Text] / B.R. Wolf [Text] // The Journal of bone and joint surgery. American volume. — 2012. — Vol. 94(14). — P. e103.
3. Schäfer, T. Epidemiology of contact allergy in adults [Text] / T. Schäfer // Allergy. — 2001. — Vol. 56(12). — P. 1192-1196.
4. Lalor, P.A. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? [Text] / P.A. Lalor // The Journal of bone and joint surgery. British volume. — 1991. — Vol. 73(1). — P. 25-28.
5. Hallab, N.J. Chemokines associated with pathologic responses to orthopedic implant debris [Text] / N.J. Hallab, J. J. Jacobs // Frontiers in endocrinology. — 2017. — Vol. 8. — P. 5.
6. Nawaz, F. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis [Text] / F. Nawaz, B.M. Wall // The American journal of the medical sciences. — 2007. — Vol. 334(3). — P. 215-218.
7. Hettige, S. Mortality after local allergic response to titanium cranioplasty [Text] / S. Hettige, J.S. Norris // Acta neurochirurgica. — 2012. — Vol. 154. — C. 1725-1726.
8. Sugano, N. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan [Text] / N. Sugano [et al.] // Journal of Orthopaedic Science. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 85-89.
9. Thakur, R.R. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision [Text] / R.R. Thakur [et al.] // Orthopedics. — 2013. — Vol. 36(4). — P. e520-e524.
10. Lachiewicz, P.F. Metal hypersensitivity and total knee arthroplasty [Text] / P.F. Lachiewicz [et al.] // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. — 2016. — Vol. 24(2). — P. 106-112.
11. Mitchelson, A.J. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty [Text] / A.J. Mitchelson [et al.] // BioMed Research International. — 2015. — Vol. 2015. — P. 137287.
12. Potihonova, N.A. Kliniko-morfocitohimicheskaya harakteristika razlichnykh variantov gistiocitarnykh rasstrojstv u detej: Pervichnaya diagnostika [Tekst]: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.09 / Nadezhda Aleksandrovna Potihonova; / Sankt-Peterburg. gos. pediatricheskaya med. akad. — Sankt-Peterburg, 1998. — 21 s.
13. Natsu, S. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties [Text] / S. Natsu [et al.] // Journal of clinical pathology. — 2012. — Vol. 65(5). — P. 409-418.
14. Gao, X. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty [Text] / X. Gao [et al.] // The Journal of Arthroplasty. — 2011. — Vol. 26(4). — P. 665.

Авторский коллектив:

Потапенко Всеволод Геннадьевич — врач-гематолог отделения химиотерапии и онкогематологии Городской клинической больницы № 31, к.м.н.; тел.: +7-905-284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Карпушин Андрей Александрович — врач-хирург хирургической клиники «На Сходне», к.м.н.; тел.: 8(495)574-92-73, e-mail: atlas-kt@mail.ru

Леенман Елена Ефремовна — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-50-39, e-mail: eleenman@yandex.ru

Потихонова Надежда Александровна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; к.м.н.; тел.: 8(812)274-23-26, e-mail: potnad15lab@yandex.ru

Мазуров Вадим Иванович — главный научный консультант Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)303-50-00, e-mail: maz.nwgtmu@yandex.ru

ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ АКТИНОМИКОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА У РЕБЕНКА

О.П. Козлова, Н.В. Исаева, Ю.Л. Авдеенко, Н.Н. Клишко
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

First case of the successful treatment of actinomycosis of the knee in a child

O.P. Kozlova, N.V. Isaeva, Yu.L. Avdeenko, N.N. Klimko
North-Western State Medical University named after I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: актиномикоз у детей изучен недостаточно, количество публикаций ограничено. Актиномикоз коленного сустава встречается очень редко, заболевание имитирует туберкулез или злокачественные новообразования, что может привести к поздней диагностике и неадекватному лечению.

Материалы и методы: мы сообщаем о первом случае успешного лечения актиномикоза коленного сустава у 8-летней девочки. Диагноз был установлен на основании гистологического исследования послеоперационного материала.

Результаты: хирургическая резекция инфицированной ткани и антибактериальная терапия в течение 4,5 месяцев привели к положительному результату. В научной литературе подобных клинических примеров не найдено.

Заключение: впервые представлен случай успешного лечения актиномикоза коленного сустава у ребенка.

Ключевые слова: актиномикоз, *Actinomyces*, пенициллины.

Abstract

Objectives. Actinomycosis in children has not been studied enough, the number of publications is limited. Actinomycosis of the knee joint is very rare, the disease mimics tuberculosis or malignant neoplasms, which can lead to late diagnosis and inadequate treatment.

Materials and methods. We report on the first case of an 8-year-girl with actinomycosis knee. Diagnosis is based on histological examination.

Results. Surgical resection of infected tissue and long-term antibiotic therapy for 4.5 months was effective in the treatment of pediatric patient with knee actinomycosis. In the scientific literature no such clinical case was found.

Conclusion. Case of successful treatment of pediatric patient with knee actinomycosis is presented for the first time.

Key words: actinomycosis, *Actinomyces*, penicillins.

Введение

Актиномикоз — это медленно прогрессирующая хроническая бактериальная инфекция, вызываемая грамположительными бактериями из семейства *Actinomycetaceae*, рода *Actinomyces* [1, 2]. Заболевание возникает преимущественно у иммунокомпетентных пациентов и проявляется в виде хронического гранулематозного воспалительного процесса [3, 13]. В мировой научной литературе выделяют 4 основные клинические формы актиномикоза: шейно-лицевой, органов брюшной полости, торакальный актиномикоз и актиномикоз центральной нервной системы (абсцессы головного мозга) [3, 4]. Актиномикоз суставов встречается крайне редко и чаще развивается как осложнение протезирования [5, 8, 10, 11, 9, 12].

Цель исследования — первое описание клинического случая актиномикоза коленного сустава у ребенка без предшествующего протезирования и обзор литературы.

Материалы и методы

Пациентка А., 8 лет, жительница Республики Узбекистан, заболела в марте 2014 г., когда появились боль при движении и отечность мягких тканей в области левого коленного сустава. Стоит отметить, что анамнестические данные указывают на наличие травмы области левой стопы (колотая рана ржавым гвоздем) в мае 2013 г., за 1 год до появления жалоб. Также в течение последних 3 лет девочка отмечала травматизацию коленной области на занятиях танцами.

Пациентка наблюдалась амбулаторно с диагнозом «Инфекционно-аллергический артрит», получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами с кратковременным положительным эффектом. В августе 2014 г. усилились боль и ограничение движения в левом коленном суставе (рис. 1).



Рис. 1. Отечность мягких тканей в области левого коленного сустава (август 2014 г.)

Через 6 месяцев от начала заболевания пациентка была госпитализирована на ревматологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с диагнозом «Монартрит левого коленного сустава». При обследовании клинико-лабораторные показатели (клинический анализ крови, общий белок, АлТ, АсТ, билирубин, сахар крови, ревматологические пробы) были в пределах нормы. На магнитно-резонансной томографии коленного сустава определяли неоднородное содержимое в проекции препателлярной сумки, распространяющееся на передне-латеральную поверхность, с четкими контурами, размером 50×8 мм.

В октябре 2014 г. (через 6,5 месяцев от начала заболевания) было проведено хирургическое удаление образования размерами 8×6×2 см, желтовато-бурого цвета, с участками некроза. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова выявили признаки хронического гранулематозного воспаления, с очагами гнойного расплавления и наличием одиночных актиномикотических друз (рис. 2), окруженных многочисленными нейтрофилами.

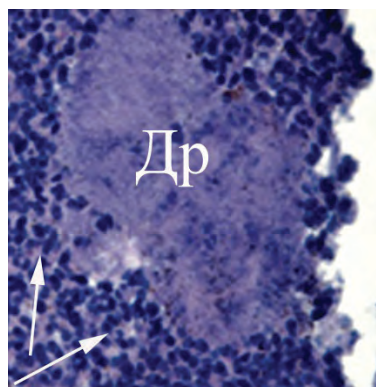


Рис. 2. Фрагмент мягких тканей коленного сустава с актиномикотической друзой (Др), окруженной многочисленными нейтрофилами (↑). Ув. ×200, окраска: гематоксилин-эозин

С диагнозом «Актиномикоз левого коленного сустава, состояние после оперативного лечения» пациентка поступила в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Клинико-лабораторные показатели оставались в пределах нормы. Проведено лечение бензилпенициллином натриевой солью в дозе 8 млн ЕД в сутки в течение 10 дней (по 2 млн ЕД внутривенно 4 раза в сутки). Отмечали положительную динамику в виде уменьшения боли и увеличения объема движения в левом коленном суставе. В последующем пациентке был назначен амоксициллин в дозе 750 мг в сутки перорально. Через 3,5 месяца от начала лечения при контрольном осмотре общее самочувствие больной было удовлетворительное. Болевой синдром отсутствовал, объем движения левого коленного сустава был сохранен в полном объеме, показатели клинико-диагностических исследований были в пределах возрастной нормы (рис. 3). На магнитно-резонансной томографии области коленного сустава костно-травматических изменений в зоне сканирования выявлено не было.



Рис. 3. Отсутствие патологических изменений коленного сустава

Длительность антибактериальной терапии составила 4,5 месяца.

Актиномикоз известен уже более 150 лет. Первое описание данного заболевания у человека было сделано немецким хирургом D. Izrael в 1878 г. Бактериальный возбудитель заболевания был назван *Actinomyces hominis* («лучистый гриб человека»). С тех пор существует ошибочное представление о микотической природе заболевания, которое можно встретить и в наши дни [2, 3, 15].

Актиномицеты относят к классу Bacteria, это грамположительные микроорганизмы, обычно анаэробы, но также могут быть факультативными ана- и аэробами. Известно более 20 возбудителей актиномикоза, из которых наиболее распространенным является *Actinomyces israelii* [15–17].

Актиномицеты — представители нормальной микробиоты полости рта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также цервикального канала и влагалища [13, 14, 17].

Основным предрасполагающим фактором развития актиномикоза считают нарушение целостности кожи и слизистых оболочек на фоне снижения локальных механизмов противоинфекционной защиты [3, 4, 15]. Кроме того, актиномикоз может возникать вследствие аспирационного, лимфогенного и гематогенного распространения возбудителя [3].

Актиномикоз не имеет специфической клинической картины. Поэтому воспалительный очаг ошибочно принимают за злокачественное новообразование, болезнь Крона, туберкулез, а также другие бактериальные инфекции. Характерными, но неспецифичными клиническими признаками актиномикоза являются не имеющий четких анатомических границ плотный инфильтрат, а также образование гнойных полостей и свищей с сукровичным отделяемым [3, 4, 16].

Диагностика актиномикоза основана на выделении возбудителя при посеве материала из очага поражения или выявлении актиномикотической друзы в микропрепаратах при гистологическом исследовании [1, 3, 4, 15–17]. При лучевой диагностике оценивают объем поражения, а также косвенные признаки актиномикотического процесса (массивный плотный очаг повреждения, связь гнойного очага с окружающими тканями) [3, 17, 16].

Актиномикоз коленного сустава является крайне редкой формой данного заболевания. В базах данных Medline, PubMed с 1978 г. по настоящее время мы нашли описание лишь 8 случаев актиномикоза суставов. Описано 5 случаев актиномикоза тазобедренного сустава [6, 9, 10, 11, 12] и 3 случая актиномикоза коленного сустава [5, 7, 8]. Чаще актиномикоз суставов развивался как осложнение эндопротезирования [5, 9, 10, 11, 12]. У одной пациентки поражение тазобедренного сустава актиномицетами возникло на фоне иммуносупрессивной терапии [6]. В одном случае не удалось уточнить фактор риска при актиномикозе коленного сустава [8]. Нам не удалось найти описание актиномикоза сустава у детей. Мы впервые описали актиномикоз коленного сустава у ребенка, возникший после травмы левой стопы и постоянных травматических повреждений коленной области. Вероятно, травму стоит рассматривать как дополнительный фактор риска развития заболевания, с возможным распространением актиномицетов гематогенным путем.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что большинстве случаев этиологическим фактором актиномикоза сустава является *Actinomyces israelii* [6, 10, 11], реже *A. naeslundii* [5, 9], *A. gerencseriae* (ранее *Actinomyces israelii* серовар I) [12]. В представленном клиническом случае возбудителя выделить не удалось, поскольку

диагноз был установлен на основании выявления характерных для актиномикоза друз (гранул) при гистологическом исследовании операционного материала. Актиномикотические друзы — тканевые скопления колоний данных микроорганизмов, кальцийсодержащие образования с четко дифференцированным колбовидным краем и резко выраженной нейтрофильной экссудацией. Друзообразование возможно, если актиномицеты присутствуют в тканях в достаточном количестве и выделяют полисахариды, скрепляющие микроорганизмы в типичные гранулы [14]. Выявление друз является диагностически значимым для постановки диагноза [1, 3, 4, 14, 17]. Мы не увидели какой-либо специфической клинической картины при актиномикозе сустава, показатели общеклинических лабораторных тестов сохранялись в пределах референтных значений и не указывали на общую воспалительную реакцию.

Принципы лечения актиномикоза были заложены Peabody и Seabury в 1960 г. и предполагают длительное применение доз антибактериальных препаратов [1, 15, 17]. Продолжительность лечения и его эффективность зависят от локализации, распространенности инфекционного процесса и своевременности диагностики. Актиномицеты чувствительны ко многим антибактериальным препаратам, однако препаратом выбора остаются пенициллины [14, 16, 15]. Лечение начинают с парентерального применения натриевой соли бензилпенициллина по 12–24 млн Ед/сут. Продолжительность применения бензилпенициллина — 2–4 недели. После достижения клинического эффекта и стабилизации состояния больного показаны пероральные полусинтетические пенициллины, например амоксициллин. Антибактериальную терапию продолжают до достижения стойкой положительной динамики в состоянии пациента, основываясь на данных клинических и лабораторных исследований [3]. При любой форме актиномикоза необходимо комбинированное лечение — сочетание антибактериальной терапии и оперативного удаления пораженных тканей. Хирургическое лечение позволяет сократить сроки применения антибактериальной терапии и снизить возможность рецидива заболевания [3, 14]. Случаи актиномикоза сустава единичны, поэтому сроки лечения данного заболевания не регламентированы. Согласно данным литературы, длительность применения антибактериальной терапии составляет от 6 недель до 6 месяцев [5, 8, 9, 10, 11]. Нам для лечения актиномикоза коленного сустава у ребенка понадобилось 4,5 месяца.

Заключение

Впервые представлен случай актиномикоза коленного сустава у ребенка. Следует учитывать

возможность развития актиномикоза сустава при указании в анамнезе на травму области поражения, неспецифическую клиническую картину, отсутствие ответа на лечение короткими курсами антибактериальной терапии. Наличие актиномикотических друз в материале из очага поражения позволяет поставить диагноз. Сочетание длительной антибактериальной терапии и хирургического удаления очага поражения лежит в основе успешного лечения актиномикоза коленного сустава.

Литература

1. Moniruddin A.B., Begum H., Nahar K. Actinomycosis: An Update. *Medicine today*. 2010; 22(1):43-47
2. Russo T.A., Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. Agents of actinomycosis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone; New York. 2005;p.2925 – 2932
3. Valour F., Sénéchal A., Dupieux C., Karsenty J., Lustig S., Breton P., Gleizal A., Bousset L., Laurent F., Braun E., Chidiac C., Ader F., Ferry T. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection Drug Resist.* 2014; 7:183 – 197
4. Bonnefond S., Catroux M., Melenotte C., Karkowski L., Rolland L., Trouillier S., Raffray L. Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24):e3923. doi: 10.1097/MD.0000000000003923
5. Ruhe J., Holding K., Mushatt D. Infected total knee arthroplasty due to *Actinomyces naeslundii*. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:230 – 231
6. Dom K., Pittevels T. Synovial actinomycosis of the hip: case report and review. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1999;65:242 – 244
7. Nicholson P., Kiely P., Street J., Mahalingum K. Septic arthritis due to *Actinomyces pyogenes*. *Injury*. 1998;29:640 – 642
8. Bose R., Karjoo R., Makarem E.H. Synovial actinomycosis of the knee: a case report. *British Journal of Surgery*. 1979;66:437
9. Wüst J., Steiger U., Vuong H., Zbinden R. Infection of a Hip Prosthesis by *Actinomyces naeslundii*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(2):929 – 930
10. Petrini B., Welin-Berger T. Late infection with *Actinomyces israelii* after total hip replacement. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1978; 10(4):313-314
11. Strazzeri J.C., Anzel S. Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986;2106:128-131
12. Dubourg G., Delord M., Gouriet F., Fournier P., Drancourt M. *Actinomyces gerencseriae* hip prosthesis infection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2015; 9:223. doi: 10.1186/s13256-015-0704-7
13. Pierre I., Zarrouk V., Noussair L. Invasive actinomycosis: surrogate marker of a poor prognosis in immunocompromised patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29:74-79
14. Клишко, Н.Н. Микозы: Диагностика и лечение / Н.Н. Клишко. — Руководство для врачей. 3-е изд. Перераб. И доп. — М.: Фармтек. — 2017. — 272 с.
15. Wong V.K., Turmezei T.D., Weston V.C. Actinomycosis. *British Medical Journal*. 2011;oct.:343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6099>
16. Sung H.Y., Lee I.S., Kim S.I., Jung S.E., Kim S.W., Kim S.Y., Chung M.K., Kim W.C., Oh S.T., Kang W.K. Clinical features of abdominal actinomycosis: a 15-year experience of a single institute. *Journal of Korean Medical Science*. 2011;26(7):932-937. doi:10.3346/jkms.2011.26.7.932
17. Kozlova, O.P. A case of successful treatment of thoracic actinomycosis / O.P. Kozlova, R.M. Chernopyatov, V.S. Mitrofanov, Yu.V. Borzova, S.M. Nuraliev, A.K. Mirzabalayeva, N.N. Klimko // Problems of medical mycology. - 2013. - T.15, №2. - p. 35-40
17. Козлова, О.П. Случай успешного лечения торакального актиномикоза / О.П. Козлова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2013. — Т. 15, № 2. — С. 35 – 40.

References

1. Moniruddin A.B., Begum H., Nahar K. Actinomycosis: An Update. *Medicine today*. 2010; 22(1):43-47
2. Russo T.A., Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. Agents of actinomycosis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone; New York. 2005;p.2925 – 2932
3. Valour F., Sénéchal A., Dupieux C., Karsenty J., Lustig S., Breton P., Gleizal A., Bousset L., Laurent F., Braun E., Chidiac C., Ader F., Ferry T. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection Drug Resist.* 2014; 7:183 – 197
4. Bonnefond S., Catroux M., Melenotte C., Karkowski L., Rolland L., Trouillier S., Raffray L. Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24):e3923. doi: 10.1097/MD.0000000000003923
5. Ruhe J., Holding K., Mushatt D. Infected total knee arthroplasty due to *Actinomyces naeslundii*. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:230 – 231
6. Dom K., Pittevels T. Synovial actinomycosis of the hip: case report and review. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1999;65:242 – 244
7. Nicholson P., Kiely P., Street J., Mahalingum K. Septic arthritis due to *Actinomyces pyogenes*. *Injury*. 1998;29:640 – 642
8. Bose R., Karjoo R., Makarem E.H. Synovial actinomycosis of the knee: a case report. *British Journal of Surgery*. 1979;66:437
9. Wüst J., Steiger U., Vuong H., Zbinden R. Infection of a Hip Prosthesis by *Actinomyces naeslundii*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(2):929 – 930
10. Petrini B., Welin-Berger T. Late infection with *Actinomyces israelii* after total hip replacement. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1978; 10(4):313-314
11. Strazzeri J.C., Anzel S. Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986;2106:128-131
12. Dubourg G., Delord M., Gouriet F., Fournier P., Drancourt M. *Actinomyces gerencseriae* hip prosthesis infection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2015; 9:223. doi: 10.1186/s13256-015-0704-7
13. Pierre I., Zarrouk V., Noussair L. Invasive actinomycosis: surrogate marker of a poor prognosis in immunocompromised patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29:74-79
14. Klimko, N.N. Mycoses: Diagnosis and treatment / N.N. Klimko. — Manual for doctors. 3rd ed. Recycling And add. - M.: Farmtek. - 2017. - 272 p.
15. Wong V.K., Turmezei T.D., Weston V.C. Actinomycosis. *British Medical Journal*. 2011;oct.:343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6099>
16. Sung H.Y., Lee I.S., Kim S.I., Jung S.E., Kim S.W., Kim S.Y., Chung M.K., Kim W.C., Oh S.T., Kang W.K. Clinical features of abdominal actinomycosis: a 15-year experience of a single institute. *Journal of Korean Medical Science*. 2011;26(7):932-937. doi:10.3346/jkms.2011.26.7.932
17. Kozlova, O.P. A case of successful treatment of thoracic actinomycosis / O.P. Kozlova, R.M. Chernopyatov, V.S. Mitrofanov, Yu.V. Borzova, S.M. Nuraliev, A.K. Mirzabalayeva, N.N. Klimko // Problems of medical mycology. - 2013. - T.15, №2. - p. 35-40

Авторский коллектив:

Козлова Ольга Петровна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-906-252-09-70, e-mail: olgakozlova07@gmail.com

Исаева Нармина — студентка 6-го курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-931-369-37-31, e-mail: issa.narmina@mail.ru

Авдеенко Юрий Леонидович — старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии и цитологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-113-05-80, e-mail: yurii.Avdeenko@szgmu.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

СЕМЕЙНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

Н.А. Ефремова¹, Л.Г. Горячева¹, С.П. Каплина¹, В.А. Грешнякова¹, А.А. Осипова², Т.А. Быкова²

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

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Family hemophagocytic lymphohistiocytosis: (2 clinical cases in one family)

N.A. Efremova¹, L.G. Goryacheva¹, S.P. Kaplina¹, V.A. Greshnyakova¹, A.A. Osipova², T.A. Bykova²

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

²Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva of The First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром) — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к пролиферации и активации гистиоцитов, фагоцитозу клеток периферической крови. К наиболее частым мутациям относятся PRF1, UNC13D и STX11. Данное заболевание необходимо учитывать в дифференциальной диагностике сложных инфекционных болезней у детей. Представлены два случая семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей раннего возраста из одной семьи и обзор литературы.

Ключевые слова: семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром, EBV-инфекция

Abstract

Family hemophagocytic lymphohistiocytosis (hemophagocytic syndrome) is a rare hereditary disease, which is based on a disturbance of the regulation of the immune response, leading to proliferation and activation of histiocytes, phagocytosis of peripheral blood cells. The most common mutations include — PRF1, UNC13D, STX11. Two cases of familial hemophagocytic lymphogystocytosis in children of an early age from a single family, features of the course are described.

Key words: family hemophagocytic lymphogystocytosis, hemophagocytic syndrome, EBV infection

Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (ГЛГ) включают ряд врожденных и приобретенных заболеваний, основой которых является изменение регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, развитию системного воспаления [1].

Для ГЛГ характерно сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Впервые данные об этом заболевании появились в 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux описали случай быстропрогрессирующего фатального заболевания у 2 новорожденных сибсов. В клинической картине преобладали общеинфекционный синдром с выраженной лихорадкой, гепатоспленомегалия, панцитопения. Гистологическое исследование выявило гистиоцитарную пролиферацию в лимфатических узлах, печени и почках [2].

С точки зрения классификации, принято выделять первичные генетически обусловленные формы ГЛГ и вторичный гемофагоцитарный синдром.

Первичный ГЛГ — аутосомно рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50 000 новорожденных в год. До 70–80% дебютов заболевания приходится на первый год жизни, у 20% — старше 3 лет [7].

В соответствии с обновленной классификацией первичных иммунодефицитов, разработанной Комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (IUIS), первичный ГЛГ делится на семейный ГЛГ и лимфопролиферативные синдромы. Для большинства форм выявлены причинные гены (табл. 1) [3].

Вторичные ГЛГ, в зависимости от природы основного заболевания, могут быть ассоциированы с инфекционными, системными аутоиммунными, онкологическими заболеваниями и наследственными дефектами метаболизма (табл. 2) [4–6].

Таблица 1

Характеристика различных форм первичного ГАГ

Вид ГАГ	Ген	Белок	Клиническая характеристика
Семейный ГАГ			
Семейный ГАГ без гипопигментации			
FHL1	Нет данных	Нет данных	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями
FHL2	PRF1	Перфорин	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями
FHL3	UNC13D	MUNC13-4	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями; поражение ЦНС
FHL4	STX11	Синтаксин	Мягкая клиническая симптоматика; Рецидивирующая форма
FHL5	STXBP2	MUNC18-2	Колит; гипогаммаглобулинемия
Семейный ГАГ с гипопигментацией			
Синдром Грисцелли	RAB27A	Rab27a	Частичный альбинизм; поражение ЦНС
Синдром Чедиака — Хигаси	LYST	Lyst	Частичный альбинизм; неврологическая симптоматика
Синдром Германского — Пудлака	AP3B1	AP3B1	Частичный альбинизм; поражение глаз; кровоточивость; нейтропения
Лимфопролиферативные синдромы			
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа	SH2D1A	SAP	Гипогаммаглобулинемия; лимфомы
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа	BIRC4	XIAP	Колит
Недостаточность интерлейкин-2-индуцированной киназы	ITK	ITK	Лимфомы Ходжкина
Недостаточность CD27	CD27	CD27	Комбинированный иммунодефицит
Х-связанный иммунодефицит с дефектом магния EBV и неоплазией	MAGT1	Белок-переносчик магния	Комбинированный иммунодефицит; лимфомы

Таблица 2

Причины вторичного ГАГ

Инфекции	Вирусы: ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19, ВПГ 1, 2, 6, 8 типов, вирус опоясывающего лишая, вирус гриппа H1N1, парагрипп III тип, ВИЧ Бактерии: Mycobacterium spp, Mycoplasma pneumoniae, Brucella spp, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumonia, Salmonella typhi, Rickettsia, Leptospira Spirocheta pallidum Грибы: Histoplasma spp, Candida albicans, Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffeii, P. carinii, Trychophyton beigeli Паразиты: Leishmania spp, Babesia, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Toxoplasma gondii
Опухоли	Различные виды лимфом (неходжкинские; В-крупноклеточные; анапластические крупноклеточные лимфомы), острые лейкозы, герминогенно-клеточные опухоли
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, узелковый периартериит, системный ювенильный ревматоидный артрит
Приобретенные иммунодефициты	ВИЧ/СПИД, ограниченная трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Наследственные болезни обмена	Дефицит биотинидазы, лизинурия, галактоземия, множественная сульфатазная недостаточность, болезнь Гоше, синдром Пирсона, галактозиалидоз, метилмалоновая ацидемия и пропионовая ацидемия

Клинически ГАГ проявляется длительной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии; прогрессирующей цитопенией; лимфопролиферативным; отеком; геморрагическим синдромами; печеночной дисфункцией; симптомами пораже-

ния центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания). Одним из основных триггеров, приводящих к манифестации ГАГ, являются инфекции, наиболее часто вызванные вирусами группы герпеса [9, 12].

В случае отсутствия специфической терапии заболевание быстро прогрессирует и может закончиться фатально, в более редких случаях может иметь хроническое, рецидивирующее течение.

Несмотря на тяжесть проявлений, клиническая картина не является специфичной, и установить диагноз возможно только в сочетании с характерными лабораторными признаками. План обследования пациента с подозрением на ГЛГ должен включать ряд обязательных лабораторных исследований (табл. 3) [5].

Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие 5 из 8 диагностических критериев, разработанных Международным обществом по изучению гистиоцитозов: лихорадка свыше 38,5°C длительностью не менее 7 дней, спленомегалия (более + 3,0 см), цитопения (2 ростков и более), гипертриглицеридемия (более 2,0 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л), повышение ферритина более 500 мкг/л, снижение активности НК-клеток, CD25+ более 2500 Ед/л, гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах, СМЖ. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке. [8].

У пациентов раннего возраста ГЛГ следует дифференцировать с сепсисом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискотта — Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. У пациентов старшего возраста гемофагоцитарный синдром также необходимо дифференцировать с сепсисом, гемобластозами, вирусным гепатитом, вирусным энцефалитом. Важной задачей является дифференциальный диагноз первичных и вторичных ГЛГ.

Начало заболевания на первом году жизни, семейный анамнез (родственный брак, смерть сиблинга во младенчестве), персистенция дефектов клеточной цитотоксичности после достижения клинко-лабораторной ремиссии, рецидив заболевания могут указывать на наследственную природу заболевания. Окончательный диагноз первичного ГЛГ устанавливают на основании выявленной мутации в одном из причинных генов (PRF1, MUNC13D, STX11, STXBP).

Все пациенты с подозрением на первичный ГЛГ должны получить комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов. В случаях доказанного первичного ГЛГ показано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Выполнение алло-ТГСК предпочтительно в ремиссии заболевания, однако отсутствие ремиссии не является противопоказанием. В случае планирования родственной алло-ТГСК необходимо исключить у потенциального донора (сиблинга) семейного варианта ГЛГ, не имеющего фенотипических проявлений.

Под нашим наблюдением находится семья, сиблинги которой имеют особенности клинических проявлений семейного ГЛГ.

Сиблинг 1

Девочка, от второй нормально протекающей беременности, срочных родов, доношенная, период новорожденности без особенностей, развитие по возрасту. В возрасте 2 лет 4 мес. заболевает остро с явлениями фебрильной лихорадки, полилимфаденопатии. Несмотря на проводимую терапию препаратами интерферона, антибактериальную терапию, лихорадка не купируется на протяжении 14 суток, полилимфаденопатия представлена увеличением шейной группы до 2 см, паховой — до

Таблица 3

План обследования пациента с подозрением на ГЛГ с предполагаемыми результатами исследований

Исследование	Предполагаемые изменения
Клинический анализ крови	Цитопения, с вовлечением двух и более ростков кроветворения
Коагулограмма	Изолированная гипофибриногенемия, реже тотальная гапокоагуляция
Биохимический анализ крови	Гипертриглицеринемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ, повышение концентрации ферритина сыворотки, часто до экстремально высоких значений, >10 000 мкг/л
Ликворограмма	Умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз от 5 — 50 клеток/мкл, повышение уровня белка
Миелограмма	Инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения; на поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга с формированием картины аплазии кроветворения
Исследование активности НК-клеток in vitro	Снижение НК-клеточной цитотоксичности

1,5 см, гепатомегалия до 2,0 см, спленомегалия до 1,5–2,0 см.

В клиническом анализе крови анемия легкой степени тяжести, нейтропения, лимфоцитоз, плазмцитоз, тромбоцитопения. По данным ПЦР-исследования крови выявлены ДНК ВЭБ и ЦМВ.

Состояние расценено как тяжелое течение инфекционного мононуклеоза с поражением печени, начата противовирусная терапия внутривенными иммуноглобулинами. Однако в динамике ухудшение состояния за счет сохраняющейся лихорадки до 40,5°C, прогрессирования гепатоспленомегалии, углубления трехростковой цитопении, появления геморрагической сыпи, присоединения отечного синдрома. По данным биохимического анализа крови проявления печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, гипофибриногенемия, рост уровня билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП), гипертриглицеринемия, повышение уровня ферритина.

На основании характерной клинической картины и лабораторных изменений заподозрено течение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Выполнена миелограмма, по данным которой в моноцитарном ряду описываются формы с фагоцитарной активностью, содержащие зрелые эритроциты в цитоплазме. При анализе спинномозговой жидкости белок 0,6 г/л, лимфоцитарный цитоз — 32/3. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга нормальный кариотип.

В связи с подозрением на системный ГЛГ ввиду быстрой прогрессии клинических проявлений по жизненным показаниям до получения результатов молекулярно-биологического исследования была начата комбинированная иммуносупрессивная химиотерапия по протоколу HLH-94, который включает комбинацию дексаметазона, этопозида и циклоспорина А. Одновременно выполнено типирование генов HLA-системы пациентки и сиблинга, сестры — гаплоидентичны. Активирован поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток.

По завершении курса инициальной терапии достигнут частичный ответ, однако на фоне реактивации ЦМВ-инфекции развилась быстрая прогрессия основного заболевания с летальным исходом.

Ретроспективно получены результаты прямого секвенирования, по данным которого была обнаружена мутация гена STXBP2 и гена UNC13D в гетерозиготном состоянии, подтвердившие клинический диагноз.

Сиблинг 2

Мальчик от четвертой нормально протекающей беременности, третьих срочных родов, доношенный, период новорожденности без особенностей.

В возрасте 1 года 3 мес. заболевает остро с длительно сохраняющейся фебрильной лихорадкой до 8 суток. Состояние расценено как ОРВИ, начата симптоматическая терапия, на фоне которой достигнута положительная динамика, однако сохранялся субфебрилитет, по данным клинического анализа крови выявлена цитопения в двух ростках, признаки умеренного цитолиза. Проводился дифференциальный диагноз между течением инфекционного мононуклеоза, вирусного гепатита, иерсиниозной инфекцией.

По данным лабораторного обследования: цитопения в трех ростках (анемия легкой степени, нейтропения, тромбоцитопения тяжелой степени), атипичные мононуклеары; гипофибриногенемия; гипертриглицеридемия; уровень ферритина в пределах нормы; маркеры вирусных гепатитов А, В, С — отрицательные. ПЦР к ВПГ 6 типа (кровь) — положительная, ПЦР к ВЭБ (слюна) — положительная; гепатомегалия до +2,0 см, спленомегалия до +3,0 см;.

Несмотря на проводимую инфузионную, противовирусную терапию отмечался рецидив фебрильной лихорадки, углубление цитопении по трем росткам; лимфопролиферативный синдром без выраженной прогрессии.

При исследовании костного мозга и ликвора — данных за гемофагоцитоз не получено.

Учитывая семейный анамнез, характерную клиническую картину (немотивированная лихорадка, лимфаденопатия) и лабораторные данные (цитопения, гипертриглицеринемия, гипофибриногенемия) заподозрено течение первичного ГЛГ и была начата специфическая терапия. Впоследствии диагноз был подтвержден выявленной при высокопроизводительном секвенировании ДНК мутации в гене UNC13D в гетерозиготном состоянии.

Пациенту проведена специфическая терапия по протоколу HLH-94 с достижением полного ответа по окончании этапа инициальной терапии, далее продолжена поддерживающая терапия на протяжении 9 недель с сохранением ремиссии.

По результатам типирования генов HLA-системы пациент и сестра гаплоидентичны, в международном регистре найден частично-совместимый неродственный донор (9/10 генов HLA-системы, несовместимость в локусе C). В качестве режима подготовки к алло-ТГСК выбран миелоаблативный режим со сниженной токсичностью на основе тресульфана, флударабина, тиотепы, профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» — циклофосфамид, такролимус, селл-септ. Режим кондиционирования перенес без значимой токсичности. Приживление зафиксировано на Д+27 после трансплантации. В настоящее время трансплантат функционирует удовлетворительно с приживлением на уровне полного донорского химеризма, отсутствием зависимости от гемотрансфузий. Со-

храняется ремиссия основного заболевания. Срок наблюдения после алло-ТГСК — 1 год.

Сиблинг 3

Учитывая семейный анамнез, также обследован старший ребенок (сестра) в семье. В гене UNC13D выявлена мутация в гетерозиготном состоянии. На момент обследования девочке 12 лет. Физическое развитие ребёнка соответствует возрасту. Признаков заболевания не имеет.

Заключение

ГЛГ — тяжелое заболевание иммунной системы, требующее ранней диагностики, что позволяет своевременно начать специфическую терапию. Схемы комбинированной иммуносупрессивной и химиотерапии с последующей алло-ТГСК значительно увеличивают вероятность благоприятного исхода болезни. Наиболее часто дифференциальный диагноз первичных форм ГЛГ проводится с вторичным ГЛГ, ассоциированным с инфекциями. Группа герпеса — наиболее распространенная причина вирусных заболеваний. Около 80% детей инфицируются в возрасте до 6 лет [13, 14]. Особенная настороженность в отношении ГЛГ необходима в случаях атипично протекающих, не поддающихся стандартной терапии герпетических и других инфекций. Выявление патогенных мутаций в настоящее время является необходимым диагностическим критерием, позволяющим прогнозировать время дебюта и тяжесть клинических проявлений при первичных формах ГЛГ, однако их наличие может встречаться и у пациентов без признаков заболевания, что подтверждается в одном из наиболее крупных исследований пациентов с ГЛГ из Италии [10]. В случае бессимптомного носительства патогенной мутации тактика ведения пациента определяется характером последней: так, пациенты с мутацией UNC13D могут находиться под динамическим наблюдением, тогда как мутации PRF1 и RAB27A имеют неблагоприятный прогноз, и пациенты, которым выполнена алло-ТГСК до развития клинической симптоматики ГЛГ, имеют лучшие показатели выживаемости [11].

Литература

1. G.E. Janka, K. Lehmborg, Hemophagocytic syndromes — An update // / Blood Reviews, 2014, 135–142
2. Масчан, М.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / М.А. Масчан, Г.А. Новичкова // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 66–75.
3. Waleed A, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;22:162
4. Contino A, Trombatore G, Timeus F, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review, Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments, 2018
5. Масчан, М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / М.А. Масчан, Г.А. Новичкова. — М., 2014.
6. K. Zhang, A.H. Filipovich, J. Johnson, R.A. Marsh, J. Vil-lanueva, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, GeneReviews, 2006
7. M.R. George, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management, Journal of Blood Medicine, 2014;5 69-86
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31.
9. M. Madkaikar, S. Shabrish, M. Desai, Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), Indian J Pediatr (May 2016) 83(5):434–443
10. V. Cetica, E. Sieni, D. Pende, C. Danesino, C. De Fusco, F. Locatelli, C. Micalizzi, M.C. Putti, A. Biondi, F. Fagioli, L. Moretta, G.M. Griffiths, L. Luzzatto, M. Arico, Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry, J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2015
11. G. Lucchini, R. Marsh, K. Gilmour, A. Worth, Z. Nade-mi3, A. Rao, C. Booth, P. Amrolia, J. Silva, R. Chiesa, R. Wynn, K. Lehmborg, I. Astigarraga, T. Gungor, J. Stary, D. Moshous, M. Ifversen, D. Zinn, M. Jordan, A. Kumar, T. Yasumi, P. Vey, K. Rao. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2018
12. E. Brisse, C.H. Wouters, G. Andrei, P. Matthys, How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Frontiers in Immunology, 2017
13. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, 2015
14. Анохин, В.А. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции / В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, Л.Б. Акчурина // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 81–84.

References

1. G.E. Janka, K. Lehmborg, Hemophagocytic syndromes — An update // / Blood Reviews, 2014, 135–142
2. Maschan M.A., Novichkova G.A. Gemofagocytarniy limfogi-stiocytos // Voprosy sovremennoy pediatrii 2009; 3, p. 66-75 (in Russian)
3. Waleed A, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;22:162
4. Contino A, Trombatore G, Timeus F, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review, Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments, 2018
5. Maschan M.A., Novichkova G.A., Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis, 2014 (in Russian)
6. K. Zhang, A.H. Filipovich, J. Johnson, R.A. Marsh, J. Vil-lanueva, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, GeneReviews, 2006
7. M.R. George, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management, Journal of Blood Medicine, 2014;5 69-86
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31.

9. M. Madkaikar, S. Shabrish, M. Desai, Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), Indian J Pediatr (May 2016) 83(5):434 – 443
10. V. Cetica, E. Sieni, D. Pende, C. Danesino, C. De Fusco, F. Locatelli, C. Micalizzi, M.C. Putti, A. Biondi, F. Fagioli, L. Moretta, G.M. Griffiths, L. Luzzatto, M. Arico, Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry, J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2015
11. G. Lucchini, R. Marsh, K. Gilmour, A. Worth, Z. Nadeimi3, A. Rao, C. Booth, P. Amrolia, J. Silva, R. Chiesa, R. Wynn, K. Lehmborg, I. Astigarraga, T. Gungor, J. Stary, D. Moshous, M. Ifversen, D. Zinn, M. Jordan, A. Kumar, T. Yasumi, P. Vey, K. Rao. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2018
12. E. Brisse, C.H. Wouters, G. Andrei, P. Matthys, How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Frontiers in Immunology, 2017
13. Clinical Center for Infectious Diseases, Clinical guidelines (treatment protocol) for providing medical care to children with an infection caused by the herpes simplex virus, 2015 (in Russian)
14. Anochin V.A., Fatkulina V.A., Akchurina L.B. Gemo-phagocytarnuy sindrom I herpes-virusnue infekcii // Zhurnal infectologii 2012; 4, p.81-84 (in Russian)

Авторский коллектив:

Ефремова Наталья Александровна — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: naftusy@inbox.ru

Горячева Лариса Георгиевна — ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Каплина Светлана Павловна — заведующая дифференциально-диагностическим отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-21-62, e-mail: s.kaplina@mail.ru

Грешнякова Вера Александровна — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-21-62, e-mail: veramamayeva@gmail.com

Осипова Анна Алексеевна — заведующая дневным стационаром для детей Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: md.annarats@gmail.com

Быкова Татьяна Александровна. — заведующая ОТКМ для детей с орфанными заболеваниями Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: dr.bykova@mail.ru

СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА, ОСЛОЖНЕННОГО СПОНТАННЫМ РАЗРЫВОМ СТЕНКИ ПИЩЕВОДА, У РЕБЕНКА 4-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА

А.А. Арова, Ю.О. Хлынина, А.Б. Невинский

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

The acute inflectional gastroenteritis case complicated with the spontaneous esophagus rupture in a four-year-old child

A.A. Arova, Yu.O. Khlynina, A.B. Nevinskiy

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Представлен случай спонтанного разрыва пищевода (синдром Бурхава), произошедшего на фоне острой кишечной инфекции у ребенка 4 лет. Негостаточная информированность врачей о синдроме Бурхава, редкость и разнообразие клинических проявлений обуславливают задержку постановки диагноза. Данное осложнение требует экстренного оперативного лечения. В большинстве случаев развитие синдрома Бурхава заканчивается летально.

Ключевые слова: спонтанный разрыв пищевода, синдром Бурхава, острая кишечная инфекция у детей.

Abstract

The article describes a case of the spontaneous esophagus rupture (the Boerhaave syndrome) in a 4-year-old child developed simultaneously with an acute intestinal infectious disease. The main reasons of prolonged diagnostic process are poor awareness of most of the medical specialists about the Boerhaave syndrome, the rarity of the disease and the diversity of clinical implications. Any case complicated with this orphan disease needs an emergent surgery operation. The development of the Boerhaave syndrome ends fatally in most cases.

Key words: the spontaneous esophagus rupture, the Boerhaave syndrome, an acute inflectional gastroenteritis in children.

Введение

Спонтанный разрыв всех слоев стенок пищевода впервые описан в 1724 г. голландским врачом Н. Boerhaave (синдром Бурхава). В медицинской литературе описаны единичные случаи спонтанного разрыва пищевода у новорожденных (I. Aaronson и соавт. 1975), но у детей старше 1 года и подростков это заболевание практически не встречается [1]. Впервые спонтанный разрыв пищевода (СРП) у новорожденного описан J. Fryfogle в 1952 г. Однако его наблюдение не совсем укладывается в понятие «спонтанный», так как у ребенка во время операции дистальнее разрыва в пищеводе была выявлена мембрана, полностью перекрывающая просвет.

Само название «спонтанный» свидетельствует о том, что причины нарушения целостности стенки пищевода неизвестны. Высказываются различные точки зрения на происхождение этого страдания. Так, С. Beraud et al. (1969) считают, что перфорация происходит в результате повышения давления воздуха в пищеводе при первом глотании у новорожденного ребенка. В то же время V. Chunn и L. Gerpert (1962) выяснили, что прочность пищевода у детей больше, чем у взрослых, и что для того, чтобы нарушить целостность пищевода, давление в его про-

свете должно колебаться в очень широких пределах. Некоторые авторы (Myers N., 1972; Khanna N. et al., 1978) считают, что причинами разрыва могут быть рвота или манипуляции по оживлению ребенка [2].

По мнению G. Harell et al. (1970), пищевод в нижнем отделе справа разрывается в связи с тем, что правая стенка на этом уровне прикрыта только тонкой пластинкой париетальной плевры, в то время как слева стенка пищевода укреплена нисходящим отделом аорты. Авторы иллюстрируют эту точку зрения собственным наблюдением, при котором у ребенка произошел разрыв левой стенки пищевода, а при операции было выяснено, что нисходящая часть аорты у больного располагалась необычно — справа. Ряд исследователей, занимающихся топографической анатомией детского возраста, также указывают на недостаточную защищенность правой стенки пищевода на уровне Т6-7 (Морозова Т.И., 1967, 1977; Андронеску А., 1970; Исаков Ю.Ф. и др., 1978). Отверстие на стенке пищевода было расположено в продольном направлении, и его размеры колебались от 2 мм до 5 см. В тканях, непосредственно прилегающих к разрыву, во всех случаях были найдены явления некротического воспаления. Кроме того, в одном наблюдении (Beraud C. et al., 1969) отмечено

обширное изъязвление других отделов слизистой оболочки пищевода и наличие желез типа желудочных. Если учесть, что пораженная часть пищевода в течение многих часов сообщалась с плевральной полостью, заполненной гноем, то высказать предположение, что явилось первичным (эзофагит или перфорация), не представляется возможным.

Следовательно, наиболее заметной анатомической особенностью СРП у новорожденных является их локализация: правая стенка нижнего отдела. Эта особенность во многом определяет диагностику повреждения.

У взрослых больных частота спонтанного разрыва пищевода в нижней трети (синдром Бурхаве) варьирует от 3,9 до 16,7% [3], причем чаще при этом заболевании происходит повреждение левой боковой стенки пищевода с вовлечением медиастинальной плевры и поступлением содержимого пищевода и желудка в левую плевральную полость.

Предрасполагающим фактором спонтанного разрыва пищевода могут являться изменения в мышечном слое стенки пищевода, а непосредственной причиной — внезапное повышение давления внутри пищевода при закрытом глоточно-пищеводном сфинктере в сочетании с отрицательным внутригрудным давлением, что встречается при интенсивной и многократной рвоте после обильного приема пищи, при повышении внутрижелудочного, а затем внутрипищеводного давления при натуживании, при дефекации, интенсивном кашле, приступе судорог. Спонтанные разрывы пищевода отличаются возникновением больших дефектов стенки пищевода (от 4—5 до 10—12 см) и чаще всего локализируются в левой стенке нижнегрудного отдела пищевода (в 90% случаев). В подавляющем большинстве наблюдений разрывы пищевода ориентированы продольно и локализируются в его наиболее слабом отделе — непосредственно над диафрагмой (на 3—6 см выше ее) [4]. При синдроме Бурхаве происходит разрыв всех стенок пищевода (трансмуральный разрыв), редко сопровождаются массивным кровотечением.

Классическая картина синдрома Бурхаве характеризуется триадой Маклера:

- рвота съеденной пищей (у части пациентов в рвотных массах присутствует примесь крови);
- подкожная эмфизема в шейно-грудной области вследствие скопления воздуха в подкожной жировой клетчатке;
- сильная режущая боль в грудной клетке (реже в области живота), внезапно возникающая в момент приступа рвоты (может напоминать боль при язве желудка и двенадцатиперстной кишки), которая может иррадиировать в левое надплечье и левую поясничную область и нарастает при глотании.

Диагноз устанавливается на основании эндоскопических и лучевых (рентгенография, РКТ) методов исследований.

Клинический случай

Больной 4 лет поступил на 4-й день болезни в тяжелом состоянии. В течение недели у ребенка отмечалась упорная рвота 1—2 раза в день на фоне нормальной температуры, неустойчивый стул. К врачу не обращались. Ребенок продолжал посещать детский сад. За три дня до момента поступления отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр и боли в горле при попытке глотать. Был выставлен диагноз: «ОРВИ. Ринофарингит», назначен нурофен, зодак и орошение ротоглотки мирамистином. На фоне приема препаратов температура снизилась, но самочувствие резко ухудшилось. Появилась многократная рвота, отказ от еды и питья. Отмечалось нарастание вялости, слабости. В связи с отсутствием положительной динамики был направлен на стационарное лечение с диагнозом: «Острая кишечная инфекция? ОРВИ. Ринофарингит».

Анамнез жизни без особенностей. Эпидемиологический, вакцинальный анамнез не отягощен. Соматической патологии у ребенка до настоящего времени не отмечалось.

Ребенок госпитализирован в реанимационное отделение по тяжести состояния, обусловленной интоксикацией, водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, метаболическим ацидозом, симптомами шока. Температура тела была субнормальной ($35,4^{\circ}\text{C}$). При осмотре обращали на себя внимание выраженный цианоз губ, носогубного треугольника, акроцианоз, «мраморный рисунок» кожных покровов. Сознание soporозное, команды не выполняет, отвечает односложно. Просит пить, но попытки проглотить воду заканчиваются рвотой. При осмотре отмечаются позывы на рвоту и двукратная рвота по типу «кофейной гущи». Выражены симптомы обезвоживания: кожа сухая, холодная, «мраморный рисунок», черты лица заострены, глаза запавшие. Губы, слизистые оболочки рта сухие, бледно-цианотичные, язык густо обложен грязно-белым налетом. Со стороны легких обращало на себя внимание поверхностное дыхание, при аускультации — ослабленное с обеих сторон, хрипы не выслушивались; ЧД — 32 в минуту. Сердечные тоны приглушены, легкий систолический шум на верхушке сердца, ЧСС 160 ударов в минуту. Пульс на периферии слабого наполнения и напряжения, АД 80/53 мм рт. ст. Живот обычной формы, слегка вздут в верхних отделах. При пальпации — живот мягкий, определяется болезненность по ходу кишечника, перистальтика выслушивается. Симптомы «острого живота» не определяются. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. Мочеотделение не нарушено. Выставлен предварительный диагноз: «Острый гастроэнтерит инфекционной этиологии. Эсикоз

с токсикозом 2 степени. Угрожаемый по ДВС-синдрому. Тяжелое течение. Острая респираторная инфекция. Острый тонзиллит».

Начато проведение антибактериальной, инфузионной, гормональной и симптоматической терапии. В течение 7 ч состояние больного ребенка оставалось тяжелым, с внезапным ухудшением состояния. Остро развились брадипноэ до 10 дыханий в минуту, брадиаритмия — 40 в минуту, с последующей остановкой сердца. Экстренная интубация трахеи с ИВЛ 100% кислородом, реанимационные мероприятия в течение часа эффекта не дали, зарегистрирована биологическая смерть.

При патолого-анатомическом исследовании обнаружено: катаральный гастроэнтерит неуточненной этиологии (бактериологическое исследование содержимого кишечника на флору роста не дал); гиперплазия селезенки, брыжеечных лимфатических узлов, акцидентальная инволюция тимуса 2 ст. Продольно ориентированный разрыв левой боковой стенки ниже-грудного отдела пищевода с распространением в дистальном отделе на правую боковую стенку (длина разрыва 10 см) с выходом желудочного содержимого в плевральную полость слева и справа, заднее средостение; шок смешанного генеза (гиповолемический, эндотоксический) с проявлениями респираторного дистресс-синдрома 1 стадии, нефронекроза; ДВС-синдром.

Выводы

1. Локализация СРП у новорожденных и взрослых пациентов может существенно различаться в силу анатомических особенностей строения пищевода у новорожденных. В данном клиническом случае имело место сочетанное трансмуральное повреждение как левой, так и правой боковой стенки пищевода в продольной ориентации со значительным перфорационным отверстием и выходом желудочного содержимого в плевральную полость слева и справа, заднее средостение.

2. Основными симптомами СРП являются расстройство дыхания, рвота и кровотечение. Признаки дыхательной недостаточности возникают чуть раньше, но через несколько минут к ним присоединяется рвота или срыгивание, нередко с примесью крови. При физикальном обследовании ребенка обращает на себя внимание ослабленное

дыхание в легких. Клиническая картина, даже при выраженности большинства из перечисленных симптомов, не позволяет достоверно выявить СРП. Для уточнения диагноза необходимо немедленное проведение рентгенологического обследования легких.

3. В связи кратким (7 ч) пребыванием в стационаре (в ночное время), выраженными симптомами токсикоза с эксикозом, шока, невыполненной рентгенографией легких у данного больного не была заподозрена хирургическая патология, осложнившая острую кишечную инфекцию секреторного типа с ведущим симптомом в виде рвоты.

4. Синдром Бурхава у ребенка раннего возраста, развившийся на фоне острой кишечной инфекции секреторного типа, — чрезвычайно редкое осложнение многократной рвоты, заканчивающееся в большинстве случаев летально. Возможно, интраторакальное ушивание пищевода во время лапаротомии, проведенное до 72 ч после разрыва стенки, дало бы шанс на благоприятный исход болезни. В доступной литературе нам не удалось найти ни одного подобного случая.

Литература

1. Григович, И.Н. Редкие хирургические заболевания пищеварительного тракта у детей / И.Н. Григович. — М.: Медицина, 1985. — 286 с.
2. Encyclopedia of Gastroenterology [Boerhaave's Syndrome] / Lee M.; под редакцией Leonard Johnson. — США: Elsevier Academic Press, 2004. — Т. 1. — С. 222-223.
3. Кочуков, В.П. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхава) (рус.) / В.П. Кочуков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2012. — № 7. — С. 83–84.
4. Юрасов, С.Е. Спонтанный разрыв абдоминального отдела пищевода (рус.) / С.Е. Юрасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 1999. — № 4. — С. 58.

References

1. Grigovich, I. N. Redkie hirurgicheskie zabolevaniya pishchevaritel'nogo trakta u detej / I. N. Grigovich. — М.: Медицина, 1985.-286s.
2. Encyclopedia of Gastroenterology [Boerhaave's Syndrome] / Lee M.; pod redakciej Leonard Johnson. — SSHA: Elsevier Academic Press, 2004. — Т. 1. — С. 222-223.
3. Kochukov V.P. Spontannyj razryv pishchevoda (sindrom Burhave) (rus.) / V.P. Kochukov // Hirurgiya. ZHurnal im. N.I. Pirogova. — 2012. — № 7. — S. 83-84.
4. YUrasov S.E. Spontannyj razryv abdominal'nogo otdela pishchevoda (rus.) / S.E. YUrasov // Hirurgiya. ZHurnal im. N.I. Pirogova. — 1999. — № 4. — S. 58.

Авторский коллектив:

Арова Анна Анатольевна — доцент кафедры детских инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8442)23-91-60, e-mail: anna-arova@rambler.ru

Хлынина Юлия Олеговна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8442)23-69-00, e-mail: hlinina2013@yandex.ru

Невинский Алексей Борисович — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета; тел.: 8(8442)23-69-00, e-mail: ale-nevinskij@yandex.ru

АЛЕКСЕЮ ЮРЬЕВИЧУ КОВЕЛЕНОВУ – 60 ЛЕТ!

Замечательному врачу-инфекционисту, полковнику медицинской службы, доктору медицинских наук Алексею Юрьевичу Ковеленову 3 июля 2019 г. исполнилось 60 лет!

А.Ю. Ковеленов родился в городе Куйбышеве в семье военнослужащих.

После окончания школы в 1976 г. поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМедА), после успешного завершения обучения в период с 1982 по 1984 г. служил в войсках Забайкальского военного округа в должности врача части, с 1984 по 1986 г. — начальника инфекционного отделения военного госпиталя.

С 1986 г. — сотрудник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ВМедА, прошел путь от адъюнкта до заместителя начальника кафедры, успешно защитив кандидатскую и докторскую диссертации. Он неоднократно участвовал в оказании специализированной помощи в военных конфликтах и при чрезвычайных ситуациях, в том числе на территории Афганистана (1987 — 1988 гг.) и Чеченской Республики (1995 г.), где проявил себя как врач-инфекционист высокой квалификации.

В 2007 г. Алексей Юрьевич возглавил ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Благодаря профессионализму А.Ю. Ковеленова, качественному и ответственному выполнению должностных обязанностей, целеустремленности и лидерским качествам, центр достиг значительных успехов и занял достойную позицию среди медицинских организаций региона.

А.Ю. Ковеленов — доктор медицинских наук. Научный путь Алексея Юрьевича отличает широка исследовательского поиска и творческой мысли. Главные направления научных исследований: разработка клинко-патогенетических принципов и методов интенсивной терапии инфекционных больных, организация медицинской помощи тяжелым инфекционным больным в военных лечебных учреждениях, организация оказания специализированной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и больным хроническими вирусными гепатитами. Тема докторской диссертации (2002 г.) — «Патогенетические особенности тяжелых форм острого вирусного гепатита В и



клинко-экспериментальное обоснование применения перфоторуглеродных соединений в комплексной интенсивной терапии больных». Автор более 100 научных и учебно-методических трудов. Под его руководством выполнены и защищены одна докторская и две кандидатских диссертаций.

На протяжении многих лет А.Ю. Ковеленов являлся членом диссертационного совета при Военно-медицинской академии, входит в редакционную коллегию «Журнала инфектологии», в редакционный совет журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии».

А.Ю. Ковеленов назначен главным внештатным инфекционистом и главным внештатным специалистом по проблемам ВИЧ-инфекции Комитета по здравоохранению Ленинградской области и является членом профильной комиссии по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2015 г. Алексей Юрьевич получил благодарность от губернатора Ленинградской области за организацию инфекционной службы.

Дорогой Алексей Юрьевич! Примите наши сердечные поздравления с юбилеем, пожелания крепкого здоровья, счастья и дальнейшей работы!

ЯМАЛО-НЕНЕЦКОМУ ОКРУЖНОМУ ЦЕНТРУ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ СО СПИД – 20 ЛЕТ

29 марта 2019 г. в г. Ноябрьск Ямало-Ненецкий окружной центр профилактики и борьбы со СПИД (ОЦ СПИД) отметил свое 20-летие.

Точкой отсчета истории ОЦ СПИД считается 22 декабря 1996 г., когда Приказом № 342 по Главному управлению здравоохранения округа было образовано межрайонное отделение вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции при Центральной городской больнице г. Ноябрьска, а с 1 февраля 1999 г. — с постановления губернатора Ямало-Ненецкого автономного округа № 55 «О создании государственного учреждения «Ямало-Ненецкий окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД и вирусными гепатитами» — началась самостоятельная история ОЦ СПИД.

В 1997 г. в штате отделения числилось 2 врача и 2 работника среднего медицинского персонала, которые перешли в службу СПИД из других отраслей медицины и нуждались в углубленной профессиональной подготовке. На первоначальном этапе деятельности главной задачей было формирование коллектива профессионалов, а также развитие функциональной структуры Центра, позволяющей решать основные задачи по управлению эпидемией ВИЧ и лечению ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, за первые 5 лет работы Центра были созданы отделение клинической эпидемиологии, отделение профилактики, стационар на 15 коек, диагностический центр, включающий поликлинику и клинко-диагностическую лабораторию, а также вспомогательные хозяйственные службы.

На начальной стадии развития эпидемии ВИЧ-инфекция распространялась не только в среде наркопотребителей (заражение через немедицинское употребление наркотических веществ составляло 90,8%), но и среди больных вирусными гепатитами — пораженность парентеральными вирусными гепатитами в очагах ВИЧ-инфекции составляла 70%.

Важным решением была организация вторичной профилактики — работа с ключевыми группами населения. Благодаря контролю над эпидемическим процессом за распространением парентеральных гепатитов удалось сдержать развитие эпидемии ВИЧ-инфекции, снизить заболеваемость вирусными гепатитами в ЯНАО и сдержать масштабное распространение ВИЧ-инфекции из ключевых групп населения.

С 2000 г. по инициативе нашего Центра в каждом муниципальном образовании округа открыты консультативно-диагностические кабинеты, специализирующиеся на работе по ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам В и С. В результате этой работы удалось достичь высокого уровня охвата диспансерным наблюдением больных ВИЧ/СПИДом и вирусными гепатитами В и С на всех, даже самых отдаленных и труднодоступных территориях округа.

К 2003 г. в округе удалось создать пятиуровневую лабораторную службу, включающую 13 скрининговых лабораторий по диагностике ВИЧ, а также одну референс-лабораторию на базе окружного Центра СПИД, которая проводит арбитражные исследования методом иммунного блотинга. Диагностика и скрининг ВИЧ-инфекции стали доступны самым отдаленным районам ЯНАО. До 2000 г. лаборатории отсутствовали в 7 муниципальных образованиях из 13.

Сегодня Ямальский СПИД-центр — современное учреждение, оборудованное по последнему слову медицинской техники. Здесь располагается поликлиника, рассчитанная на 16 000 посещений в год; лаборатория с самым современным оборудованием, позволяющим проводить диагностические исследования с высокой точностью и достоверностью по широкому спектру заболеваний; комфортабельный стационар, где могут разместиться 50 человек. Предусмотрены отдельные палаты для женщин с детьми и беременных.

Главным достоянием учреждения является высокопрофессиональный слаженный коллектив, который с 1996 г., со дня зарождения службы ВИЧ/СПИД возглавляет заслуженный врач Российской Федерации, кандидат медицинских наук, главный внештатный эпидемиолог ЯНАО, отличник государственной санитарно-эпидемиологической службы Людмила Юрьевна Волова. За годы совместной работы коллектив Центра стал настоящей дружной семьей, которая насчитывает 151 человек, из них — 39 врачей, 50 работников среднего медицинского персонала и 21 работник младшего медицинского персонала.

Кроме того, Ямальский СПИД-центр — это еще и современный научно-практический и образовательный кластер. Специалисты регулярно проводят научные исследования и вносят значительный вклад в развитие медицинской науки. На протяже-

нии 20 лет СПИД-центр качественно выполняет доверенную ему роль специализированного медицинского учреждения, решающего комплекс задач, направленных на сохранение здоровья граждан Ямала: оказание лечебно-диагностической, организационно-методической, консультативной и профилактической помощи при ВИЧ-инфекции и сопутствующих ей инфекционных заболеваниях.

С целью повышения информированности ямальцев по вопросам ВИЧ/СПИДа и мотивирования их к прохождению тестирования на ВИЧ-инфекцию Ямальский СПИД-центр ежегодно принимает участие во всероссийских профилактических акциях, а также является инициатором проведения окружных мероприятий. Специалисты привлекают к участию население различных возрастных групп вне зависимости от социального статуса для того, чтобы рассказать об общественно значимой проблеме XXI в. и уберечь от нее северян.

В 2016 г. признанием эффективности и качества работы Центра стало присуждение 2-го места во всероссийском конкурсе «Лучший СПИД-центр», впервые организованного Министерством здравоохранения Российской Федерации. Его целью было выявление лучших практик в области информирования населения России о профилактике распространения ВИЧ-инфекции, а также сопутствующих заболеваний, которые достойно представили специалисты Крайнего Севера. В 2017 г. СПИД-центр стал лауреатом всероссийского конкурса профессионального мастерства среди СПИД-центров страны. Ведомство признали «Инициативой года» за проведение на территории округа ряда профилактических мероприятий в рамках всероссийской акции по бесплатному тестированию в регионах с высокими показателями распространенности ВИЧ-инфекции, организованной Министерством здравоохранения Российской Федерации совместно с «РЖД-медициной».

В 2019 г. на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения РФ по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Ямальский СПИД-центр был отмечен за достижения в борьбе с социально значимым заболеванием в 2018 г. среди населения автономного округа.

За многолетние годы плодотворной работы в Ямало-Ненецком автономном округе удалось достичь высоких результатов деятельности, основными из которых являются управляемый эпидемический процесс с контролируемым уровнем заболеваемости и отсутствие вспышечного характера эпидемии в крупных городах. К гордости специалистов Центра, были прекращены случаи инфицирования среди несовершеннолетних. До сих пор за все время работы учреждения более 500 детей, рожденных на Ямале ВИЧ-инфицированными ма-

терями, появились на свет с отрицательным ВИЧ-статусом. Отсутствуют новые случаи заражения подростков до 15 лет и лиц допризывного возраста.

Первостепенной задачей, стоящей перед специалистами службы ВИЧ/СПИДа ЯНАО, стало увеличение охвата обследованием на ВИЧ-инфекцию населения Ямала — в 2015 г. было принято решение о расширении контингентов населения округа, подлежащих обследованию на ВИЧ-инфекцию, при обращении за медицинской помощью. При сравнении показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией 2015 и 2016 гг. наблюдался 31% рост, связанный с расширением охвата тестированием на ВИЧ, в 2017 г. темпы роста значительно снизились — до 5% при тех же категориях обследуемого населения, что и в 2016 г. По итогам 2018 г. зарегистрировано снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории ЯНАО на 19%.

В результате проведенных мероприятий в регионе не отмечается значительного роста больных в стадии СПИД, что обусловлено эффективной диагностикой снижения иммунного статуса у ВИЧ-положительных пациентов, своевременным назначением антиретровирусной терапии и профилактикой оппортунистических заболеваний.

Еще одним из рычагов управления эпидемией стало внедрение программы по 100% лечению ВИЧ-инфицированных представителей коренных малочисленных народов Севера.

В 2016 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди коренного населения почти в 3 раза превышала заболеваемость ВИЧ-инфекцией в общей популяции жителей Ямала. Традиционные меры профилактики ВИЧ-инфекции не давали результатов, и 5 апреля 2016 г. межведомственной комиссией по вопросам ВИЧ-инфекции в Ямало-Ненецком автономном округе было принято решение обеспечить 100% охват антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных сельских жителей Ямала:

- на заполярных территориях округа на базе ФАПов созданы пункты по приему антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированными пациентами и назначены ответственные лица за проведение антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным;

- фельдшеры, медицинские работники ФАПов, мобильных бригад обучены методикам повышения приверженности пациентов к антиретровирусной терапии, соблюдения схем приема АРВТ, контролю приема препаратов пациентами, хранения и учета препаратов;

- подобраны схемы лечения ВИЧ-инфекции с однократным приемом внутрь.

По результатам внедрения данной программы по итогам 2018 г. удалось добиться снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди коренного населения на 49% по сравнению с 2016 г.

Ямальский СПИД-центр на сегодняшний день активно исполняет целевые показатели реализации Государственной стратегии противодействия распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу (распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. №2203-р).

По итогам 2018 г.:

- Доля населения, охваченного обследованием на ВИЧ-инфекцию, составила 32% (плановый показатель на 2018 г. — 32%). Показатель в Российской Федерации (далее — РФ) 25%.

- Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, состоящих под диспансерным наблюдением, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, составляет 100% (плановый показатель на 2018 г. — 98%). Показатель в РФ — 87%.

- Рост охвата АРВТ лиц, инфицированных ВИЧ, состоящих под диспансерным наблюдением, с 55,7% в 2016 г. до 76,5% в 2018 г. (плановый показатель на 2018 год — 70%, показатель в РФ — 62%). Назначение АРВТ по жизненным показаниям ($CD4 < 350$ кл/мкл) проводится 98,2% пациентов.

- Уровень информированности населения в возрасте 18–49 лет по вопросам ВИЧ-инфекции составил за 2018 г. 87%.

- За 2018 г. все три этапа профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку составили 100% — во время беременности, в родах, новорожденным.

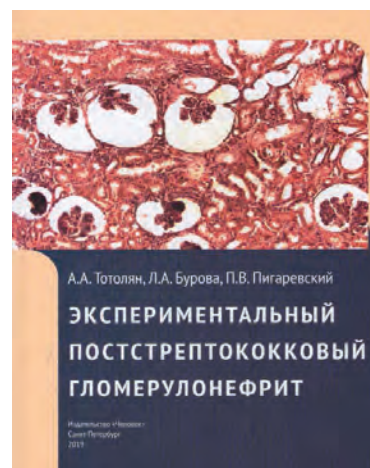
- Разработана и утверждена заместителем губернатора Ямало-Ненецкого автономного округа Т.В. Бучковой от 12.02.2018 г. программа профилактики распространения ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С среди потребителей инъекционных наркотиков «Здоровое настоящее — счастливое будущее!».

- Разработана и утверждена распоряжением Правительства Ямало-Ненецкого автономного округа от 18.03.2019 г. № 117-РП межведомственная программа по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения Ямало-Ненецкого автономного округа на 2019–2021 гг.

Подготовила Л.Ю. Волова

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ А.А. ТОТОЛЯНА, Л.А. БУРОВОЙ, П.В. ПИГАРЕВСКОГО «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ» (СПБ.: ЧЕЛОВЕК, 2019. 108 С.)

Постстрептококковый гломерулонефрит является одной из актуальных проблем нефрологии. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения, патогенез болезни окончательно не изучен. Именно оригинальные экспериментальные исследования с высокой степенью доказательности восстанавливают звенья генеза заболевания. Монография отражает историю изучения проблемы, представляет обобщение последних научных данных по экспериментальному моделированию развития постстрептококкового гломерулонефрита: обсуждены факторы патогенности *Streptococcus pyogenes*, показаны иммунологические аспекты развития процесса и факторы иммунологической мимикрии возбудителя, которые позволяют патогенам ускользать от контроля иммунной системы. В обзоре отдается предпочтение определяющей роли Ig GcVp *Streptococcus pyogenes* в качестве универсального фактора формирования иммунного воспаления. Экспериментальное выявление звеньев патогенеза, которые определяют развитие осложнений инфекционного заболевания, позволяет в последующем существенно повысить эф-



фективность лечебных мероприятий. Ряд положений представлены в дискуссионном аспекте.

Монография предназначена для научных работников, преподавателей и студентов медицинских вузов, врачей.

Монография содержит 94 источника литературы, 21 таблицу, 18 рисунков и микрофотографий, 2 схемы.

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.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

Ортоцид
ТЕЙКОПЛАНИН

НОКАУТИРУЮЩИЙ УДАР ПО ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ



Ортоцид

Тейкопланин

400 мг

□ 10 флаконов

стерильно • внутривенно
внутримышечно • для приема внутрь

порошок для приготовления раствора для внутривенного и
внутримышечного введения и приема внутрь



Состав на 1 флакон:
тейкопланин в пересчете
на действующее вещество - 400 мг

Хранение
В защищенном от света месте
при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном
для детей месте
Не применять по истечении
срока годности
Применять по назначению врача
Отпускают по рецепту

ЛП-004786

Высокая эффективность терапии

Доказанная клиническая
и микробиологическая
эффективность
при терапии тяжелых
грам(+) инфекций
>80%¹⁻⁴

Оптимальный профиль безопасности

Отсутствует риск развития
синдрома «красного
человека»⁶⁻¹⁰
Клинически незначимые
ото- и нефротоксичность⁶⁻¹⁰

Удобен в применении

Введение суточной
дозы всего за одну
внутривенную или
внутримышечную
инъекцию^{5,11,12}

КрасФарма



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**