

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 11 №4, 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 ограничения 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 аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся 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); реконвалесцентом острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

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 вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемopoзистических 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 Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл 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@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел: (495) 698-4538; (495) 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, № 4, 2019

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 Нецаев 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 Мальшев Н.А. (Москва)

д.м.н. профессор Мамедов М.К. (Азербайджан)

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)

иностраннный 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» входит в список научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издаётся ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт 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

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 Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor 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)

M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)

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

Передовая статья

*Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В.,
Намазова-Баранова Л.С., Драпкина О.М.,
Авдеев С.Н., Дроздова Л.Ю., Игнатова Г.Л.,
Королева И.С., Коршунов В.А., Костинов М.П.*
Эффективность затрат на вакцинацию против
пневмококковой инфекции взрослых из групп риска
в рамках федеральных и региональных программ.....6

Обзор

*Саперкин Н.В., Ковалишена О.В., Квашнина Д.В.,
Раузенгал Э., Схолтен Р.*
Эффективность использования бактериофагов
для лечения и профилактики инфекции:
систематический обзор.....19

Оригинальное исследование

Караулов А.В., Горелов А.В.
Применение азоксимера бромида в терапии
инфекционно-воспалительных заболеваний органов
дыхания у детей: мета-анализ контролируемых
клинических исследований.....31

Константинов Д.Ю., Недугов Г.В.
Прогнозирование развития липидного
дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом
на противовирусную терапию хронического
гепатита С42

*Поживил А.С., Щербук А.Ю., Ляпин А.П.,
Щербук Ю.А.*
Комплексное антибактериальное и малоинвазивное
хирургическое лечение детей с венитритами47

*Прокопьева Е.А., Курская О.Г., Соломатина М.В.,
Соболев И.А., Мурашкина Т.А., Дёрко А.А.,
Корчагина К.В., Юнусова А.Ю., Алексеев А.Ю.,
Шестопалов А.М., Сысолятин С.В., Ворожцов А.Б.,
Ваизова О.Е., Шерстобоев Е.Ю., Шаршов К.А.,
Дыгай А.М.*
Вариант вируса гриппа В, адаптированный
к мышам, для изучения лечебной и профилактической
эффективности противовирусных препаратов in vitro
и in vivo53

*Басина В.В., Калач С.Е., Тюренкова Н.В., Семенова М.Е.,
Юшина Е.Ю., Гордиевская Е.Г., Ганченко Р.А.,
Эсауленко Е.В.*
Эффективность и безопасность препарата нарлапревир
при хроническом гепатите С в реальной клинической
практике.....65

*Капустин С.И., Вильниц А.А., Сидорова Ж.Ю.,
Чеботкевич В.Н., Папаян Л.П., Алексеева Л.А.,
Скрипченко Н.В., Бессмельцев С.С.*
Роль генотипирования в прогнозировании
ДВС-синдрома и риска развития полиорганной
недостаточности у детей с генерализованными
формами менингококковой инфекции.....72

CONTENTS

Problem article

*Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V.,
Namazova-Baranova L.S., Drapkina O.M., Avdeev S.N.,
Drozdova L.Yu., Ignatova G.L., Koroleva I.S.,
Korshunov V.A., Kostinov M.P.*
Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal
infection of adults at risk within the federal
and regional programs.....6

Review

*Saperkin N.V., Kovalishena O.V., Kvashnina D.V.,
Ruizendaal E., Scholten R.*
Efficiency of phage therapy in humans: systematic
review19

Original Research

Karaulov A.V., Gorelov A.V.
Use of azoximer bromide for treatment of children's
inflammatory infections of respiratory system:
a meta-analysis of controlled clinical studies.31

Konstantinov D.Yu., Nedugov G.V.
Predict of the development of lipid distress syndrome
in patients with a sustained response to antiviral therapy
of chronic hepatitis C42

*Pozhivil A.S., Shcherbuk A.Yu., Lyapin A.P.,
Shcherbuk Yu.A.*
Complex antibacterial and minimally invasive surgical
treatment of children with ventriculitis.....47

*Prokopyeva E.A., Kurskaya O.G., Solomatina M.V.,
Sobolev I.A., Murashkina T.A., Derko A.A.,
Korchagina K.V., Yunusova A.Yu., Alekseev A.Yu.,
Shestopalov A.M., Sysolyatin S.V., Vorozhtsov A.B.,
Vaizova O.E., Sherstoboev E.Yu., Sharshov K.A., Dygai A.M.*
Mouse-adapted influenza B virus for in vitro and in vivo
assessment of therapeutic and preventive efficacy
of antiviral drugs53

*Basina V.V., Kalach S.E., Tyurenkova N.V., Semenova M.E.,
Yushina E.Yu., Gordievskaya E.G., Ganchenko R.A.,
Esaulenko E.V.*
Effectiveness and safety of narlaprevir in real clinical
practice of chronic hepatitis C65

*Kapustin S.I., Vilnits A.A., Sidorova Zh.Yu.,
Chebotkevich V.N., Papayan L.P., Alekseeva L.A.,
Skripchenko N.V., Bessmeltsev S.S.*
Role of genotyping in prediction of disseminated
intravascular coagulation and multiple organ failure
in children with generalized forms of meningococcal
infection72

<i>Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Игнатъева М.Е., Бугацыренова Л.И.</i> Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в республике Саха (Якутия).....	79
<i>Кольцова О.В., Сафонова П.В., Рыбников В.Ю.</i> Психологические трудности пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при подготовке к антиретровирусной терапии.....	85
<i>Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Мелехина Е.В.</i> Клинико-лабораторный алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей	92
<i>Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Кича Д.И., Проценко Р.В., Кршеминская И.В.</i> Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей	98

Лабораторная диагностика

<i>Чеботкевич В.Н., Мартенс Э.А., Сигоренко С.В., Киселева Е.Е., Бессмельцев С.С.</i> Ускоренный метод идентификации бактерий и микромицетов в гемокультурах у детей с использованием мультиплексной ПЦР в режиме реального времени	107
--	-----

Эпидемиология

<i>Сивец Н.В., Шмелева Н.П., Лапо Т.П.</i> Бокапарвовирусная инфекция у детей в Республике Беларусь: молекулярно-эпидемиологические аспекты.....	113
<i>Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Сокурова А.М., Вербов В.Н.</i> Устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i> зоонозного происхождения — новая угроза здоровью населения.....	122
<i>Вишневецкий А.А., Соловьева Н.С.</i> Микробиологический спектр нозокомиальной инфекции у больных с инфекционными спондилитами, перенесших сепсис	134

История

<i>Матвеев С.А.</i> Сепсис: исторические метаморфозы понятийного аппарата (к 100-летию со дня рождения автора первой отечественной монографии «Септический шок» профессора М.И. Лыткина)	142
---	-----

Клинический случай

<i>Ефремов Д.О., Герасимова О.А., Козлов К.В., Габдрахманов И.А., Жданов К.В.</i> Цитомегаловирусная инфекция после ортотопической трансплантации печени (клинический случай).....	148
<i>Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Ключарева А.А., Климович Н.В., Клецкий С.К., Сахаров И.В., Лисицкая Т.И., Кашкан А.М., Очеретный М.Д., Булдык Е.А., Грынчак В.П., Стрижак Ю.В.</i> Клинические наблюдения гигантоклеточного гепатита у детей.....	153

<i>Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Ignatieva M.E., Budatsyrenova L.I.</i> Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia)	79
<i>Koltsova O.V., Safonova P.V., Rybnikov V.Yu.</i> Psychological problems of HIV-infected patients in preparing to the start of antiretroviral therapy.....	85
<i>Permjakova A.V., Pospelova N.S., Melekhina E.V.</i> The clinical and laboratory algorithm for the diagnosis of acute cytomegalovirus infection in children	92
<i>Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Kitcha D.I., Protsenko R.V., Krsheminskaya I.V.</i> Clinical, laboratory and radiological features of RSV-bronchiolitis in premature infants	98

Laboratory diagnostics

<i>Chebotkevich V.N., Martens E.A., Sidorenko S.V., Kiseleva E.E., Bessmeltsev S.S.</i> Accelerated method of identification of bacteria and micromycetes in hemocultures in children using multiplex PCR in real time	107
---	-----

Epidemiology

<i>Sivets N.V., Shmeleva N.P., Lapo T.P.</i> Bocaparvovirus infection in children in the republic of Belarus: molecular and epidemiological aspects	113
<i>Vaganova A.N., Borisenko S.V., Sokurova A.M., Verbov V.N.</i> Livestock-associated Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> as a New Impedance for Public Health.....	122
<i>Vishnevskiy A.A., Solovieva N.S.</i> Microbiological spectrum of nosocomial infection in patients with infectious spondylitis after sepsis.....	134

History

<i>Matveev S.A.</i> Sepsis: a historical metamorphosis of the concepts (to the 100th anniversary of the birth of the author of the first national monograph «Septic shock» Professor M. I. Lytkin)	142
---	-----

Clinical Case

<i>Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A., Zhdanov K.V.</i> Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report).....	148
<i>Sergienko E.N., Romanova O.N., Klyuchareva A.A., Klimovich N.V., Kletskiy S.K., Sakharov I.V., Lisitskaya T.I., Kashkan A.M., Ocheretny M.D., Buldyk E.A., Grinchak V.P., Strizhak Yu. V.</i> Clinical observations of giant cell hepatitis in children	153

*Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.М.,
Мингазова Г.Ф.*
Герпетические инфекции у детей,
ассоциированные синдромы. Клиническое
наблюдение.161

Хроника166

Правила для авторов174

Перечень статей за 2019 год178

*Fatkullina G.R., Skorohodkina O.V., Safina F.M.,
Mingazova G.F.*
Herpes virus infections in children, associated syndromes.
Clinical observation.161

Chronicle.....166

Instruction to autor174

List of Papers, 2019178

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ВЗРОСЛЫХ ИЗ ГРУПП РИСКА В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ

А.В. Рудакова^{1,2}, Н.И. Брико³, Ю.В. Лобзин^{1,4}, Л.С. Намазова-Баранова⁵, О.М. Драпкина⁶, С.Н. Авдеев^{3,7}, Л.Ю. Дроздова⁶, Г.Л. Игнатова⁸, И.С. Королева⁹, В.А. Коршунов³, М.П. Костинов¹⁰

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

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

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

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

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

⁶Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия

⁷Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

⁸Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

¹⁰Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection of adults at risk within the federal and regional programs

A.V. Rudakova^{1,2}, N.I. Briko³, Yu.V. Lobzin^{1,4}, L.S. Namazova-Baranova⁵, O.M. Drapkina⁶, S.N. Avdeev^{3,7}, L.Yu. Drozdova⁶, G.L. Ignatova⁸, I.S. Koroleva⁹, V.A. Korshunov³, M.P. Kostinov¹⁰

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

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

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

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

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

⁶National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁷Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁸South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

¹⁰Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценка эффективности затрат на вакцинацию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) и ее сочетанием с 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) иммунокомпетентных взрослых пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции.

Материалы и методы: анализ эффективности затрат осуществляли методом моделирования с горизонтом 15 лет с позиции системы здравоохранения и с учетом социальной перспективы. Анализ проводили для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска.

В соответствии с национальными рекомендациями режим вакцинации предполагал введение 1 дозы ПКВ13

Abstract

The aim of the work was to evaluate the cost-effectiveness of vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and its combination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) of immunocompetent adult patients with different levels of risk of pneumococcal infection.

Material and methods. Cost-effectiveness analysis was carried out by a modeling method with a horizon of 15 years from the position of the healthcare system and taking into account the social perspective. The analysis was performed for 20, 40, and 60 year old patients with 1, 2, and 3 risk factors. In accordance with national recommendations, the vaccination regimen included the introduction of PCV13 (1 dose) +

и 1 дозы ППВ23 через год. Кроме того, анализ проводили для вакцинации 1 дозой ПКВ13.

Эффективность ПКВ13 и ППВ23 в разных возрастных группах соответствовала результатам зарубежных исследований с учетом данных российского исследования серотипового пейзажа пневмококков при внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации.

Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2019 г. Затраты на вакцинацию ПКВ13 рассчитывались в рамках федеральных программ на основе цены ПКВ13, равной 1199 руб. за дозу, в рамках региональных программ – 1518,63 руб. за дозу. Затраты на ППВ23 в обоих случаях соответствовали средневзвешенной цене аукционов за 2019 г. (1639 руб. за дозу).

Расчет не прямых затрат осуществлялся на основе данных по средней заработной плате в РФ и занятости граждан различных возрастных групп.

При проведении анализа затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты: количество предотвращенных при вакцинации случаев инфекции и объем предотвращенных затрат увеличиваются с увеличением уровня риска. При этом с возрастом существенно возрастает количество обусловленных данными заболеваниями летальных исходов.

Объем предотвращенных прямых медицинских и общих затрат в расчете на 1 вакцинированного варьирует в пределах 0,41–2,95 тыс. руб. и 1,00–6,82 тыс. руб. соответственно. Максимальная эффективность затрат характерна для пациентов с 3 факторами риска.

Выводы: при анализе с позиции системы здравоохранения в качестве экономически высокоэффективной может рассматриваться вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 с введением через год ППВ23 60-летних пациентов с как минимум 1 фактором риска и пациентов любого возраста с как минимум 2 факторами риска.

Вакцинация 1 дозой ПКВ13 пациентов любого возраста с как минимум 1 фактором риска при анализе с позиции системы здравоохранения может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство.

Ключевые слова: пневмония, вакцинопрофилактика, взрослые, пневмококковая конъюгированная вакцина, эффективность затрат.

Введение

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) по-прежнему остается наиболее частой причиной внебольничной пневмонии, независимо от места терапии (в амбулаторных условиях, в стационаре, в ОРИТ), возраста и наличия коморбидных состояний [26, 27]. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель является причиной 25–35% всех внебольничных и 3–5% госпитальных пневмоний [6]. Вариабельность пневмококковой инфекции зависит от возраста, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями ста-

1 dose of PPV23 one year later. In addition, the analysis was performed for vaccination with 1 dose of PCV13.

The efficacy of PCV13 and PPV23 in different age groups corresponded to the results of foreign studies, taking into account the data of a Russian study of the serotypic landscape of pneumococci with community-acquired pneumonia, which required hospitalization.

The cost of treating pneumococcal infections was calculated on the basis of the mandatory medical insurance rates in St. Petersburg for 2019. The cost of vaccination for federal programs was calculated on the basis of the PCV13 price of 1199 rubles per dose, and for regional programs – 1518.63 rubles per dose. The cost of PPV23 in both cases corresponded to the weighted average price of auctions for 2019 (1639 rubles per dose).

Indirect costs were calculated on the basis of data on average wages in the Russian Federation and employment of citizens of various age groups.

Costs and life expectancy were discounted at 3.5% per year.

Results. The number of cases of infection prevented and the amount of costs averted increase with increasing risk level. Moreover, with age, the number of deaths caused by these diseases increases significantly. The volume of prevented direct medical and general costs per 1 vaccinated patient varies from 0.41-2.95 thousand rubles and 1.00-6.82 thousand rubles, respectively. Vaccination of patients with 3 risk factors is most cost-effective.

Conclusion. When analyzed from the perspective of the healthcare system, vaccination against pneumococcal infection with PCV13+PPV23 in 60-year-old patients with at least 1 risk factor and patients of any age with at least 2 risk factors can be considered as cost-effective. Vaccination with 1 dose of PCV13 of patients of any age with at least 1 risk factor in the analysis from the perspective of the healthcare system can be considered as a cost-effective intervention.

Key words: pneumonia; vaccinal prevention; adults; pneumococcal conjugated vaccine; cost-effectiveness.

статистического учета в разных странах. Наиболее тяжело внебольничная пневмония протекает у лиц пожилого возраста, а также на фоне сопутствующих заболеваний (хронические легочные, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, болезни почек и печени, онкологические и др.) [6].

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и приказом Минздрава России от 19 февраля 2019 г. № 69н, в РФ против пневмококковой инфекции по эпидемическим показаниям среди взрослых прививаются граждане, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше

60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, а также лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания). Однако в группах пациентов с другими факторами риска и коморбидностью польза вакцинации может как минимум не уступать пользе вакцинации в приведенных выше группах риска. Так, например, относительный риск заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), выявленный в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США, равен 1,98, у пациентов с сахарным диабетом — 1,74, а при хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 1,93 [1]. В то же время у пациентов с двумя факторами риска он существенно выше и составляет у пациентов с сахарным диабетом и ХОБЛ 3,36, ХСН + ХОБЛ — 4,06, диабетом и ХСН — 3,31. Наличие же у пациента 3 факторов риска (например, диабет + ХСН + ХОБЛ) увеличивает риск заболевания в 6,76 раза [1].

Необходимость пневмококковой вакцинации данных групп риска отражена в федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. В частности, рекомендована вакцинация не только больных хроническими заболеваниями легких, но также и лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность и др.), больных сахарным диабетом и ожирением, лиц с хроническими заболеваниями печени и ряду иных групп хронических больных. Помимо этого, клиническими рекомендациями предусмотрен более широкий перечень взрослых, которым рекомендуется вакцинация в связи со специальными условиями пребывания — помимо призывников, вакцинация показана лицам, работающим вахтовым методом, находящимся в местах заключения либо в социальных учреждениях закрытого типа — домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и др.

Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям проводится в России уже несколько лет, с 2014 г. С целью углубленного изучения структуры вакцинированных против пневмококковой инфекции в период с 2015 по 2018 г. было проведено соответствующее исследование, в ходе которого органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья была предоставлена информация о контингентах, численности и уровне охвата вакцинацией.

В результате было показано, что всего за период с 2015 по 2018 г. в РФ получили вакцинацию против пневмококковой инфекции 1,8 млн человек (взрослых старше 18 лет). При этом охват в целом взрослого населения составил 1,5%. Наиболее

высоким был охват в возрастной группе от 56 до 65 лет — 12,5%.

Преобладающим фактором риска среди вакцинированных было наличие хронических заболеваний — всего по этой причине было привито 1,1 млн человек, был достигнут охват в 5,1%. Ведущей патологией, послужившей причиной вакцинации, было наличие заболеваний бронхолегочной системы — за 4 года было вакцинировано 550 тыс. таких больных (50% из всех вакцинированных с хроническими заболеваниями). В результате в данной группе пациентов охват составил 15,1%. При этом данный показатель существенно варьировал среди различных регионов — от 0,2% в Рязанской, Тамбовской и ряде иных областей до 59,4% в г. Москве. Медианный показатель, тем не менее, оставался на достаточно низком уровне — 12,7%. В группах риска с другими хроническими заболеваниями уровень охвата был еще ниже — 4% среди больных с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); 3,8% — среди пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и др.), 2,8% — среди больных сахарным диабетом и ожирением. Уровень охвата в иных группах хронических больных, в том числе имеющих иммунокомпрометирующие состояния, не превысил 3%. В значительном числе регионов вакцинация данных категорий больных не проводилась.

Второй по численности группой вакцинированных против ПИ были лица, подлежащие призыву на военную службу. Всего за 4 года было привито 531,8 тыс. призывников, что составляет 92,5% из числа вакцинированных в возрастной группе 18–35 лет. Уровень охвата увеличивался ежегодно и к 2018 г. достиг 67,4% в среднем по стране. При этом в 26 регионах страны удалось достичь 95% охвата и выше, в то время как в части субъектов РФ (Карачаево-Черкесская Республика, Республика Тыва, Кировская область и др.) он оставался крайне низким, а в трех регионах вакцинация не проводилась вовсе. В результате минимальные уровни охвата были зафиксированы в Северо-Кавказском (18,8%) и Дальневосточном (35,7%) федеральных округах, максимальные — в Сибирском (90,7%) и Северо-Западном (88,9%).

Вакцинация иных групп трудоспособного населения, имеющих профессиональные факторы риска либо находящихся в особых условиях пребывания, проводилась в большинстве субъектов РФ, однако ее объемы были невелики. В целом, охват населения трудоспособного возраста составил 1,5%. Охват медицинских работников — 4,9%, лиц, работающих в образовательных организациях открытого типа, — 3,1%, работников нефтегазовой и химической промышленности —

1,3%, работников вредных для органов дыхания производств (шахтеры, пожарные, строители и т.п.) – 0,9%, лиц, работающих в сфере торговли и общественного транспорта, – 0,2%. Всего было привито 260 тысяч человек данных категорий риска. Следует учитывать то, что часть из них могли иметь и иные показания к вакцинации – хронические заболевания, относиться к возрастной группе старше 60 лет и др.

Ранее было показано, что экономическая эффективность вакцинации возрастает с увеличением риска развития пневмококковых инфекций в вакцинируемой группе [22].

Таким образом, профилактический потенциал вакцинации взрослого населения против пневмококковой инфекции в РФ раскрыт не в полной мере.

Цель исследования – оценка потенциальной эффективности затрат на вакцинацию конъюгированной пневмококковой вакциной и вакцинацию пневмококковой конъюгированной вакциной в сочетании с полисахаридной вакциной иммунокомпетентных взрослых пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции.

Материалы и методы

Анализ эффективности затрат осуществляли методом моделирования с позиции системы здравоохранения и с учетом социальной перспективы. Анализ проводили для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска. Временной горизонт исследования – 15 лет.

В соответствии с российскими рекомендациями, анализ проводили для вакцинации 1 дозой ПКВ13 с ревакцинацией 1 дозой ППВ23 через 1 год. Кроме того, проводили анализ эффективности затрат на вакцинацию только 1 дозой ПКВ13.

Заболеемость пневмококковыми инфекциями и летальность в каждой из групп рассчитывалась с учетом данных федеральной статистики [5] и соотношения заболеемости в различных возрастных группах с разным уровнем риска, выявленного в зарубежных исследованиях [1–2]. При этом учитывали, что доля пневмококковой пневмонии у взрослых в РФ составляет 76% от общего количества случаев заболеевания внебольничной пневмонией [6].

Расчетная заболеемость пневмококковой внебольничной пневмонией в РФ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Расчетные данные заболеемости внебольничной пневмококковой пневмонией у взрослых граждан по группам риска (в расчете на 100 тыс. чел.)

Возраст, лет	1 ФР	2 ФР	3 ФР
20 – 40	222,4	423,5	799,7
60	391,4	745,4	1407,5

Здесь и далее ФР – фактор риска.

Летальность при пневмококковых инфекциях в базовом варианте рассчитывалась на основе данных официальной статистики по РФ [5]. При этом учитывали различия в летальности в различных возрастных группах у пациентов с разным уровнем риска, выявленные в зарубежных эпидемиологических исследованиях [3–4]. Предполагали, что госпитализируются 80% пациентов с внебольничной пневмонией. Расчетная летальность при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии представлена в таблице 2.

Таблица 2

Расчетная летальность при внебольничной пневмонии, %

Возраст, лет	1 ФР	2 ФР	3 ФР
20	0,3	0,5	0,7
40	1,0	1,6	2,4
60	2,7	4,2	6,5

При моделировании предполагали, что заболеемость инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) у взрослых в РФ – 10% от заболеемости внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии [1].

Летальность при ИПИ составляла при моделировании 17,4%.

Эффективность ПКВ13 и ППВ23 в разных возрастных группах с различающимся уровнем риска соответствовала результатам зарубежных исследований с допущениями по результатам экспертной оценки (табл. 3, 4) [7].

Таблица 3

Эффективность ПКВ13 и ППВ23 у пациентов различного возраста в отношении ИПИ, обусловленных вакцинными серотипами пневмококка (первый год после вакцинации, %) [7, с допущениями по результатам экспертной оценки]

Вакцина	Возраст 20–40 лет	Возраст 60 лет
ПКВ13	67,5	61,2
ППВ23	70,3	62,7

Таблица 4

Эффективность ПКВ13 и ППВ23 у пациентов различного возраста в отношении внебольничной пневмонии, обусловленной вакцинными серотипами пневмококка (первый год после вакцинации, %) [7, с допущениями по результатам экспертной оценки]

Вакцина	Возраст 20–40 лет	Возраст 60 лет
ПКВ13	56,0	49,8
ППВ23	36,5	26,9

В соответствии с данными российского эпидемиологического исследования охват серотипов пневмококков ПКВ13 при внебольничной пневмонии у взрослых, потребовавшей госпитализации, был принят равным 86,1% [8]. Увеличение охвата при ревакцинации ППВ23 было принято 3,4% (серотип 10А) [8].

В связи с отсутствием соответствующих российских эпидемиологических данных в базовом варианте предполагали такой же охват серотипов при ИПИ и внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации.

В базовом варианте предполагали, что длительность эпидемиологического и клинического эффекта ПКВ13 — 15 лет, причем первые 5 лет эффективность не меняется, затем в течение 5 лет она снижается на 5% в год, после чего эффект снижается в течение 5 лет на 10% в год [9]. Длительность эффекта ППВ23 была принята равной при моделировании 10 годам, причем предполагалось линейное снижение эффекта на протяжении этого периода [7].

Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на январь — апрель 2019 г.

Затраты на вакцинацию в рамках федеральных программ рассчитывались на основе цены ПКВ13, равной 1199 руб. за дозу. Поскольку ППВ23 в настоящее время не входит в перечень ЖНВЛП, а вследствие этого цена на нее не регулируется го-

сударством, затраты на ППВ23 при реализации федеральных программ соответствовали средневзвешенной цене аукционов по закупке ППВ23 за 2019 г. (1639 руб.). Затраты на вакцинацию в рамках региональных программ рассчитывались на основе средневзвешенной цены аукционов по закупке ПКВ13 и ППВ23 за 2019 г. (1518,63 и 1639 руб. соответственно).

Расчет не прямых затрат, обусловленных временной нетрудоспособностью, осуществлялся на основе данных по средней заработной плате в РФ в феврале 2019 г. (43052 руб./мес.) и занятости граждан различных возрастных групп (www.gks.ru).

Качество жизни пациентов различного возраста с разным уровнем риска и в различных клинических состояниях соответствовало при расчете результатам зарубежных исследований [7].

При проведении анализа эффективности затрат затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности затрат в рамках федеральных программ

Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23

Количество предотвращенных ИПИ и случаев заболевания внебольничной пневмонией (ВБП) при вакцинации для граждан различного возраста и разного уровня риска пневмококковых инфекций в расчете на 100 тыс. вакцинированных граждан представлено в таблице 5.

Таблица 5

Количество предотвращенных случаев ИПИ/ВБП на 100 тыс. вакцинированных ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23

Параметры	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Возраст пациента — 20 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	32	64	132
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	161	305	575
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	571	1100	2000
Возраст пациента — 40 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	40	88	207
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	155	293	557
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	591	1088	2075
Возраст пациента — 60 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	95	238	617
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	241	460	862
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	883	1699	3243

Из таблицы 5 видно, что на количество предотвращенных случаев пневмококковой инфекции наличие факторов риска оказывает гораздо большее влияние, чем возраст пациентов. При этом с возрастом существенно возрастает количество обусловленных данными заболеваниями летальных исходов.

Прогнозируемый объем предотвращенных затрат представлен в таблице 6.

Очевидно, что с увеличением уровня риска увеличивается и объем предотвращенных затрат. Однако с изменением возраста существенно меняется соотношение прямых медицинских и непрямых затрат. Так, при наличии 3 факторов риска у 20-летних пациентов доля предотвращенных прямых медицинских затрат составляет лишь 25,2% от общего объема, у 40-летних пациентов – 26,7%, а у 60-летних пациентов достигает 72,7%.

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 7, из которой видно, что при наличии 3 факторов риска вакцинация обеспечивает снижение затрат при анализе с позиции общества в целом, независимо от возраста пациентов.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное, если за-

траты на 1 дополнительный год качественной жизни (QALY) не превышают величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения.

При анализе с позиции системы здравоохранения эффективность дополнительных затрат в расчете на 1 QALY варьирует в пределах, не превышающих ВВП на душу населения (708 тыс. руб.), у 20- и 40-летних пациентов с как минимум 2 факторами риска, а у 60-летних пациентов – с как минимум 1 фактором риска.

При анализе с позиции общества в целом вакцинация доминирует при наличии как минимум 2 факторов риска у пациентов в возрасте 20 и 40 лет, а у 60-летних пациентов эффективность дополнительных затрат в расчете на 1 QALY варьирует в пределах, не превышающих ВВП на душу населения, при наличии 1 или 2 факторов риска, а при наличии 3 факторов риска является доминирующей стратегией.

Вакцинация 1 дозой ПКВ13

Количество предотвращенных ИПИ и случаев заболевания внебольничной пневмонией при вакцинации для граждан различного возраста и разного уровня риска пневмококковых инфекций в расчете на 100 тыс. вакцинированных граждан представлено в таблице 8.

Таблица 6

Прогнозируемый объем предотвращенных затрат на терапию пневмококковых инфекций вследствие вакцинации ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23, тыс. руб./вакцинированного пациента (дисконтирование – 3,5% в год)

Параметры	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Возраст пациента – 20 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,420	0,798	1,505
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	1,066	2,106	4,255
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,486	2,904	5,760
Возраст пациента – 40 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,508	0,966	1,821
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	0,972	2,175	5,000
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,480	3,141	6,821
Возраст пациента – 60 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,800	1,519	2,950
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	0,254	0,525	1,105
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,054	2,044	4,055

Таблица 7

**Эффективность затрат на вакцинацию граждан ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23
(федеральные программы)**

Параметры	Возраст пациентов								
	20 лет			40 лет			60 лет		
	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Затраты/ эффективность, тыс. руб./QALY (социальная перспектива)	731,2	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	624,5	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	414,1	75,8	Вакцинация доминирует
Затраты/ эффективность, тыс. руб./ QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	1358,2	567,9	72,9	1110,5	410,0	96,6	470,5	124,7	Вакцинация доминирует
Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковых инфекций, тыс. руб. (социальная перспектива)	3884,4	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	3122,5	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	1787,4	308,8	Вакцинация доминирует

Таблица 8

Количество предотвращенных случаев ИПИ/ВБП, на 100 тыс. вакцинированных ПКВ13

Параметры	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Возраст пациента – 20 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	31	62	127
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	155	298	552
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	570	1097	1938
Возраст пациента – 40 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	37	86	202
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	144	287	540
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	545	1059	2038
Возраст пациента – 60 лет			
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	93	232	602
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	236	488	833
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	867	1656	3174

Из таблицы 8 видно, что количество предотвращенных случаев пневмококковой инфекции при вакцинации 1 дозой ПКВ13 несколько ниже, чем при режиме с ревакцинацией ППВ23.

Прогнозируемый объем предотвращенных затрат представлен в таблице 9.

Очевидно, что и объем предотвращенных затрат несколько снижается при отсутствии ревакцинации ППВ23.

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 10.

Таблица 9

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

Параметры	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Возраст пациента – 20 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,410	0,781	1,471
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	1,036	2,046	4,136
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,446	2,827	5,607
Возраст пациента – 40 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,495	0,941	1,775
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	0,950	2,115	4,893
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,445	3,056	6,668
Возраст пациента – 60 лет			
Объем предотвращенных прямых медицинских затрат, тыс. руб.	0,779	1,475	2,776
Объем предотвращенных непрямых затрат, тыс. руб.	0,224	0,462	0,970
Общий объем предотвращенных затрат, тыс. руб.	1,003	1,937	3,746

Таблица 10

Эффективность затрат на вакцинацию граждан 1 дозой ПКВ13 (федеральные программы)

Параметры	Возраст пациентов									
	20 лет			40 лет			60 лет			
	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (социальная перспектива)	Вакцинация доминирует	49,0	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует					
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	493,1	126,7	Вакцинация доминирует	370,5	62,9	Вакцинация доминирует				
Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковых инфекций, тыс. руб. (социальная перспектива)	Вакцинация доминирует	210,8	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует					

Очевидно, что снижение затрат на вакцинацию при отказе от ревакцинации ППВ23 влечет за собой повышение экономической эффективности вакцинации, несмотря на некоторое уменьшение клинических преимуществ вмешательства. При анализе с позиции системы здравоохранения эффективность дополнительных затрат на вакцинацию не превышает ВВП на душу насе-

ления у пациентов любого возраста при наличии как минимум 1 фактора риска, а при анализе с позиции общества в целом при наличии как минимум 1 фактора риска у пациентов в возрасте 20 и 40 лет и как минимум 2 факторов риска у 60-летних пациентов вакцинация является доминирующей стратегией, т.е. обеспечивает снижение бюджетных затрат.

Оценка эффективности затрат в рамках региональных программ

Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 11, из которой видно, что при наличии 3 факторов риска вакцинация обеспечивает снижение затрат при анализе с позиции общества в целом, независимо от возраста пациентов.

При анализе с позиции системы здравоохранения эффективность дополнительных затрат в расчете на 1 QALY варьирует в пределах, не превышающих ВВП на душу населения (708 тыс. руб.), у 20- и 40-летних пациентов — с как минимум 2 факторами риска, а у 60-летних пациентов — с как минимум 1 фактором риска.

При анализе с позиции общества в целом вакцинация доминирует при наличии как минимум 2 факторов риска у пациентов в возрасте 20 и 40 лет, а у 60-летних пациентов эффективность дополнительных затрат в расчете на 1 QALY варьирует в пределах, не превышающих ВВП на душу населения, при наличии 1 или 2 факторов риска, а при наличии 3 факторов риска является доминирующей стратегией.

Вакцинация 1 дозой ПКВ13

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 12.

Таблица 11

Эффективность затрат на вакцинацию граждан ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 (региональные программы)

Параметры	Возраст пациентов								
	20 лет			40 лет			60 лет		
	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (социальная перспектива)	919,2	42,5	Вакцинация доминирует	784,3	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	492,1	108,7	Вакцинация доминирует
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	1546,3	661,9	91,9	1270,3	484,3	130,6	548,4	157,7	4,2
Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковых инфекций, тыс. руб. (социальная перспектива)	4883,2	226,0	Вакцинация доминирует	3921,6	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	2123,8	443,1	Вакцинация доминирует

Таблица 12

Эффективность затрат на вакцинацию граждан 1 дозой ПКВ13 (региональные программы)

Параметры	Возраст пациентов								
	20 лет			40 лет			60 лет		
	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (социальная перспектива)	45,4	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	38,8	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	128,9	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	692,9	223,5	7,2	538,8	140,9	Вакцинация доминирует	184,9	4,6	Вакцинация доминирует
Затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковых инфекций, тыс. руб. (социальная перспектива)	234,3	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	199,0	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	554,4	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует

Очевидно, что, как и при реализации федеральных программ, снижение затрат на вакцинацию при отказе от ревакцинации ППВ23 влечет за собой повышение экономической эффективности вакцинации. При анализе с позиции системы здравоохранения эффективность дополнительных затрат на вакцинацию не превышает ВВП на душу населения у пациентов любого возраста при наличии как минимум 1 фактора риска, а при анализе с позиции общества в целом при наличии как минимум 2 факторов риска у пациентов любого возраста вакцинация является доминирующей стратегией, т.е. обеспечивает снижение бюджетных затрат.

Необходимо учитывать, что эффект вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции намного шире и не ограничивается только снижением частоты развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, осложненных летальными исходами [17–19, 22–25]. Клинико-иммунологические исследования по оценке эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием различных (всего 4) схем иммунизации у ограниченного контингента больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) подтверждают преимущества последовательного введения ПКВ13 и ППВ23 как в короткие, так и отдаленные (4 года) сроки наблюдения [10–14, 21]. Через 1 год после вакцинации во всех группах пациентов с ХОБЛ, кроме группы вакцинированных только ППВ23, выявлено снижение колонизации дыхательных путей *S. pneumoniae*, при этом у пациентов, привитых по схеме ПКВ13/ППВ23, пневмококк не высевался, хотя через 4 года значимых различий в частоте высева пневмококка выявлено не было. У пациентов с БА дыхательные пути колонизированы пневмококком в меньшей степени, чем у больных ХОБЛ. Через 1 и 4 года пневмококк высевался только у привитых ППВ23. Кроме того, введение вакцин по схеме ПКВ13/ППВ23 вызывает наиболее активное образование специфических поствакцинальных антител у больных ХОБЛ. При других схемах иммунизации уровень антител и число серотипов, в отношении которых они определялись, существенно ниже. Длительность достигнутого клинического эффекта различалась в зависимости от схемы иммунизации. У 52% пациентов с ХОБЛ в течение 4-го года после вакцинации по схеме ПКВ13/ППВ23 не наблюдалось обострений заболевания, и они не получали антибактериальной химиотерапии. При других схемах вакцинации процент пациентов без обострений колебался в пределах 6,2–31,3% ($p>0,05$). В группе пациентов с БА у 48,1% ($p<0,01$) из них в течение 4-го года после вакцинации по схеме ПКВ13/ППВ23 не отмечено обострений основного заболевания, а в группе ПКВ13 у 81,8% ($p<0,05$) не от-

мечалось госпитализаций. Показано улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по показателям САТ-теста (без учета степени тяжести) у пациентов с ХОБЛ через 1 год во всех исследуемых группах, тогда как через 4 года улучшение отмечено только в группе привитых последовательно пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами. У больных БА через 1 и 4 года после вакцинации против пневмококковой инфекции во всех анализируемых группах показано значимое улучшение уровня контроля заболевания, оцененное с помощью вопросника АСQ-5 (без учета степени тяжести).

Как было указано выше, при отсутствии финансовых средств для обеспечения федеральных и региональных программ по профилактике пневмококковой инфекции с использованием вакцинации ПКВ13 и ревакцинацией ППВ23 может рассматриваться иммунизация с применением только ПКВ13 как экономически высокоэффективное вмешательство. Анализ обобщенных данных (оцененных по балльной системе) о преимуществах применения разных схем вакцинации у больных с ХОБЛ при краткосрочном (1 год) и долгосрочном (4 года) наблюдении выявленных эффектов вакцинации показал, что наибольшими преимуществами у пациентов с ХОБЛ через 1 и 4 года обладает схема вакцинации ПКВ13/ППВ23 (4 и 5 баллов соответственно). Другая ситуация отмечается при вакцинации пациентов с БА. Если через 1 год наилучший эффект отмечается при применении моновакцины ПКВ13 (4 балла), то через 4 года так же, как и при ХОБЛ, схема ПКВ13/ППВ23 обладала преимуществом (4 балла). При этом необходимо отметить, что введение ПКВ13 может сопровождаться транзиторной активацией системы врожденного иммунитета с экспрессией иммунологической памяти, что определяет возможность получения напряженного адаптивного иммунитета при последующем введении даже Т-независимых антигенов [15,16]. Следовательно, современные конъюгированные пневмококковые вакцины имеют ряд доказанных преимуществ при сравнении с полисахаридными вакцинами, и применение их только в монорежиме также не только оказывает клиническо-эпидемиологический эффект, но и является экономически высокоэффективным вмешательством.

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений, основным из которых является использование при моделировании ряда зарубежных эпидемиологических данных в связи с отсутствием соответствующих российских исследований. Используются также зарубежные данные по эффективности пневмококковых вакцин у взрослых и длительности сохранения эффекта. Кроме того, российское эпидемиологическое ис-

следование, касающееся оценки серотипового пейзажа у взрослых при внебольничной пневмонии [8], использованное при построении модели, отражало структуру распределения серотипов пневмококка у пациентов с внебольничной пневмонией, потребовавшей госпитализации, но при моделировании результаты данного исследования были экстраполированы на случаи внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации.

Выводы

1. При анализе с позиции системы здравоохранения в качестве экономически высокоэффективной может рассматриваться вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 60-летних пациентов с как минимум 1 фактором риска и пациентов любого возраста с как минимум 2 факторами риска.

2. Вакцинация 1 дозой ПКВ13 пациентов любого возраста с как минимум 1 фактором риска при анализе с позиции системы здравоохранения может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство.

Конфликт интересов

Публикация подготовлена с использованием материалов научно-исследовательской работы, выполненной при финансовой поддержке компании «Пфайзер». Авторы не получали финансовую поддержку от компании «Пфайзер», связанную с подготовкой данной статьи. Статья отражает позицию авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Литература

1. Shea K. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions Pneumococcal Disease in Adults [Text] / K. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, et al. // OFID. 2014.- P. 1-9.
2. Kuchenbecker U., Chase D., Reichert A., Schiffner-Rohe J., Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany // PLoS ONE 2018; 13(5): e0197905.
3. Morton, J. B. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections [Text] / J. B. Morton., H. J. Morrill, K. L. LaPlante, A. R. Caffrey // Vaccine. 2017. V.35.- №13.-P. 1692-1697.
4. Ewig S. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality [Text] / S. Ewig, N. Birkner, R. Strauss, R. Schaefer, et al. // Thorax. 2009.- V. 64.- P. 1062–1069.
5. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии.- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях.- Форма 2.
6. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин, Н.И. Брико, С.Н. Авдеев и др. // Пульмонология. 2019. – Т. 29, №1. – С. 19–34.
7. Chen J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States [Text] / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, et al. // Adv Ther. 2014.- V. 31.- P. 392–409.
8. Лобзин, Ю.В. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 36–42.
9. Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. // Eur. Respir. J.- 2015.- 46.- P. 1407–1416.
10. Протасов, А.Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, М.П. Костинов, А.В. Жестков // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 62–69.
11. Протасов, А.Д. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов [и др.] // Терапевтический архив. 2017. – Т. 12, № 2. – С. 165–174.
12. Протасов, А.Д. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцин у больных бронхиальной астмой / А.Д. Протасов [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 193–199.
13. Protasov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. [Text] / A. Protasov, M. Kostinov, A. Zhestkov // Paper presented at: 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases; June 26th – 30th, 2016; Glasgow, UK.
14. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / год ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. – 1-е изд. – М.: АТМО, 2016. – 128 с.
15. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : Патент на изобретение № 2544168. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. – 2015. – 6 с.
16. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : Патент на изобретение № 2600838. Протасов А.Д., Костинов М.П. 2016. – 8 с.
17. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией : руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. – М.: Арт студия «Созвездие», 2013. – 112 с.
18. Баранов, А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200–211.
19. Костинов, М.П. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России / М.П. Костинов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 107–114.
20. Игнатова, Г.Л. Индивидуальная защита и популяционный эффект – две стороны одной медали / Г.Л. Игнатова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 102–109.
21. Игнатова, Г.Л. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // Пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 473–480.
22. Рудакова, А.В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в российской федерации: социальные

и фармакоэкономические аспекты / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 3. — С. 11–22.

23. Костинов, М.П. Новые представления о терапевтическом действии комбинации вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.П. Костинов [и др.] // Терапевтический архив. — Т. 87, № 3. — С. 17–22.

24. Протасов, А.Д. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких / А.Д. Протасов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2012. — Т.5, № 2. — С. 22–24.

25. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций : учебно-методическое пособие / под ред. Н.И. Брико. — М., 2013. — 278 с.

26. Cilloniz C. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia [Text] / C. Cilloniz, S. Ewig, A. Gabar-us, et al. // *Respirology*. 2017.- V. 22.- P. 778–785.

27. Cillóniz C. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia [Text] / C. Cillóniz, E. Polverino, S. Ewig, et al. // *Chest*. 2013.- V. 144.- P. 999–1007.

References

1. Shea K. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions Pneumococcal Disease in Adults [Text] / K. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, et al. // *OFID*. 2014.- P. 1-9.

2. Kuchenbecker U., Chase D., Reichert A., Schiffner-Rohe J., Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany // *PLoS ONE* 2018; 13(5): e0197905.

3. Morton, J. B. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections [Text] / J. B. Morton., H. J. Morrill, K. L. LaPlante, A. R. Caffrey // *Vaccine*. 2017. V.35.- №13.-P. 1692-1697.

4. Ewig S. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality [Text] / S. Ewig, N. Birkner, R. Strauss, R. Schaefer, et al. // *Thorax*. 2009.- V. 64.- P. 1062–1069.

5. Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii.- Svedeniya ob infekcionnyh i para-zitarnyh zabolevaniyah.- Forma 2.

6. CHuchalin A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vakcinoprofilaktike pnevmokokkovej infekcii u vzroslyh [Tekst] / A.G. CHuchalin, N.I. Briko, S.N. Av-deev i dr. // *Pul'monologiya*. 2019.- T. 29.- №1.- S. 19-34.

7. Chen J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States [Text] / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, et al. // *Adv Ther*. 2014.- V. 31.- P. 392–409.

8. Lobzin YU.V. Serotypy Streptococcus pneumoniae, vzyvayushchih vedushchie nozologicheskie formy pnevmokokkovykh infekcij [Tekst] / YU.V. Lobzin, S.V. Sidorenko, S.M. Harit i dr. // *Zhurnal infektologii*. 2013.- T. 5.- №4.- S. 36-42.

9. Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. // *Eur. Respir. J.*- 2015.- 46.- P. 1407–1416.

10. Protasov A.D. Vybor optimal'noj taktiki vakcinacii protiv pnevmokokkovej infekcii s immunologicheskimi i klinicheskimi pozicijami u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst] / A.D. Protasov, M.P. Kostinov, A.V. ZHestkov // *Tерапевтический архив*. 2016.- T. 88.- № 5.- S. 62–69.

11. Protasov A.D. Analiz otдалennyh rezul'tatov effektivnosti i formirovaniya adaptivnogo immuniteta pri primenenii raznyh preparatov i skhem vakcinacii protiv pnevmokokkovej infekcii u bol'nyh s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst] / A.D. Protasov, A.V. ZHestkov, M.P. Kostinov i dr. // *Tерапевтический архив*. 2017.- T. 12.- № 2.- S. 165–174.

12. Protasov A.D. Otdalennye rezul'taty klinicheskoy effektivnosti raznyh skhem vakcinacii protiv pnevmokokkovej infekcii i vozmozhnyj mekhanizam dejstviya vakcin u bol'nyh bronhial'noj astmoy [Tekst] / A.D. Protasov, A.V. ZHestkov, M.P. Kostinov i dr. // *Pul'monologiya*. 2018. T. 28.- № 2.- S. 193–199.

13. Protasov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. [Text] / A. Protasov, M. Kostinov, A. Zhestkov // Paper presented at: 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases; June 26th – 30th, 2016; Glas-gow, UK.

14. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine [Tekst] / Pod red. M.P. Kostinova, A.G. CHuchalina. 1-e izd. M.: ATMO.2016. -128 s.

15. Sposob formirovaniya immunologicheskoy pamyati k antigenam Streptococcus pneumoniae u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst]: Patent na izobretenie № 2544168. Protasov A.D., ZHestkov A.V., Kostinov M.P. i dr. 2015.- 6 s.

16. Sposob aktivacii faktorov protivovirusnoj zashchity u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst]: Patent na izobretenie № 2600838. Protasov A.D., Kostinov M.P. 2016.- 8 s.

17. Vakcinaciya vzroslyh s bronholegochnoj patologiej: Rukovodstvo dlya vrachej [Tekst] / Pod red. M.P. Kostinova. M.: Art studiya «Sozvezdie». 2013.-112 s.

18. Baranov A.A. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovej infekcii u detej [Tekst] / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, N.I. Briko i dr. // *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018.- T.15.- № 3.- S. 200–211.

19. Kostinov M.P. Ozhidaemye epidemiologicheskij i klinicheskij efekty vakcinacii protiv pnevmokokkovej infekcii v Rossii [Tekst] / M.P. Kostinov, T.N. Elagina, N.N. Filatov, A.M. Kostinova // *Infekcionnye bolezni*. 2018.- T. 7.- № 2.- S. 107–114.

20. Ignatova G.L. Individual'naya zashchita i populjacionnyj effekt — dva storony od-noj medal'i [Tekst] / G.L. Ignatova, V.N. Antonov, M.P. Kostinov, M.P. Protasov // *Medicinskij sovet*. 2018.- № 15.- S. 102–109.

21. Ignatova G.L. Vliyanie vakcinoprofilaktiki na kachestvo zhizni i prognosticheskie indeksy u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst] / G.L. Ignatova, V.N. Antonov // *Pul'monologiya*. 2016.- № 4.- S. 473–480.

22. Rudakova A.V. Vakcinaciya vzroslyh protiv pnevmokokkovej infekcii v rossijskoj federacii: social'nye i farmakoeconomicheskie aspekty [Tekst] / A.V. Rudakova, N.I. Briko, YU.V. Lobzin i dr. // *Zhurnal infektologii*. 2018.- T. 10.- № 3.- S. 11–22.

23. Kostinov M.P. Novye predstavleniya o terapevticheskom dejstvii kombinacii vak-cin protiv pnevmokokkovej, gemofil'noj tipa b infekcii i grippa u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Tekst] / M.P. Kostinov, A.V. ZHestkov, A.D. Protasov i dr. // *Tерапевтический архив*. 2015. — Т.87. — № 3. — С. 17-22.

24. Protasov A.D. Vliyanie kompleksnoj vakcinacii protiv pnevmokokkovej, gemo-fil'noj tipa V infekcii i grippa na klinicheskoe techenie hronicheskoy obstruk-tivnoj bolezn'i legkih [Tekst] / A.D. Protasov, A.A. Ryzhov, A.V. ZHestkov, M.P. Kostinov // *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2012. — Т.5. — № 2. — С. 22–24.

25. Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infekcij. Uchebno-metodicheskoe posobie [Tekst] / Pod red. N. I. Briko - M.-2013.- 278 s.

26. Cilloniz C. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia [Text] / C. Cilloniz, S. Ewig,

A. Gabarrus, et al. // *Respirology*. 2017.- V. 22.- P. 778 – 785.

27. Cillóniz C. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia [Text] / C. Cillóniz, E. Polverino, S. Ewig, et al. // *Chest*. 2013.- V. 144.- P. 999 – 1007.

Авторский коллектив:

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

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

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

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

Драпкина Оксана Михайловна – директор Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, главный внештатный специалист терапевт МЗ РФ, член-корреспондент РАН; тел.: +7-910-454-11-32, e-mail: drapkina@bk.ru

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

Дроздова Любовь Юрьевна – руководитель лаборатории поликлинической терапии Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, к.м.н., главный внештатный специалист по медицинской профилактике МЗ РФ; тел./факс.: +7-916-613-74-16, e-mail: LDrozdova@gnicpm.ru

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

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

Коршунов Владимир Андреевич – доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; тел.: 8(499)248-30-00, e-mail: kvan2009@mail.ru

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Н.В. Саперкин¹, О.В. Ковалишена¹, Д.В. Квашнина¹, Э. Раузендал², Р. Схолтен³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Университет Утрехта, Утрехт, Нидерланды

³ Университет Утрехта, Кохране Нидерланды, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

Efficiency of phage therapy in humans: systematic review

N.V. Saperkin¹, O.V. Kovalishena¹, D.V. Kvashnina¹, E. Ruizendaal², R. Scholten³

¹ Privolzhskiy Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

² Utrecht University, Utrecht, Netherlands

³ Utrecht University, Cochrane Netherlands, University Medical Center, Utrecht, Netherlands

Резюме

Цель: оценка использования бактериофагов, применяемых для профилактики или лечения бактериальных инфекций у людей.

Метод: поиск информации проведен в англо- и русскоязычных базах данных в 2018 г. Критерии отбора оригинальных статей: рандомизированные контролируемые испытания; описан как минимум один исход, значимый для пациента; взрослые и дети, обоюбого пола, с диагнозом бактериальной инфекции или лица с риском заражения. Три автора независимо друг от друга отбирали исследования, извлекали данные и оценивали риск систематической ошибки. Для мета-анализа использована модель случайных эффектов. **Исходы:** выздоровление; клиническое улучшение; изменение числа обострений; рецидив инфекции; качество жизни; элиминация или уменьшение нагрузки патогена в анатомическом локусе.

Результаты: после критической оценки литературы мы включили 13 публикаций: исследования лечения ($n = 9$) и исследования профилактики ($n = 4$). Из них 5 исследований были проведены в России и бывшем СССР, 3 – в США, 2 – в Западной Европе, 2 – в Азии. 8 исследований было с участием взрослых пациентов. 5 работ касались инфекций кожи и мягких тканей, 6 – кишечных инфекций, 1 – инфекции дыхательных путей, 1 – болезни уха. Включенные исследования были опубликованы в 1965–2018 гг. По всем видам систематической ошибки 35–90% РКИ имели низкий риск. Мета-анализ был возможен только для побочных явлений, связанных с фагами, и для заживления ран: 0,74 (95% ДИ 0,68–1,2) и 0,91 (95% ДИ 0,68–1,2) соответственно.

Выводы: с учетом сформировавшейся доказательной базы, благоприятный эффект фаготерапии не вызывает сомнений. Однако наше исследование позволяет сделать лишь предварительные выводы. Широкое признание бактериофагов мировой наукой для лечения и профилактики требует проведения РКИ должного методологического качества и мощности.

Ключевые слова: бактериофаг, лечение, терапия, профилактика, бактериальная инфекция, систематический обзор, мета-анализ, смещение, раны, побочное действие.

Abstract

Successful implementation of lytic virulent bacteriophages in clinical practice requires convincing evidence of its safety and efficacy.

Design: We searched in CENTRAL, MEDLINE, Embase, and Russian-language literature databases in May 2018. Original articles must fulfill the following eligibility criteria: randomized controlled trials investigating the effects of phage therapy in people with bacterial infections; at least one patient outcome was reported. Three review authors independently selected studies, extracted data, and assessed risk of bias. We used random-effects models for meta-analysis.

Participants: adults and children of both sexes with bacterial infection, including multi-drug resistant variants, or individuals at risk of infection.

Outcomes: recovery or resolution of infection; clinical improvement; change in number of exacerbations; recurrence of infection; quality of life; elimination or load reduction of a pathogen in an anatomical compartment.

Results: We included 13 trials (issued in 1965–2018) including 9 treatment studies and 4 prevention studies. Overall, eight randomized trials involved adults. Five studies addressed skin and soft tissues infections, six studies concerned intestinal infections, one study addressed respiratory tract infection and one study – ear infection. Across bias domains, 35–90% of trials scored low risk of bias. Meta-analysis for adverse events attributable to phages and for wound healing provided us with pooled relative risks of 0.74 (95% CI 0.68;1.2) and 0.91 (95% CI 0.68;1.2) respectively.

Conclusions: Beneficial effect of bacteriophages can be demonstrated and not refuted. However, our study led to tentative conclusions. The conduct of well-designed and sufficiently powered trials would facilitate registration and wide accepting of bacteriophage treatment.

Key words: bacteriophage, therapy, prophylaxis, bacterial infection, systematic review, meta-analysis, bias, wound, adverse event.

Введение

В последние годы значительное внимание уделяется распространению резистентности бактерий к антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам. Ограниченный выбор эффективных противомикробных препаратов, а также снижение темпов разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов борьбы с микроорганизмами знаменуют собой начало «постантибиотиковой эры». Эти факты вызывают бурную дискуссию и ставят большое количество крайне актуальных и неотложных вопросов, касающихся медицинских и эпидемиологических рисков [1–3]. ВОЗ определяет бактериофаги как «новый терапевтический подход» в качестве альтернативы в борьбе с возбудителями бактериальных инфекций. Особенности механизма действия фагов в организме человека широко описаны в научной литературе [2–6]. В медицинской практике некоторых стран много десятилетий активно используются как моно-, так и поливалентные коммерческие и адаптированные препараты фагов.

Начиная с 1950–1960-х гг., интерес к использованию бактериофагов в западной медицине заметно уменьшился в результате выдающихся успехов лечения антибиотиками. Тем не менее, научные работы в этой области не прекращались в СССР (особенно в России и Грузии), Польше и Румынии [7, 8]. В течение последнего десятилетия клинико-эпидемиологический потенциал бактериофагов вновь привлёк к себе внимание в научных кругах. Более того, в настоящее время этот подход широко освещается в средствах массовой информации, привлекая внимание специалистов в разных областях не только на локальном, но и на национальном уровне [2, 3, 7]. Многочисленные повествовательные обзоры литературы по исследованию бактериофагов иллюстрируют возможности практического применения фагов в сельском хозяйстве, медицине и ветеринарии, а также пищевой промышленности и сфере безопасности пищевых продуктов [2, 5, 8]. В XXI в., вероятно, одной из первых попыток критически применить этот способ терапии в Европе были российские рекомендации по рациональному использованию бактериофагов в клинической и противозидемической практике [9]. Недавний отчет института RIVM (нидер. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Нидерланды) представляет собой еще один примечательный пример. В этих документах обсуждаются принципы и возможные препятствия на пути применения бактериофагов [1, 10].

Проявление активного интереса мировой научной и медицинской общественности к бактериофагам, несомненно, требует критической и беспристрастной оценки, основанной на принци-

пах доказательной медицины. В настоящее время накоплено много эмпирических знаний в разных странах. Тем не менее, очевидна нехватка хорошо спланированных, с достаточной статистической мощностью, клинических контролируемых исследований терапевтической и профилактической эффективности фагов. Среди публикаций на данную тему, как правило, встречаются описания клинических случаев, неконтролируемые или наблюдательные исследования, к сожалению, не имеющие высокого уровня доказательности в вопросах лечения и профилактики [1, 11]. Перечисленные обстоятельства могут стать серьезными препятствиями для тщательной оценки эффективности фагов и полноценного внедрения бактериофаготерапии за пределами стран Восточной Европы, несмотря на очевидные преимущества этого способа борьбы с микроорганизмами в «постантибиотиковую» эру. В данной статье мы пытаемся преодолеть эти препятствия путем систематического обзора оригинальных исследований, посвященных фаготерапии.

Цели и задачи

Систематический обзор направлен на оценку эффективности бактериофагов для профилактики или лечения бактериальных инфекций у людей. Для отбора публикаций оригинальных исследований, а также анализа содержащейся в них информации были использованы строгие научные методы. Такой подход к синтезу результатов научных исследований обеспечивает применение предварительно заданных критериев включения и сводит к минимуму риск смещения (систематической ошибки) при формулировании выводов. Необходимо отметить, что такой подход к проведению исследования заранее документируется посредством протокола систематического обзора. В нашем случае протокол был зарегистрирован в международном реестре PROSPERO под номером CRD42018100813.

Материалы и методы

Для проведения систематического обзора мы рассматривали исследования, удовлетворявшие следующим критериям:

1. Типы исследований. Наиболее объективные и надежные оценки эффективности фаготерапии могут быть получены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и квази-РКИ. Тем не менее, было предположено, что нерандомизированные сравнительные исследования (ретроспективные и проспективные) станут возможным дополнительным источником информации.

2. Типы участников. В систематический обзор включены различные контингенты: взрослые, дети, обоих полов, с диагнозом бактериальной ин-

фекции (включая вызванную микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью), а также лица с повышенным риском заражения бактериальной инфекцией (например, профессиональные, социальные и другие группы риска).

3. Типы вмешательств. В исследовании сравнивались следующие вмешательства: 1) препарат фагов (любого производителя, в любой дозе и с любой длительностью курса) с лечением антибиотиками, стандартным лечением, плацебо или отсутствием терапии; 2) бактериофаги в сочетании со стандартной терапией (включая антибиотики, обычный уход) в сравнении со стандартной терапией.

4. Типы исходов. Нами были тщательно отображены преимущественно истинные (клинически значимые) исходы: выздоровление или разрешение инфекционно-воспалительного процесса; клиническое улучшение, измеряемое продолжительностью симптоматики, её количественными параметрами с помощью шкал и т.д.; изменение числа обострений. Это позволяло продемонстрировать возможные преимущества и риски фаготерапии. Выбор исходов был основан на видовом составе микроорганизмов, а также анатомических локациях инфекционного процесса. Вторичные исходы были определены с учетом клинических и микробиологических параметров и подразумевали: рецидив инфекции применительно к хронической патологии; качество жизни, измеренное соответствующими оценочными шкалами; устранение или снижение нагрузки (скорости выделения бактерией) патогена в анатомическом локусе.

Низкий риск побочных эффектов, ассоциированных с использованием бактериофагов, является в настоящее время широко признанным. Тем не менее, мы допускали некоторые варианты нежелательных реакций, таких как отклонения в лабораторных анализах (например, необычные изменения гемограммы или биохимического состава крови), аллергические реакции, генерализация инфекционного процесса, повторное возникновение антибиотикорезистентности и токсические реакции.

Методика поиска оригинальных исследований

Формулировка поискового вопроса, вытекающего из цели исследования, построена в формате PICO. Проведение поиска оригинальных исходов происходило независимо от языка или статуса публикации (опубликовано, не опубликовано или на стадии публикации) как в электронных базах данных MEDLINE (PubMed) (с 1935 по 2018 г.), Embase (с 1935 г. по май 2018 г.), Кокрановского центрального реестра контролируемых испытаний — CENTRAL (с 1999 г. по май 2018 г.), eLibrary (с 1988 по 2017 г.), Российской научной библиотеки диссертаций по медицине, фармако-

логии и ветеринарной медицине (с 1980 г. по июль 2018 г.), Российской государственной библиотеки (с 1980 г. по июль 2018 г.) и Государственного реестра лекарственных средств (с 2000 по 2017 г.), так и в печатных источниках информации. Для этого были использованы основные лексические единицы на английском языке: «bacteriophage», «phage», «treatment», «therapy», «prevention» и их русскоязычные аналоги: «бактериофаг», «лечение», «терапия», «профилактика».

Для каждой базы данных на английском языке была разработана индивидуальная стратегия поиска с использованием MeSH-терминов (так называемые тематические медицинские заголовки), а также произвольных текстов. Списки предметных рубрик, уникальных для каждого источника информации, использовались для создания отдельных частей поисковых стратегий. Мы изучили спектр терминов, используемых для описания бактериофаготерапии/профилактики в литературе, просмотрев случайную выборку из 30 исследований. Все варианты впоследствии использовались как свободные текстовые слова в вышеупомянутых базах данных. В попытке сбалансировать специфичность и чувствительность в поисковой стратегии, по примеру PubMed, нами были определены наиболее надежные сочетания MeSH-терминов, слов из названий статей и их резюме, а также логических операторов. Чтобы учесть совпадения, группы слов объединялись между собой с помощью оператора OR (ИЛИ).

Поскольку термины и словарь, используемые для поиска, не стандартизированы между базами данных, было необходимо адаптировать стратегии поиска для каждой базы данных. Для сравнения цитирований из Medline и Embase и определения совпадений найденные цитаты были загружены в программу EndNote Library. Описания стратегий поиска представлены в приложении.

Сбор и анализ данных

Данный этап работы проводился в соответствии с классическими Кохрановскими принципами [12]. Согласно протоколу систематического обзора, 3 человека (третий предусматривался для русскоязычных источников) независимо друг от друга просматривали заголовки и резюме, найденные в результате поиска. Были получены полнотекстовые описания исследований всех потенциально приемлемых исследований, и 3 человека независимо друг от друга оценивали их пригодность для включения в систематический обзор. Причины исключения некоторых исследований были детально описаны. Любые разногласия разрешались путем обсуждения. Повторы публикаций отклонялись, а множественные статьи об одном и том же исследовании были сведены воедино. Таким об-

разом, само исследование, а не статья, выступало в качестве единицы систематического обзора. Авторы обзора независимо друг от друга извлекали данные из каждого включенного исследования, а затем тщательно просматривали экстрагированные данные для выявления возможных ошибок.

Оценка риска смешения (систематической ошибки) в оригинальных исследованиях, как известно, является важным шагом при выполнении систематического обзора исследований эффективности бактериофагов. Независимая оценка методологического качества РКИ проводилась с использованием опросника Cochrane [12], а для нерандомизированных исследований – опросника ROBINS-I [13]. Данные методики предполагали оценку риска систематических ошибок (смещений) в нескольких аспектах дизайна эпидемиологического исследования: рандомизация, сокрытие принадлежности пациента к группе исследования, оценка исходов, пропуски данных и др.

Из каждого включенного исследования извлекалась информация об участниках (возраст, пол, нозологическая форма бактериальной инфекции, длительность и степень тяжести заболевания, иммуносупрессивные состояния, степень антибиотикорезистентности, чувствительность микроорганизма к бактериофагам), сравниваемых вмешательствах (описание препарата бактериофага, доза, способ введения, продолжительность фототерапии, прием антибиотиков), исходах лечения, которые были оценены, а также о продолжительности наблюдения. Для каждого исхода описывалось количество участников, включенных в исследование, и количество участников, проанализированных в каждой группе. Для дихотомических исходов эффекты вмешательства выражались в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для непрерывных данных были использованы среднее значение, стандартное отклонение и общее количество участников. Для данных типа «времени до наступления события» мы использовали показатель отношение угроз (hazard ratio, или HR), а для непрерывных исходов рассчитана разница средних величин (РС) с 95% ДИ. Если для измерения одного и того же типа исходов авторами использовались разные подходы, была рассчитана стандартизированная разница средних (СРС).

Для изучения и оценки неоднородности применялся визуальный анализ лесовидных диаграмм, тест χ^2 , а также статистика I^2 . Потенциальные источники клинической и методологической гетерогенности изучались путем анализа подгрупп и анализа чувствительности соответственно [12].

В некоторых случаях мы связывались с авторами оригинального исследования для получения до-

полнительных данных, касающихся его качества (из 6 запросов ответ был получен на 4). Использовали программное обеспечение R(RStudio) и RevMan 5.3, для управления работой с источниками использовалась онлайн-платформа Covidence.

Результаты

На рисунке 1 посредством диаграммы PRISMA показан ход исследования. В целом, при работе с источниками было исключено большинство исследований *in vitro* и моделей на лабораторных животных (такие работы изначально были преобладающим типом публикаций на английском языке). После полноценного и многоэтапного скрининга статей (всего 3192) в итоговый вариант систематического обзора вошло 13 рандомизированных исследований лечения бактериофагами и фагопрофилактики, которые были проведены в 7 странах [14–26].



Рис. 1. Блок-схема PRISMA, отражающая работу с источниками данных

Описание исследований, включенных в систематический обзор

Включенные рандомизированные исследования, опубликованные в период с 1965 по 2018 г., можно разделить на две группы: использование бактериофагов для лечения ($n = 9$) и использование бактериофагов для профилактики инфекционных болезней ($n = 4$). Из них 5 исследований были проведены в России и СССР, 3 исследования – в США, 2 – в Западной Европе и 2 – в Азии. Взрослые лица были задействованы в 8 рандомизированных исследованиях. 5 исследований касались инфекций кожи и мягких тканей, 6 исследований – кишечных инфекций, 1 исследование – инфекций дыхательных путей и еще 1 – инфекции уха.

Риск смещения (систематической ошибки) в исследованиях

Оценка риска систематической ошибки (далее — ошибка) была дана отдельно для исследований фаготерапии и фагопрофилактики (рис. 2, 3). Что касается ошибки, вызванной неполными данными об исходах, и иных видов ошибки, в большинстве исследований отмечен низкий риск таких смещений ($n = 7$ (78%) и $n = 8$ (89%) соответственно). Риски ошибки отбора и ошибки, связанной с выявлением исхода, часто были в исследованиях неясными ($n = 5$ (55%) и $n = 4$ (44%) соответственно), что могло быть связано с плохим описанием сокрытия распределения пациентов по группам и ослепления оценки исходов. Две трети исследований имели низкий риск смещения, связанного с проведением рандомизации, а также маскировкой персонала и участников (в равных долях, $n = 6$ каждое).



Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки в исследованиях фаготерапии (ось ОХ — процент исследований с определенным риском смещения; ось ОУ — вид систематической ошибки)

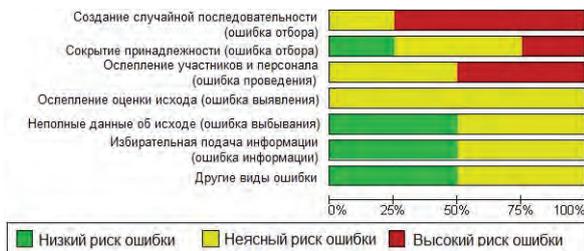


Рис. 3. Оценка риска систематической ошибки в исследованиях фагопрофилактики (ось ОХ — процент исследований с определенным риском смещения; ось ОУ — вид систематической ошибки)

Среди 4 исследований, рассматривавших фагопрофилактику, 3 работы имели высокий риск ошибки, связанной с проведением рандомизации. В целом, все 4 исследования характеризовались неясным риском ошибки как минимум в 1 из компонентов дизайна. Половина исследований характеризовались неясным риском ошибки, связанной с ходом исследования. Кроме того, все исследования в систематическом обзоре показали неясный риск ошибки, связанной с маскированием исходов лечения.

Эффект вмешательств: исследования фагопрофилактики

4 исследования были посвящены профилактике бактериальных кишечных инфекций, в частности шигеллеза и сальмонеллеза, путем назначения соответствующих бактериофагов.

2 профилактических исследования в этой группе имели сходный дизайн с точки зрения изучаемого заболевания (бактериальная дизентерия), плацебо в качестве сравнения и сходных участников, коими выступали военнослужащие молодого возраста.

В указанных экспериментах участвовали лица, проходившие военную службу в разных географических эндемичных районах бывшего СССР. Согласно работе Серебрянского В.С. и др. (1978), заболеваемость шигеллезом была высокой у участников, принимавших плацебо, и отношение уровней заболеваемости колебалось от 0,18 до 0,33, что означает меньший риск в экспериментальной группе по сравнению с контрольной [14]. Позднее Анпилов Л.И. и др. (1984) сообщали и о несколько более широком диапазоне значений: от 0,16 до 0,52 [15]. В обоих исследованиях этиологическая доля (т.е. процент случаев, которые могут быть предотвращены путем использования бактериофагов) увеличилась до 82% и $82,5 \pm 1,4\%$. Однако из-за недостаточно полного описания полученных результатов в указанных исследованиях не представлялось возможным должным образом количественно оценить результаты.

Эпидемиологическая эффективность фагов также была изучена в двух других крупных исследованиях в СССР с участием детей в возрасте до 7 лет [16, 17]. Полевое исследование Невского М.В. и др. (1965) продемонстрировало значительное влияние сальмонеллезного бактериофага на показатели заболеваемости брюшным тифом в виде 90% снижения риска инфицирования среди фагированных детей, $OR = 0,1$ (95% ДИ 0,01–0,5). Дизентерийный бактериофаг был изучен в плацебо-контролируемом исследовании Солодовникова Ю.П. и др. (1970) при участии детей, посещающих детские дошкольные учреждения [17]. Установлено, что кумулятивная инцидентность суммарно клинически и бактериологически подтвержденного (OR равен 0,43) и только бактериологически подтвержденного (OR 0,4) шигеллеза ниже у лиц, получавших фаг. В этом случае максимальный эффект фаготерапии наблюдался в течение первых 3 дней после введения препарата бактериофага (для демонстрации значимости различий авторы привели критерий $t > 3$). Тем не менее, особенности представления результатов, содержащихся в статье, не позволяли провести дальнейший синтез и анализ данных.

Отметим, что в этой группе исследований такие исходы, как качество жизни, время до рецидива инфекции и изменение числа обострений не были описаны ни в одном из исследований, включенных в данный систематический обзор.

Эффекты вмешательств: исследования фаготерапии

В 4 рандомизированных исследованиях были затронуты проблемы инфекций кожи и мягких тканей, а также инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) [18–21]. Данные нозологические формы были рассмотрены в 2 плацебо-контролируемых исследованиях: Rhoads (2009); Bryant (1965). В первом исследовании [18] с участием взрослых пациентов указано на меньшее количество случаев заживления ожоговых ран среди лиц, принимавших фаги, по сравнению с контрольной группой, но без статистически значимых различий: $OR = 0,88$ (95% ДИ 0,43–1,78). Эффект фаготерапии был аналогичным и при динамической оценке на 12-й и 24-й неделе наблюдения.

Исследование Bryant (1965) не выявило существенного преимущества стафилококкового фага у детей с рецидивирующим фурункулезом в отношении всех заявленных исходов [19]. Особенностью этого исследования было использование в нем специфических исходов при оценке результатов лечения фурункулеза (например, число детей с наличием фурункулов в течение минимум 5 посещений врача; число детей с единичными или преимущественно единичными фурункулами и пр.). В группах сравнения бактериофаги не уступали альтернативному лечению, хотя авторы не отметили значимых различий в развитии патологических элементов кожи, возникавших при стафилококковой инфекции у детей.

В исследовании Jault et al. (2018), известном также как PhagoBurn, бактериофаги сравнивали с антибиотиками при лечении ожоговых ран у взрослых пациентов [20]. В группе принимавших фаги меньшая доля больных ответила на данное лечение. Иными словами, риск полного заживления был на 40% выше у пациентов, пролеченных препаратами сравнения, $OR = 0,6$ (95% ДИ 0,3–1,1). Тем не менее, статистически значимых различий с антибиотиками получено не было, а авторы исследования сообщили об использовании фаговых препаратов с заниженной концентрацией, которая отличалась от таковой в исходно приготовленном препарате.

Буданов П.В. и др. (2015) также сравнивали фаги с антибиотиками широкого спектра действия, приводя результаты, полученные в отношении ИОХВ у беременных, которым выполнялось кесарево сечение [21]. Определенный эффект поливалентного бактериофага был продемонстрирован в этом

исследовании: заживление раны первичным натяжением произошло у всех пациентов экспериментальной группы по сравнению с 99% (143 из 144) пациентов контрольной группы, $OR = 1,01$ (95% ДИ 0,99–1,02). Следует отметить, что сроки оценки исходов лечения в этом клиническом испытании не были указаны.

Влияние бактериофаготерапии на бактериальную нагрузку было изучено в работах Jault (2018) и Wright (2009). В первом исследовании [20] показано более длительное время, необходимое для снижения бактериальной нагрузки в ране у пациентов, принимавших фаги, по сравнению с контрольной группой (отношение рисков 0,29 (95% ДИ 0,1–0,79).

Во втором исследовании (плацебо-контролируемый эксперимент) бактериофаги применялись у взрослых пациентов с хроническим отитом синенойной этиологии. В нем отмечался значительный эффект фаготерапии на концентрацию патогена как в динамике (21-й и 42-й день), так и суммарно за весь период наблюдения ($P < 0,0001$), по сравнению с отсутствием различий в группе плацебо ($P = 0,835$) [22].

2 исследования были посвящены использованию бактериофагов для лечения кишечных инфекций. Эти работы различались по препаратам сравнения, а также по типу включенных в испытание участников. Влияние специфического бактериофага на течение холеры у взрослых пациентов оценивали в работе Marčuk, 1971 [23]. Это исследование не обнаружило превосходства бактериофагов над антибиотиками с точки зрения следующих характеристик диареи: объем выделений, продолжительность диареи и длительность выделения микроорганизма. Аналогичные результаты были получены при сравнении лечения бактериофагами с плацебо.

2 исследования были посвящены применению фаготерапии среди детей (Sarker, 2016 и Marčuk, 1971). Первая работа представляет собой плацебо-контролируемое исследование по изучению пероральных препаратов фагов *E. coli*. Во втором исследовании, меньшем по объему выборки, показана эффективность противохолерных бактериофагов в сравнении с антибиотикотерапией (тетрациклин) [24]. Также следует отметить, что в этих двух исследованиях приняли участие пациенты разных возрастных групп, а именно: дети младшего возраста и дети 7–12 лет соответственно. Несмотря на различия в определениях количественных параметров диарейного синдрома, оба указанных исследования не выявили значимого влияния бактериофагов на улучшение клинического состояния, а также на выздоровление после инфекции в группах сравнения.

В работе Wright (2009) клиническое улучшение у пациентов, получавших бактериофаг, было подтверждено значительным уменьшением симптоматики. Тем не менее, статистических различий в частоте случаев выздоровления не было выявлено, о чем говорит $OR = 1,2$ (95% ДИ 0,8 – 1,7) [22].

При выполнении систематического обзора не было найдено ни одного подобного исследования с участием детского населения.

Исследование Е.А. Бондаренко (2011) было направлено на изучение патологии полости рта у взрослых [25]. В нем описано влияние лечения поливалентным фагом на улучшение клинической картины у пациентов с гингивитом и пародонтитом. Исходы лечения оценивали с помощью традиционных стоматологических показателей. Среди пациентов с гингивитом разница в средних показателях по всем индексам, кроме одного (индекс зубного налета), свидетельствовала о значительном эффекте фаготерапии по сравнению с лечением антибиотиками. Использованные фаги способствовали улучшению гигиены полости рта, состояние которой определяли по упрощенному индексу гигиены полости рта (УИГР), $PS = -0,6$ (95% ДИ -0,9; -0,3). Состояние десен оценивали по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу (ПМА) и индексу кровоточивости сосочков (ИКС). Указанные числовые параметры в группе лиц, использовавших фаги, отличались от группы сравнения: $PS = -4,6$ (95% ДИ -8,3; -0,9) и -0,2 (95% ДИ -0,3; 0,1) соответственно; со статистически незначимыми различиями в последнем случае. Разница в средних значениях пародонтального индекса (СРITN) между группами фаготерапии и контроля равнялась -0,2, т.е. также в пользу лечения фагами. В отличие от больных гингивитом, о значимом влиянии фагов на течение пародонтита говорили только индексы УИГР и СРITN, то есть об улучшении гигиены полости рта и уменьшении потребности в лечении пародонта вследствие применения фаготерапии. Также стоит отметить, что аналогичных РКИ по изучению болезней полости рта с участием детей нами выявлено не было.

Воспалительные заболевания дыхательных путей были рассмотрены в единственном плацебо-контролируемом исследовании [26]. В этой работе не было представлено убедительного доказательства терапевтического эффекта стафилококковых фагов у детей с заболеванием дыхательных путей. В частности, в группе сравнения улучшение наступало на 40% чаще, в отличие от фаготерапии, $OR = 1,4$ (95% ДИ 1,1-1,8). Кроме того, отношение показателей частоты симптомов простуды также указывало на статистически значимые различия между группами, $OR = 2,2$ (95% ДИ 2,0 – 2,5).

Мета-анализ риска побочных эффектов, ассоциированных с бактериофаготерапией

Для оценки частоты нежелательных явлений, связанных с применением фагов, были рассмотрены результаты 6 исследований, в которых сообщалось об этих исходах. Согласно полученным данным, при раневой инфекции и ИОХВ поливалентные фаги оказались клинически безопасными при сравнении с антибиотиками (рис. 4). В исследовании [20] было зарегистрировано достоверно меньше случаев побочных реакций при использовании поливалентного антисинегнойного бактериофага по сравнению с серебросодержащим антибактериальным препаратом, $OR = 0,4$ (95% ДИ 0,1 – 1,3). Как и в первом случае, в другом исследовании [21] не было обнаружено существенной разницы между поливалентным фагом и антибиотиками по частоте возникновения нежелательных реакций, $OR = 0,3$ (95% ДИ 0,01 – 5,8). Это факт подтверждал должный уровень безопасности и переносимости фаготерапии, сопоставимый с таковым при использовании антибиотиков. В исследовании [22] было выявлено несколько больше, однако без достоверных различий, случаев побочных эффектов у людей с хроническим отитом, получавших антисинегнойный поливалентный бактериофаг в сравнении с препаратом контроля, $OR = 1,2$ (95% ДИ 0,5 – 2,9). Таким образом, проведенный мета-анализ указывает на несущественные различия в профилях безопасности бактериофагов для лечения бактериальных инфекций по сравнению с препаратами сравнения, о чем свидетельствует суммарный показатель 0,74 (95% ДИ 0,38 – 1,43). Отсутствие достоверных различий между группами в данном случае может быть следствием небольшого количества исследований, включенных в анализ, а также недостаточного объема выборки. В свою очередь, это не гарантировало должную статистическую мощность для подтверждения различий между изучаемыми вмешательствами по данному исходу.



Рис. 4. Мета-анализ риска нежелательных реакций вследствие фаготерапии (ось ОХ — отношение рисков)

Обсуждение

В данном обзоре были обобщены результаты имеющихся рандомизированных контролируемых исследований по использованию бактериофагов, произведенных в разных странах и разными производителями, для профилактики или лечения бактериальной инфекции. В анализ вошли 13 РКИ, которые были опубликованы с 1965 по 2018 г. и посвящены различным нозологическим группам заболеваний. 9 работ касались фаготерапии; 6 из них были плацебо-контролируемыми (284 участника), в 3 действие фагов сравнивали с антибиотиками (370 участников). В 4 работах изучалась профилактика кишечной инфекции путем сравнения эффективности специфических фагов и антибиотиков (не менее 11 232 участников; точная оценка численности невозможна по причине отсутствия необходимых данных в некоторых исследованиях). В целом, результаты включенных в систематический обзор испытаний показывают, что с учетом современных требований необходимо уточнение доказательной базы в отношении эффективности использования бактериофагов.

Были выбраны первичные и вторичные исходы, соответствовавшие вероятным преимуществам и рискам использования фагов. Придерживаясь определенной стратегии поиска по всем базам данных, мы попытались минимизировать количество исследований, которые могли бы быть недоступны для изучения. Важно, чтобы систематический обзор полноценно отражал весь опыт использования фагов в медицинской практике. По нашим данным, количество исследований с неясным или высоким риском систематической ошибки несколько превышает таковое с низким показателем риска.

Разными исследователями отмечалась неодинаковая эффективность использования бактериофагов в качестве метода адьювантной терапии, стратегии деколонизации или потенциального средства для биологической дезинфекции [27–29]. Достаточно беглого взгляда на имеющиеся литературные данные, чтобы увидеть изобилие повествовательных обзоров, в которых авторы описывают различные аспекты применения бактериофагов в медицине (по нашим оценкам, 30 из 384 полных текстов, соответствовавшим критериям включения). Как правило, такие привычные широкой аудитории обзоры литературы сопровождаются довольно объемным списком литературы. Тем не менее, опыт систематических обзоров по этой теме достаточно мал, в частности, мы нашли только два протокола систематических обзоров [30, 31]. В них фаготерапия рассматривалась только как возможный компонент более сложного вмешательства (например, стратегия деколонизации) [28, 30] или обобщенные данные

in vivo (например, на моделях животных с ослабленным иммунитетом) [31].

Как упоминалось ранее, организация и проведение клинических испытаний эффективности бактериофагов могут столкнуться с рядом препятствий. Все эти обстоятельства следует учитывать при планировании РКИ, должным образом отражать в протоколе исследования, который в дальнейшем может быть опубликован, предваряя само исследование.

Сильные стороны

Назначение фагов больному с инфекцией, как известно, может быть показано в силу ряда причин. Мы предприняли попытку дать критическую оценку, обобщая информацию и соединяя воедино доказательную базу о лечении бактериальной инфекции фагами у людей. Обширный систематический поиск в электронных базах данных позволил выявить публикации, которые касались изучаемого вмешательства.

Обнаружение «фаговых» исследований может показаться, на первый взгляд, простой процедурой. Исходя из нашего опыта, мы постарались найти нужные рандомизированные исследования независимо от языка публикации или ее статуса (опубликована и не опубликована). Поиск в популярных международных базах данных литературы был дополнен несколькими базами данных на русском языке, а также Государственным реестром лекарственных средств. Мы учитывали некоторые особенности русскоязычных источников информации, с которыми может столкнуться англоязычный исследователь. Ввиду сложившихся «традиций» и специфики представления результатов научных исследований в России и странах бывшего СССР мы также обращали внимание на потенциальные данные, извлеченные нами из текстов диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук. С этой целью мы использовали Научную библиотеку диссертаций по медицине, фармакологии и ветеринарной медицине и Российскую государственную библиотеку. Как правило, диссертации включали в себя полномасштабные описания исследований и многих их нюансов, которые не всегда могут быть отражены в формате журнальной статьи.

Затем мы оценивали методологическое качество каждого исследования, применяя строгие и надежные методические инструменты [12, 13]. Данные о качестве первичных исследований, посвященных использованию бактериофагов, являются первыми в своем роде (см. рис. 2, 3). Кроме того, проведенное исследование расширяет наши представления о неодинаковом риске систематической ошибки в широком спектре отобранных нами рандомизированных исследований. Полу-

ченные данные важно учитывать при разработке будущих исследований, а также при критическом анализе уже проведенных работ.

Ограничения

Однако стоит отметить и некоторые ограничения, которые имеет представленный систематический обзор. Во-первых, в рамках проведенного поиска нам не удалось получить все необходимые полные тексты статей (как на русском, так и на английском языке), что привело к исключению 30 публикаций, которые могли быть использованы в работе. Во-вторых, РКИ оказались непреобладающим типом исследований эффективности фаготерапии. Необходимо отметить, что оценка многочисленных нерандомизированных исследований действия фагов также заслуживает внимания и являлась отдельным фрагментом нашей работы. В-третьих, ограниченное количество существующих РКИ и их гетерогенность не позволили нам провести всесторонний мета-анализ. Тем не менее, была представлена непосредственная оценка риска систематической ошибки, которая отчасти давала возможность предварительного мета-анализа включенных рандомизированных исследований. В-четвертых, хотя наши предварительные результаты указывают, что влияние фагов на иммунологический статус больного было подробно описано в некоторых научных работах, в представленном исследовании мы не сосредотачивались на этом типе исхода, который можно квалифицировать как вторичный. С клинической точки зрения, следует обратить внимание на два возможных вторичных исхода, которые могут представлять дополнительный интерес: воздействие фагов на микробиоту организма человека, а также изменение иммунологического статуса пациента.

Наконец, некоторые технические особенности использования русскоязычных источников данных также заслуживают внимания. Например, eLibrary является быстро развивающейся и ценной базой данных, которая предоставляет пользователю доступ к полным текстам практически всех медицинских журналов, издаваемых в России и за рубежом. Тем не менее, недостаточно функциональная поисковая система представляет собой значительное ограничение для поиска и отбора исследований. Это не умаляет значение eLibrary, но должно учитываться при выполнении систематического обзора.

Заключение

Последствия для практики

Бактериофаги остаются перспективным и действенным средством воздействия на возбудителя инфекции. Фаготерапия находится в фокусе при-

стального внимания ученых России, Западной Европы, США и пр. Несомненно, организаторам здравоохранения, эпидемиологам и клиницистам в настоящий момент необходима актуальная оценка фактических данных, касающихся преимуществ, эффективности и безопасности бактериофаготерапии, а также использования фагов для контроля и профилактики инфекций (например, в комплексе противоэпидемических мероприятий, биологическая дезинфекция). Наши результаты говорят о безусловном наличии определенной доказательной базы терапевтического потенциала у бактериофагов (хотя для некоторых нозологических форм мы наблюдали противоречивые доказательства эффективности, это не должно быть препятствием на пути дальнейшего изучения и использования бактериофагов).

Перспективы для дальнейших исследований

Химические противомикробные препараты остаются флагманом лечения большинства важнейших заболеваний бактериального генеза. Безусловно, изучение альтернативных стратегий должно включать бактериофаготерапию, о которой накоплен большой научно-практический опыт. Важное значение для формирования доказательной базы эффективности бактериофагов имеют хорошо спланированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых объективная рандомизация участников может гарантировать скрытие распределения пациентов по группам в соответствии с назначенным лечением. Когда препараты бактериофагов и антибиотиков не могут быть идентичными, имеет смысл предусмотреть контролируемое исследование с помощью двух плацебо, что сохраняет ослепление. Более того, РКИ должны основываться на достаточной выборке и ожидаемой степени выбывания участников из исследования. Испытания, обладающие достаточной мощностью, как известно, способны выявлять эффект определенной величины, что необходимо учитывать при использовании фагов как у взрослых, так и у детей. Анализ по назначенному вмешательству (известный как ITT-анализ) — это предпочтительный вариант обработки данных, потому что такой подход отражает реалистичную клиническую практику. В свете идеи прозрачных и воспроизводимых исследований, целесообразными становятся регистрация и доступность протоколов исследований, с возможным их опубликованием. Кроме того, еще одним важным элементом систематического обзора является выбор ориентированных на пациента исходов (результатов лечения), таких как выздоровление или разрешение инфекции (частота и сроки), клиническое улучшение, рецидив инфекции (частота случаев и время до наступления), качество жизни, а также количественные микробиоло-

гические характеристики, включая снижение бактериальной нагрузки, изменение резистентности возбудителей к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и потребление антибиотиков. Кроме того, при работе с результатами профилактических исследований важно рассматривать изменения показателей заболеваемости, летальности и, возможно, смертности.

Проведение подобного систематического обзора может показаться амбициозной задачей с учетом современных взглядов на использование бактериофагов и существующих эмпирических знаний. Тем не менее, эта цель может быть вполне достижимой в случае проведения регулярного обновления информации, содержащейся в уже подготовленном нами систематическом обзоре, путем адекватного анализа вновь появляющихся исследований.

Благодарности

Группа исследователей, задействованная в подготовке протокола и проведении систематического обзора, выражает благодарность за поддержку в осуществлении этого исследования со стороны Университета Утрехта (Нидерланды), библиотеке этого университета, голландскому представительству Кохрановского сообщества (Hoof L.), а также выражает признательность сотрудникам научной библиотеки Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород) И.А. Ценцовой и Е.И. Прикащевой.

Приложение

Описание стратегий поиска в базах данных

Запрос	MEDLINE
1	therapy[Subheading] OR therapeutic use[Subheading]
2	Bacteriophages[MeSH] AND # 1
3	Phage Therapy[MeSH] OR phage therap*[tiab]
4	# 3 OR # 2
5	(# 4 OR bacteriophage therap*[tiab])
6	# 5 NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[mesh])

Запрос	EMBASE
1	'phage therapy'/exp
2	(phage NEAR/2 therap*):ti,ab,de
3	'bacteriophage'/dm_dt, dm_th
4	(bacteriophage NEAR/5 therap*):ti,ab,kw,de
5	# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4
6	# 5 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
7	# 6 AND [embase]/lim

Запрос	Кохрановский регистр исследований CENTRAL
1	Phage Therapy:mh,ЕН
2	phage therap*:ti,ab,kw
3	bacteriophage therap*:ti,ab,kw
4	# 1 OR # 2 OR # 3

Запрос	eLIBRARY.RU
A	
1	бактериофаг* или фаг* Тематика: Медицина и здравоохранение Поиск без учета морфологии
2	лечение или терапия или использование или применение
B – ключевые слова и их фрагменты	
1	Бактериофаг
2	Эффективность
3	Профилак
4	Фаготерапия

Литература

- Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials / Vandenneuvel D., Lavigne R., Brüßow H. // Annu. Rev. Virol. — 2015. — №2. — P. 599-618. doi: 10.1146/annurevirology-100114-054915.
- Abedon, S.T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / S.T. Abedon // Methods Mol Biol. — 2018. — 1734. — P.113-127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1_11.
- Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases / Górski A., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W. [et al.] // Front Microbiol. — 2016. -7. — P. 1515. doi: 10.3389/fmicb.2016.01515
- Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria / Rohde C., Wittman J., Kutter E. // Surgical infections. — 2018. -№19(8). — P. 1-8. doi.org/10.1089/sur.2018.184
- Оптимизация применения бактериофагов для борьбы с инфекциями по результатам регионального микробиологического мониторинга / Р.Ф. Чаньшева, О.В. Ковалишена, Т.В. Присада // Медицинский альманах. — 2017. — № 4 (49). — С. 33 – 37.
- Medina C, López-Baena FJ, editor(s). Host-pathogen interactions: methods and protocols, Methods in molecular biology. 2018; 1734. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_11
- Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans / Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikunova N.V. // Front Microbiol. — 2018. — 9. — P. 1696. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696
- Bacteriophages in therapy and prevention of acute intestinal infections in children // Aleshkin A.V., Zeigarnik M.V., Bochkareva S.S Voprosy // Prakticheskoi Pediatrii. — 2016. — №11(1). — P. 52 – 56. doi: 10.20953/1817-7646-2016-1-52-56
- Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике : федеральные клинические (методические) рекомендации / [Асланов Б. И. и др.] ; М-во здравоохранения Российской Федерации, Нац. ассоц. специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. — Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2014. — 54 с.

10. Bacteriophagen: huidige kennis, onderzoek en toepassingen / David S. et al. // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>
11. A wake-up call: we need phage therapy now / Moeling K., Broecker F., Will C. // *Viruses*. — 2018. — №10. — P. 688. doi:10.3390/v10120688
12. Higgins, J.P., Green, S., editor(s). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Режим доступа: handbook.cochrane.org
13. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J. et al. // *BMJ*; 2016. — S. 355. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
14. Prophylactic effectiveness of a dysentery bacteriophage / Serebrianskiĭ V.S. Sokolovskii A.S. // *Voen Med Zh.* — 1978. — №6. — P. 46-48.
15. Анпилов, Л.И. Профилактическая эффективность сухого поливалентного дизентерийного бактериофага в организованных коллективах / Л.И. Анпилов, А.А.Прокудин // *Военно-медицинский журнал*. — 1984. — №5. — С. 39–40.
16. Фагопрофилактика брюшного тифа у детей дошкольного возраста / М.В. Невский [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1965. — № 42 (12). — P. 62–63.
17. Профилактическое применение сухого поливалентного дизентерийного бактериофага с пектином в детских дошкольных учреждениях. I. Результаты строго контролируемого эпидемиологического опыта (Ярославль, 1968) / Ю.П. Солодовников [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1970. — № 5. — С. 131–137.
18. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / Rhoads D.D., Wolcott R.D., Kusowski M.A., Wolcott B.M. et al. // *Journal of Wound Care*. — 2009. — № 18(6). — P.237-243.
19. Treatment of recurrent furunculosis with staphylococcal bacteriophage-lysed vaccine / Bryant R.E., Sanford J.P., Alcoze T. // *JAMA*. — 1965. — №194(1). — P. 11-14.
20. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial / Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P. et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2019. — №19(1). — P. 35-45.
21. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения / П.В. Буданов [и др.] // *Медицинский совет*. — 2015. — №20. — С. 78-81.
22. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy / Wright A., Hawkins C.H., Anggård E.E., Harper D.R. // *Clin Otolaryngol*. — 2009. -№34(4). — P.349-357.
23. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera / Marčuk L.M., Nikiforov V.N., Scerbak J.F., Levitov T.A. et al. // *Bull World Health Organ*. — 1971. — № 45(1). — P. 77-83.
24. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh / Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., Moine D. et al. // *EBioMedicine*. — 2016. — №4. — P. 124-137.
25. Бондаренко, Е.А. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения топицической фаготерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Бондаренко Елена Артуровна; [Место защиты: Ом. гос. мед. акад.]. — Пермь, 2011. — 147 с.
26. Bacteriophage therapy in infective childhood asthma / Wittig H.J., Raffetto J.F., Bason R. // *JAMA*. — 1966. — №196(5). — P. 435.
27. Application of Bacteriophage-containing Aerosol against Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit.2016 / Ho Y.H., Tseng C.C., Wang L.S., Chen Y.T., Ho G.J., Lin T.Y., et al. // *PLoS ONE*. — №11(12): e0168380. doi:10.1371/journal.pone.0168380
28. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis / Hurley M.N., Forrester D.L., Smyth A.R. // *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013*; 6: Art. No.: CD008037. DOI: 10.1002/14651858.CD008037.pub3.
29. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2015. — № 5 (40). — С. 115–118.
30. Decolonisation strategies targeting carriage of multi-drug resistant Gram-negative organisms / Tacconelli E., Torres-Cisneros J.R-B., Eggimann Ph., de Smet A.M. et al. // *PROSPERO 2017 CRD42017082729*. — (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017082729)
31. Evaluation of bacteriophage therapy against the multi-drug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. *PROSPERO 2018 CRD42018088332*. — (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332)

References

- Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials / Vandenhuevel D., Lavigne R., Brüßow H. // *Annu. Rev. Virol.* — 2015. — №2. — P. 599-618. doi: 10.1146/annurevvirol-100114-054915.
- Abedon, S.T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / S.T. Abedon // *Methods Mol Biol.* — 2018. — 1734. — P.113-127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1_11.
- Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases / Górski A., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W. [et al.] // *Front Microbiol.* — 2016. -7. — P. 1515. doi: 10.3389/fmicb.2016.01515
- Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria / Rohde C., Wittman J., Kutter E. // *Surgical infections*. — 2018. -№19(8). — P. 1-8. doi.org/10.1089/sur.2018.184
- Optimizacija primenenija bakteriofagov dlja bor'by s infekcijami po rezultatam regional'nogo mikrobiologičeskogo monitoringa / Chanysheva R.F., Kovalishena O.V., Prisada T.V. // *Medicinskij al'manah*. — 2017. -№4(49). — S. 33-37.
- Medina C, López-Baena FJ, editor(s). *Host-pathogen interactions: methods and protocols*, *Methods in molecular biology*. 2018; 1734. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_11
- Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans / Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikunova N.V. // *Front Microbiol.* — 2018. — 9. — P. 1696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696>
- Bacteriophages in therapy and prevention of acute intestinal infections in children // Aleshkin A.V., Zeigarnik M.V., Bochkareva S.S Voprosy // *Prakticheskoi Pediatrii*. — 2016. — №11(1). — P. 52–56. doi: 10.20953/1817-7646-2016-1-52-56
- Racional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnoj i protivoepidemicheskoj praktike : federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendacii / [Aslanov B. I. i dr.] ; M-vo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii, Nac. assoc. specialistov po kontrolju infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj po-

- moshhi. — Nizhnij Novgorod : Remedium Privolzh'e, 2014. — 54 s.
10. Bacteriophagen: huidige kennis, onderzoek en toepassing / David S et al. // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>
11. A wake-up call: we need phage therapy now / Moeling K., Broecker F., Will C. // *Viruses*. — 2018. — №10. — P. 688. doi:10.3390/v10120688
12. Higgins, J.P., Green, S., editor(s). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Режим доступа: handbook.cochrane.org
13. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J. et al. // *BMJ*; 2016. — S. 355. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
14. Prophylactic effectiveness of a dysentery bacteriophage / Serebrianskii V.S. Sokolovskii A.S. // *Voen Med Zh*. — 1978. — №6. — P. 46-48.
15. Anpilov, L.I., Prokudin, A.A. Profilakticheskaja jeffektivnost' suhogo polivalentnogo dizenterijnogo bakteriofaga v organizovannykh kolektivah / L.I. Anpilov, A.A. Prokudin // *Voenno-medicinskij zhurnal*. — 1984. — №5. — S. 39-40.
16. Fagoprofilaktika brjushnogo tifa u detej doshkol'nogo vozrasta / Nevskij M.V., Potatueva O.N., Rakhimov A.R., Bgashva V.S. [i dr.] // *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. — 1965. — №42(12). — S 62-63.
17. Profilakticheskoe primenenie suhogo polivalentnogo dizenterijnogo bakteriofaga s pektinom v detskih doshkol'nyh uchrezhdenijah. I. Rezul'taty strogo kontroliruemogo jepidemiologicheskogo opyta (Jaroslavl', 1968) / Solodovnikov Ju.P., Pavlova L.I., Emel'janov P.I., Garnova N.A. [i dr.] // *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. — 1970. — №5. — S. 131-137.
18. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / Rhoads D.D., Wolcott R.D., Kuskowski M.A., Wolcott B.M. et al. // *Journal of Wound Care*. — 2009. — № 18(6). — P.237-243.
19. Treatment of recurrent furunculosis with staphylococcal bacteriophage-lysed vaccine / Bryant R.E., Sanford J.P., Alcoze T. // *JAMA*. — 1965. — №194(1). — P. 11-14.
20. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial / Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay JP et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2019. — №19(1). — P. 35-45.
21. Metod profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij kesareva sechenija / Budanov P.V., Novahova Zh.D., Kabisashvili M.K., Shubina, T.I. // *Medicinskij sovet*. — 2015. — №20. — S. 78-81.
22. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy / Wright A., Hawkins C.H., Anggård E.E., Harper D.R. // *Clin Otolaryngol*. — 2009. -№34(4). — P.349-357.
23. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera / Marčuk L.M., Nikiforov V.N., Scerbak J.F., Levitov T.A. et al. // *Bull World Health Organ*. — 1971. — № 45(1). — P. 77-83.
24. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh / Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., Moine D. et al. // *EBioMedicine*. — 2016. — №4. — P. 124-137.
25. Bondarenko, Elena Arturovna. *Kliniko-mikrobiologicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija topicheskogo fagoterapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nyh zabojevanij parodontita: dis. ... kandidata medicinskih nauk : 14.01.14 / Bondarenko Elena Arturovna; [Mesto zashhity: Om. gos. med. akad.]. — Perm', 2011. — 147 s.*
26. Bacteriophage therapy in infective childhood asthma / Wittig H.J., Raffetto J.F., Bason R. // *JAMA*. — 1966. — №196(5). — P. 435.
27. Application of Bacteriophage-containing Aerosol against Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. 2016 / Ho Y.H., Tseng C.C., Wang L.S., Chen Y.T., Ho G.J., Lin T.Y., et al. // *PLoS ONE*. — №11(12): e0168380. doi:10.1371/journal.pone.0168380
28. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis / Hurley M.N., Forrester D.L., Smyth A.R. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 6: Art. No.: CD008037. DOI: 10.1002/14651858.CD008037.pub3.
29. Bakteriofagi dlja kupirovanija vspyshki, vyzvannoj *Staphylococcus aureus*, v otdelenii reanimacii novorozhdenjnyh / Aslanov B.I., Ljubimova A.V., Zueva L.P., Malashenko A.A. [i dr.] // *Medicinskij al'manah*. — 2015. — № 5 (40). — S. 115-118.
30. Decolonisation strategies targeting carriage of multi-drug resistant Gram-negative organisms / Tacconelli E., Torre-Cisneros J.R.-B., Eggimann Ph., de Smet A.M. et al. // *PROSPERO* 2017 CRD42017082729. — (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017082729)
31. Evaluation of bacteriophage therapy against the multi-drug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. *PROSPERO* 2018 CRD42018088332. — (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332)

Авторский коллектив:

Саперкин Николай Валентинович — доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-903-847-45-89, e-mail: saperkinnv@mail.ru

Ковалишена Ольга Васильевна — профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(831)422-13-33, e-mail: kovalishena@mail.ru

Квашнина Дарья Валерьевна — ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)422-13-33, доб. 3623, e-mail: daria_tsariova@mail.ru

Раузендал Эсмеј — исследователь-микробиолог отдела медицинской микробиологии Университетского медицинского центра Университета Утрехта; тел.: +31-624-11-45-60, e-mail: E.Ruizendaal@umcutrecht.nl

Схолтен Роб — профессор кафедры эпидемиологии Университета Утрехта; тел.: +31-88-75-555-55, e-mail: R.J.P.Scholten@umcutrecht.nl

ПРИМЕНЕНИЕ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.В. Караулов, А.В. Горелов

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

Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies.

A.V. Karaulov, A.V. Gorelov

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

Резюме

Цель: обобщенная оценка клинической эффективности азоксимера бромиды при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков на основании данных контролируемых клинических исследований.

Материалы и методы: были отобраны 5 клинических исследований, включающих данные 542 пациентов в возрасте 3–18 лет, в которых сравнивались эффективность терапии азоксимера бромидом в составе комплексной терапии и эффективность стандартной симптоматической терапии.

Результаты: результаты мета-анализа демонстрируют, что добавление азоксимера бромиды к терапии респираторных инфекций у пациентов в возрасте 3–18 лет с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры: обобщенная разница составила -1,92 дня в пользу терапии азоксимера бромидом (95 % доверительный интервал -1,65; -1,15) согласно модели случайных эффектов и -1,4 дня (95 % доверительный интервал -3,16; -0,67) согласно модели фиксированных эффектов. Кроме того, применение азоксимера бромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации на 1,4 дня в сравнении с контрольной группой (95 % доверительный интервал -1,65; -1,15), головной боли – на 0,53 дня (95 % доверительный интервал -0,91; -0,15), боли в мышцах и суставах – на 1,59 дня (95 % доверительный интервал -2,1854; -1,0028) и продолжительности клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей – на 1,23 дня (95 % доверительный интервал -1,32; -1,14).

Заключение: включение азоксимера бромиды как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных заболеваний дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, оказывая положительное влияние на иммунные механизмы и практически не вызывая при этом побочных эффектов.

Ключевые слова: респираторные инфекции, ОРВИ, мета-анализ, азоксимера бромиды.

Abstract

Objective. The aim of this meta-analysis is to summarize clinical efficacy of azoximer bromide for treatment of inflammatory respiratory infections in children and adolescents based on data from controlled clinical trials.

Materials and methods. In total 5 clinical studies with data from 542 patients aged 3–18 years were selected where effectiveness of therapy with addition of azoximer bromide to combination therapy was compared to standard symptomatic treatment.

Results. The results of the meta-analysis demonstrate that the addition of azoximer bromide from the first day to respiratory infections treatment in patients aged 3-18 years helps to reduce temperature normalization time [mean difference -1,92 day in favour of treatment with investigational drug (95 % confidence interval 1,65; 1,15) according to the random effects model or -1,4 days (95 % confidence interval 3,16; 0,67) according to fixed effects model]. Moreover azoximer bromide use in inflammatory respiratory infections treatment reduces the duration of fever and intoxication symptoms by 1,4 days in comparison with the control group (95 % confidence interval 1,65; 1,15), headache by 0,53 days (95 % confidence interval -0,91; -0,15), muscle and joint pain by 1,59 days (95 % confidence interval -2,1854; -1,0028) and catarrhal symptoms by 1,23 days (95 % confidence interval 1,32; 1,14).

Conclusion. Addition of azoximer bromide as nosotropic therapeutic agent to combination therapy of respiratory diseases make possible to control intoxication symptoms in a better way, reduces the morbidity of infectious and inflammatory process, has positive effect on immune mechanisms and causes almost no side effects.

Key words: respiratory infections, ARVI, meta-analysis, azoximer bromide

Введение

В структуре инфекционной заболеваемости в России острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют до 95–97%. Ежегодно в России порядка 10–40% населения переносит ОРВИ не менее одного раза. Согласно данным Минздрава России и Роспотребнадзора, общее количество переболевших ОРВИ и гриппом составило 7,79 млн человек (5,3% от населения страны) в эпидемический сезон 2015/2016 годов и 13,67 млн человек (9,6% от населения) в сезон 2016/2017 годов [1, 2]. В эпидемический сезон 2017/2018 годов гриппом и ОРВИ переболело 10,4% жителей России [3]. Дети в возрасте до 14 лет переносят ОРВИ значительно чаще взрослых, из общего числа переболевших за сезон 2015/2016 года дети в возрасте 0–2 года составили 17,3%, 3–6 лет – 24,6%, школьники 7–14 лет – 20%, лица старше 15 лет – 38,1% [1]. Экономический ущерб от гриппа и ОРВИ в 2018 г., по ориентировочным расчетам Роспотребнадзора, превысил 520 млрд руб. [4]

Ведущее значение в патогенезе ОРВИ и гриппа имеет синдром общей интоксикации организма, проявляющийся такими симптомами, как жар, озноб, головная боль, боль в мышцах и суставах, общая слабость, нарушение сна, снижение аппетита. Ведущую роль в развитии синдрома общей интоксикации при инфекционно-воспалительных заболеваниях играют токсины. Они могут быть как экзогенной (бактериальные, вирусные, грибковые токсины), так и эндогенной природы – эндотоксины (липополисахариды) и продукты деградации клеток пораженных инфекцией тканей собственного организма.

Многочисленными исследованиями было показано, что интоксикация организма при инфекционном процессе усугубляется неадекватной реакцией нейтрофилов в ответ на патоген, исходом которой является образование суицидальных нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [5]. В процессе формирования суицидальных НВЛ происходит выброс в окружающее пространство ядерного содержимого нейтрофилов, содержащего нити ДНК, окруженные положительно заряженными (катионными) белками гистонами, нейтрофильную эластазу, пептид LL-37 и миелопероксидазу [6]. Наиболее токсичными компонентами в составе НВЛ являются гистоны, которые, попав во внеклеточное пространство, оказывают повреждающее действие в отношении клеток собственного организма, тем самым усиливая проявления синдрома общей интоксикации. В исследованиях было доказано, что тяжесть течения инфекционно-воспалительного заболевания коррелирует с уровнем формирования НВЛ [5].

Зачастую именно синдром общей интоксикации лежит в основе тяжелого состояния пациента

с инфекционной патологией, развития осложнений со стороны ключевых органов и систем организма. Поэтому стратегия ведения пациента с респираторной инфекцией должна быть нацелена не только на снятие симптомов, таких как снижение температуры, уменьшение головной боли, но и на патогенетические звенья развития синдрома общетоксической интоксикации – снижение уровня экзо- и эндотоксинов, с одной стороны, обеспечивая их сорбцию и удаление из организма, с другой стороны – предупреждая их формирование, т.е. обеспечивая гибель и элиминацию инфекционного возбудителя и подавление образования НВЛ и одновременно обеспечивая контроль над продукцией провоспалительных цитокинов, с которыми связано развитие цитокинового шторма.

В отношении симптоматической и этиотропной терапии в настоящее время существуют обоснованные рекомендации, основанные на убедительной доказательной базе клинических исследований. Что касается патогенетически обоснованной детоксицирующей терапии, то до сих пор рекомендации ограничиваются обильным питьем и при необходимости проведением инфузионной терапии с целью нормализации водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса организма и коррекции патологических потерь жидкости организмом или их предотвращения. В настоящее время нет рекомендаций в отношении применения препаратов, оказывающих влияние на формирование НВЛ и способных снижать уровень экзо- и эндотоксинов в плазме крови без каких-либо побочных реакций.

Азоксимера бромид – препарат с высоким профилем безопасности, обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным. Азоксимера бромид был разработан в Институте иммунологии РФ и применяется в терапии инфекционно-воспалительных респираторных заболеваний уже более 22 лет. В клинических исследованиях было показано, что добавление азоксимера бромида к терапии ОРВИ и других респираторных инфекций способствует сокращению срока нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо, уменьшению симптомов интоксикации, снижению числа осложнений и частоты ОРВИ. Азоксимера бромид проявляет выраженные детоксицирующие свойства, которые обусловлены его высокой абсорбционной способностью, благодаря которой азоксимера бромид способен связывать токсины и выводить их из организма. Кроме того, азоксимера бромид повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов [7, 8], ускоряет созревание дендритных клеток и их миграцию в лимфоидные органы с последующим развитием адаптивного иммунного ответа, сопро-

возрастающего высоким уровнем продукции антигенов и нормализацией показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+). Азоксимера бромид также повышает активность натуральных киллеров, повышая их способность к дегрануляции, что является критически важным в противовирусном иммунном ответе. Не так давно было открыто еще одно очень важное свойство азоксимера бромида — влияние на НВЛ [9]. Азоксимера бромид в исследованиях *in vitro* показал дозозависимое подавление формирования суицидальных НВЛ, которые, как известно, инициируют массовую гибель нейтрофилов и с которыми в первую очередь связывают негативное воздействие НВЛ на организм при инфекционном воспалении. Все перечисленные выше свойства препарата позволяют уменьшить общую интоксикацию при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, снизить тяжесть их течения и ускорить выздоровление. Таким образом, азоксимера бромид рассматривается как препарат с высоким потенциалом патогенетического действия в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта.

Цель исследования — обобщенная оценка клинической эффективности азоксимера бромида при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков на основании данных контролируемых клинических исследований.

Материалы и методы

Стратегия поиска исследований

Первым этапом был поиск всех клинических исследований препарата азоксимера бромид в русскоязычных и международных источниках. Источники данных для идентификации рандомизированных контролируемых исследований включали электронные базы данных, такие как: PubMed, Embase, Cochrane Library, eLibrary, Научная электронная библиотека «Киберленинка». Поиск осуществлялся с использованием ключевых терминов: «азоксимера бромид», «инфекция дыхательных путей» и «дети» (до марта 2019 г.). Также у компаний-производителей были запрошены отчеты о клинических исследованиях препаратов, содержащих азоксимера бромид в качестве основного действующего вещества.

Далее был проведен отбор исследований из статей и отчетов по представленным ниже критериям. Исследования, включенные в мета-анализ, должны были соответствовать следующим критериям отбора:

1. Сравнительные контролируемые клинические исследования инфекционно-воспалительных

заболеваний дыхательных путей (в том числе разного дизайна: рандомизированные двойные слепые, открытые рандомизированные и открытые когортные исследования).

2. Участники: дети с диагнозом «респираторные инфекционно-воспалительные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, пневмония».

3. Возраст участников исследования от 3 до 18 лет (дети и подростки).

4. Путь введения препарата — пероральный, сублингвальный или интраназальный.

5. Время начала приема исследуемого препарата: с первого дня в составе комплексной терапии.

6. В исследовании должны сравниваться применение стандартной симптоматической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (с применением плацебо или без него) и применение азоксимера бромида на фоне стандартной симптоматической терапии (при условии, что стандартная терапия в двух сравниваемых группах не отличается).

7. Критерии оценки эффективности, используемые в исследовании: сроки нормализации температуры тела, продолжительность отдельных симптомов респираторных инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе симптомов лихорадки и интоксикации, головной боли, боли в мышцах и суставах и симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей).

Из анализа были исключены:

1. Исследования, проведенные во взрослой популяции.

2. Исследования нозологий, не связанных с респираторными инфекциями.

3. Исследования, в которых дополнительно применялись другие виды терапии, кроме терапии азоксимера бромидом и стандартной симптоматической и этиотропной терапии (например, с применением других иммуномодуляторов).

4. Исследования, в которых отсутствовали такие конечные точки, как длительность лихорадки и интоксикации; длительность головной боли; длительность боли в суставах и мышцах; продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

5. Обзорные статьи, повторяющие данные других исследований.

Конечные точки исследований, используемые в мета-анализе

Мета-анализ проводился по первичному показателю эффективности: «средние сроки нормализации температуры тела», а также по следующим вторичным показателям эффективности:

- длительность лихорадки и интоксикации;
- длительность головной боли;
- длительность боли в суставах и мышцах;

— продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

Сроки нормализации температуры рассчитывались с первого дня назначения терапии в рамках клинического исследования (исследуемым препаратом или плацебо на фоне комплексной терапии, симптоматической терапии в контрольной группе).

В случае, если в исследовании были приведены длительность лихорадки и интоксикации в качестве отдельных показателей эффективности, для анализа использовали симптом с большей продолжительностью.

Статистический анализ

Мета-анализ проводился с использованием программного обеспечения NCSS 2019, v19.0.2. В программе реализованы методы, описанные ранее [11].

Оцениваемые параметры включали сроки нормализации температуры, длительность лихорадки и интоксикации, симптомов головной боли, боли в суставах и мышцах и продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей. Для анализа первичного показателя эффективности, включенного в мета-анализ (средние сроки нормализации температуры тела в днях), использовали две модели: модель случайных эффектов (Random Effects Model) и модель фиксированных эффектов (Fixed Effects Model). Дополнительно анализировали результаты вторичных показателей эффективности с помощью модели фиксированных эффектов.

Количественные переменные представлены как средние различия с соответствующим 95% доверительным интервалом. В анализе использо-

вались только имеющиеся данные, пропущенные значения не восстанавливались. Если была представлена ошибка среднего, соответствующее стандартное отклонение было рассчитано с помощью умножения на квадратный корень числа пациентов в группе. Для мета-анализа уровень статистической значимости был установлен как 5%.

Результаты и обсуждение

Дизайн отобранных для анализа исследований

В результате проведенного поиска исследований и последующего их анализа были отобраны пять клинических исследований, касающихся исследований азоксимера бромида и соответствующих критериям отбора, из общего числа 274 статей и отчетов, с участием более 19 000 пациентов. Из отобранных 5 исследований с участием 540 детей основную группу составили 334 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, которым был назначен азоксимера бромид в составе комплексной терапии. Группу контроля составили 206 человек. Возраст пациентов составлял от 3 до 18 лет (дети и подростки). Показания к применению — ОРВИ/ОРЗ в 4 исследованиях, в одном исследовании изучались пациенты с внебольничной пневмонией у часто болеющих ОРЗ детей [12]. Наименьшее число участников составляло 40 человек, наибольшее — 207 человек (табл.).

Среди отобранных исследований 2 исследования [10, 13, 14] были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, 3 исследования [8, 10, 12, 15] — открытыми рандомизированными с контрольной группой, получавшей только симптоматическую терапию. Азоксимера бромид назначали в составе

Таблица

Характеристики клинических исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Размер выборки (Т/С)	Диагноз	Конечные точки	Возраст пациентов (лет)
Вавилова В.П. (2015) [8]	84 + 83/40	ОРВИ	1, 3, 4, 5	3–6
Маланичева Т.Г. (2018) [12]	30/25	Среднетяжелые формы внебольничной пневмонии у часто болеющих ОРЗ детей	2	3–7
Харламова Ф.С. (2013) [14]	52/46	ОРВИ с явлениями острого ларинготрахеобронхита средней степени тяжести	2, 5	3–14
Харит С.М. (2017(1)) [10,15]	20/20	ОРЗ на фоне частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (более 5 раз в год)	1, 2	12–18
Харит С.М. (2017(2)) [10,13]	65/65	ОРВИ	1, 3, 4	3–14

Т — группа тестируемого препарата (основная группа); С — контрольная группа. Конечные точки: 1 — средние сроки нормализации температуры тела, 2 — длительность лихорадки и интоксикации, 3 — длительность головной боли, 4 — длительность боли в суставах и мышцах, 5 — продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

комплексной терапии на фоне симптоматической терапии с первого дня терапии в основной группе во всех исследованиях, за исключением одного [8], в котором было две группы терапии азоксимером бромидом: с первого дня исследования у 84 участников и с четвертого дня исследования у 83 участников. Данные, полученные во второй группе данного исследования, не вошли в настоящий мета-анализ.

Анализ первичного показателя эффективности

Первичный показатель – средние сроки нормализации температуры тела.

В 3 клинических исследованиях были представлены данные по срокам нормализации тем-

пературы у пациентов [8, 10, 13, 15]. Согласно полученным результатам, были проанализированы данные от 156 пациентов в группе терапии азоксимера бромида и 115 пациентов в контрольной группе (все они получали плацебо). Результаты статистического анализа показали значимые, имеющие клиническое значение различия по срокам нормализации при сравнении группы терапии азоксимера бромида с контрольной группой, как при применении модели случайных эффектов (обобщенная разница составила 1,92 дня в пользу терапии исследуемым препаратом; 95% ДИ -1,65; -1,15), так и при использовании модели фиксированных эффектов (обобщенная разница 1,4 дня в пользу применения исследуемого препарата; 95% ДИ -3,16; -0,67) (рис. 1).

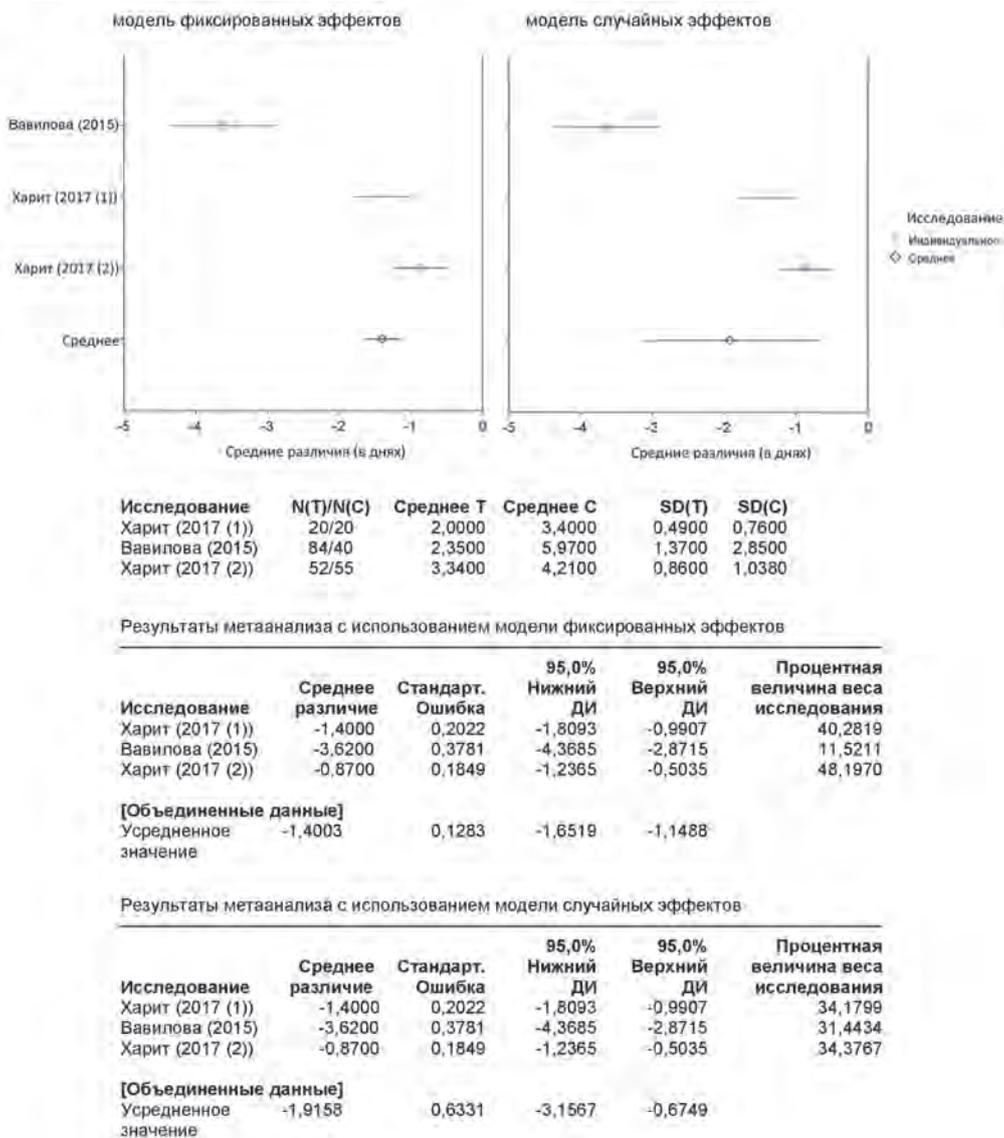


Рис. 1. Средние сроки нормализации температуры тела: Т – группа препарата азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

Анализ вторичных показателей эффективности

Вторичный показатель – длительность лихорадки и интоксикации

Данные по длительности лихорадки и интоксикации также были представлены в трех клинических исследованиях [10, 12, 14, 15]. Группа терапии с применением азоксимера бромида включала 102 пациента, контрольная группа (плацебо) – 91 пациента, для которых были получены данные о длительности лихорадки и интоксикации. Применение азоксимера бромида также показало снижение длительности лихорадки и интоксикации по сравнению с контрольной группой. Обобщенная

разница составила 1,4 дня в пользу применения исследуемого препарата (95% ДИ -1,65; -1,15) (рис. 2).

Вторичный показатель – длительность головной боли

Длительность головной боли оценивалась в двух исследованиях [8, 10, 13]. Данные по длительности головной боли были получены от 193 пациентов, из которых в составе комплексной терапии азоксимера бромид принимали 115 пациентов, а плацебо – 78 пациентов. Было выявлено статистически значимое различие, свидетельствующее о сокращении продолжительности симптома при применении азоксимера бромида (обобщенная разница -0,53 дня, 95% ДИ -0,91; -0,15) (рис. 3).

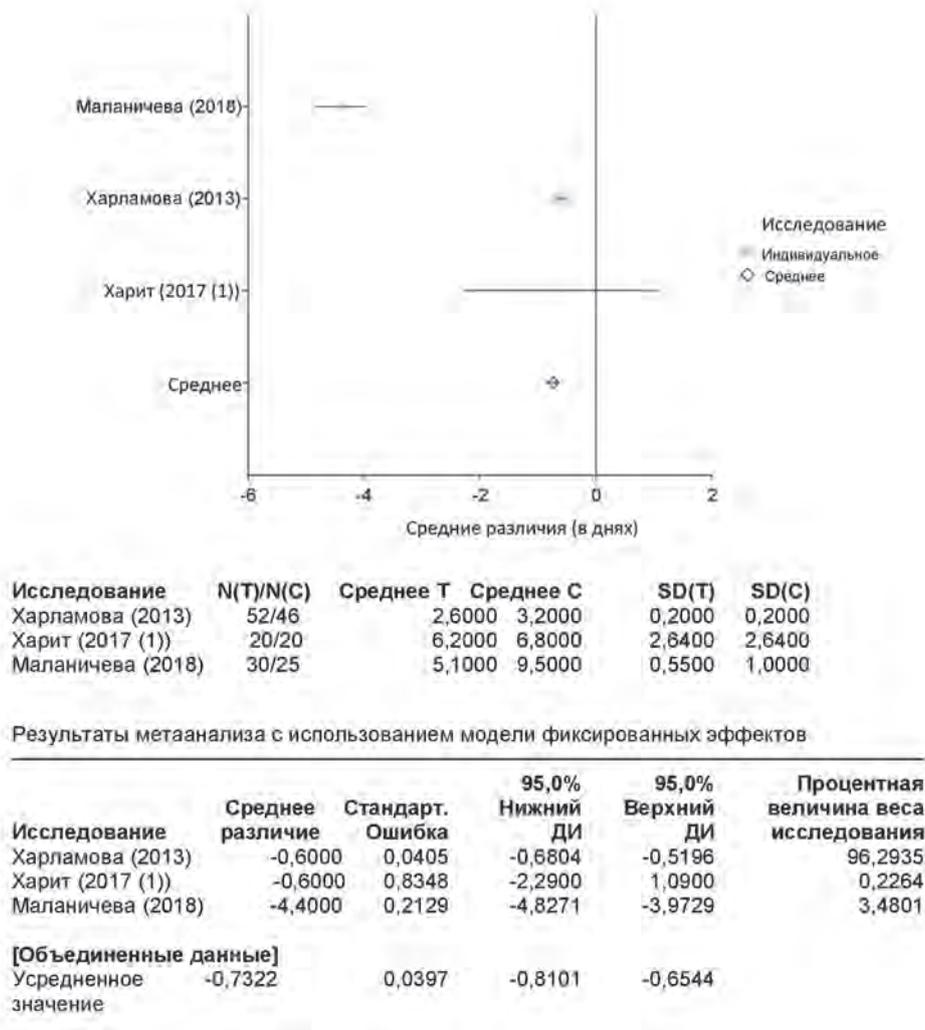


Рис. 2. Длительность лихорадки и интоксикации: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

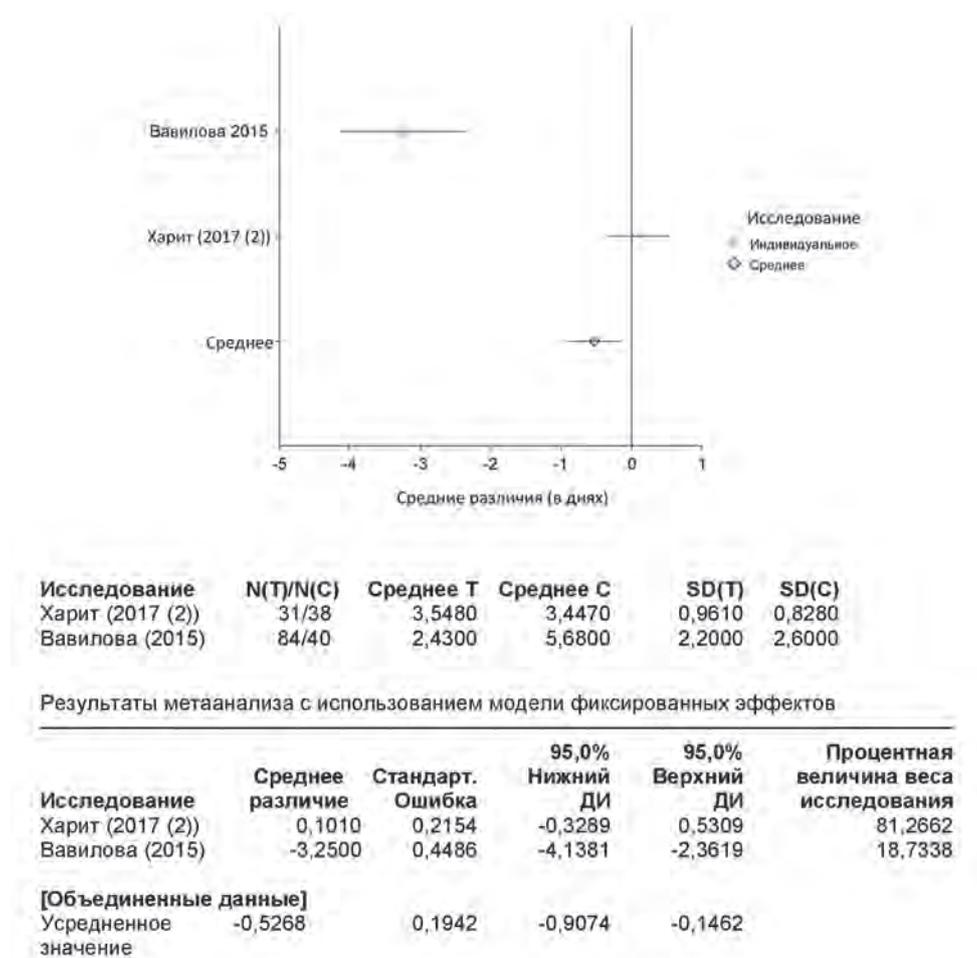


Рис. 3. Длительность головной боли: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

Вторичный показатель – длительность боли в суставах и мышцах

Оценка длительности боли в суставах и мышцах проводилась в рамках 2 клинических исследований [8, 10, 13], в результате которых получены данные по вторичному показателю от 101 пациента в основной группе и 54 пациентов в контрольной группе. Применение азоксимера бромида снижает продолжительность боли в суставах и мышцах на 1,59 дня в сравнении с контрольной группой; обнаруженное различие статистически значимо (95% ДИ -2,19; -1,003) (рис. 4).

Вторичный показатель – продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей

Данные по продолжительности клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей были представлены в 2 исследованиях [8, 14]. Группа терапии с применением азоксимера бромида включала 136 пациентов, контрольная группа (плацебо) – 86 пациентов. Так же, как и для других симптомов (лихорадки и интоксикации,

головной боли, боли в мышцах и суставах), было установлено статистически значимое различие, свидетельствующее в пользу применения исследуемого препарата (обобщенная разница -1,23 дня, 95% ДИ 1,32; 1,14) (рис. 5).

В результате проведенного мета-анализа данных 5 клинических исследований было установлено, что добавление азоксимера бромида к терапии респираторных инфекций сокращает сроки нормализации температуры тела.

Было установлено, что данное различие является статистически значимым как в результате анализа с применением модели случайных эффектов, так и при применении модели фиксированных эффектов, что подтверждает ранее сделанные выводы о клинической эффективности азоксимера бромида при терапии ОРЗ у детей [10].

Известно, что большинство токсинов проявляют свойства пирогенов и, действуя опосредованно, через эндогенные пирогены, вызывают смещение установочной точки в центре терморегуляции гипоталамуса посредством индукции синтеза простагландина E2. Длительность лихорадки при инфек-

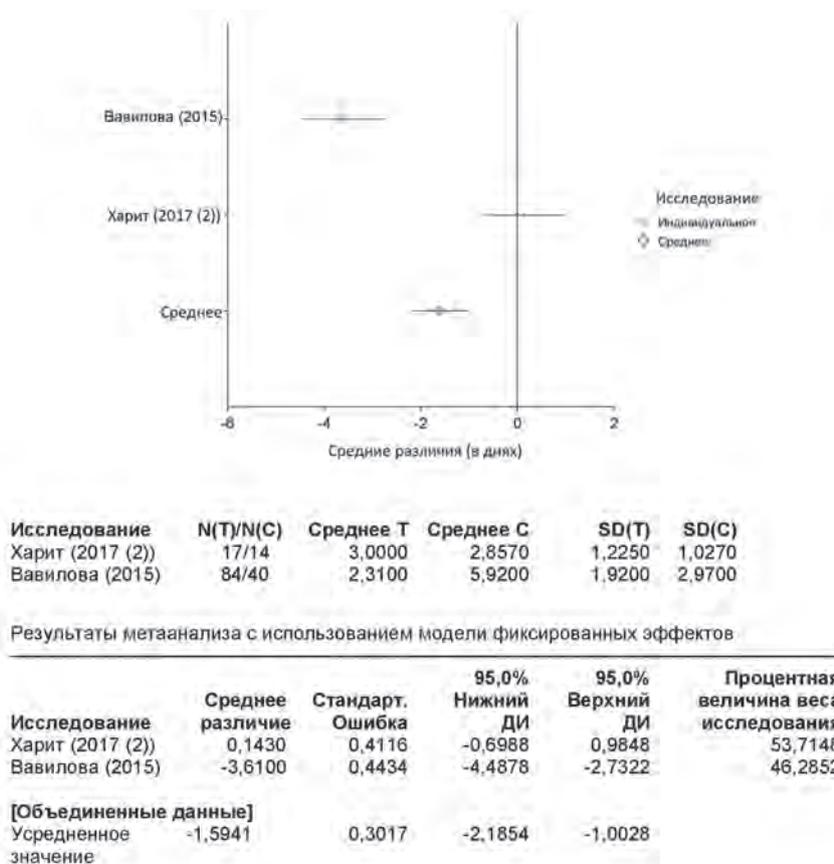


Рис. 4. Длительность боли в суставах и мышцах: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

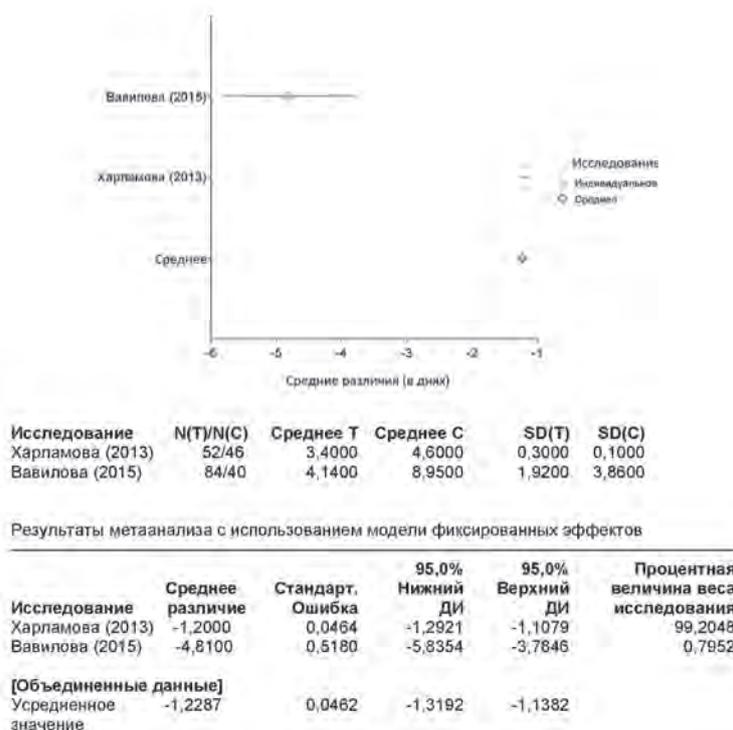


Рис. 5. Продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

ционно-воспалительном процессе, как правило, зависит от скорости купирования острого воспаления. Известно, что инициированное патогенными возбудителями воспаление может активно поддерживаться внутренними механизмами, основными из которых являются неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли, интерферонов, макрофагального воспалительного белка-1 α , а также массивное формирование НВЛ.

Источником эндогенных пирогенов являются в основном клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты), источником НВЛ – нейтрофильные гранулоциты. Влияние азоксимера бромид на сокращение сроков нормализации температуры обусловлено его способностью, с одной стороны, подавлять формирование НВЛ, с другой – снижать синтез провоспалительных цитокинов.

По вторичным показателям эффективности, проанализированным в рамках настоящего мета-анализа (длительность лихорадки и интоксикации, длительность боли в суставах и мышцах, длительность головной боли, продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей), также было установлено статистически значимое различие в пользу применения исследуемого препарата.

Значимый клинический эффект азоксимера бромид в отношении симптомов интоксикации согласуется с полученными ранее данными о влиянии азоксимера бромид на маркеры интоксикации при пневмонии и других патологических состояниях с ярко выраженной интоксикацией, таких как ожоговая интоксикация, панкреонекроз, сепсис [12, 16, 17, 18]. Патологический процесс, сопровождающий интоксикацию, носит универсальный характер. Существует несколько универсальных маркеров, характеризующих данный процесс. Одним из таких маркеров является повышение в крови концентрации молекул малой и средней молекулярной массы, а также олигопептидов, концентрация которых в норме невелика и строго контролируется организмом [19, 20]. Для оценки степени тяжести интоксикации используют также лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), определение концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, гидроперекиси и др. Во многих клинических исследованиях по оценке эффективности азоксимера бромид отмечалось, что применение данного препарата существенно усиливало эффективность этиотропной терапии, что выражалось как в отчетливом ослаблении клинических проявлений эндотоксикоза, так и в регрессии лабораторных признаков синдрома эндогенной интоксикации. Благодаря добавлению азоксимера бромид к основной этиотропной и

симптоматической терапии общая продолжительность лихорадочного периода была существенно ниже и наблюдался более выраженный регресс воспалительных явлений. Одновременно значительно снижалась концентрация в крови молекул низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов, нормализовался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), снижалась концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Применение азоксимера бромид приводило также к снижению концентрации токсичных веществ бактериального происхождения (липополисахаридов) в плазме крови в период токсемии [18].

Азоксимера бромид обладает несколькими механизмами влияния на интоксикацию. Азоксимера бромид может адсорбировать токсины и выводить их из организма. Активируя фагоцитоз, азоксимера бромид помогает очистить организм от микроорганизмов, их останков и компонентов разрушенных клеток собственного организма. И наконец, предупреждая формирование НВЛ, азоксимера бромид предотвращает гибель иммунокомпетентных клеток, сохраняя их функциональную активность, а также предотвращает выброс цитотоксичного внутриядерного содержимого нейтрофилов в окружающие ткани, ограничивая их повреждение. Предотвращение формирования НВЛ с одновременной активацией фагоцитоза позволяет перенаправить активность фагоцитов от цитотоксического (деструктивного) процесса в сторону защитного (позитивного) процесса как наиболее эффективного и выгодного при инфекционном воспалении.

Следует отметить, что во всех проанализированных исследованиях был отмечен высокий профиль безопасности азоксимера бромид. В ходе терапии аллергических реакций на препарат или побочных реакций практически не наблюдалось. В ходе исследования III фазы [13] не было выявлено достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов, принимавших азоксимера бромид и плацебо. Препарат нетоксичен и хорошо переносится у пациентов, в том числе и у детей с 3 лет.

Таким образом, благодаря способности адсорбировать токсины, ингибировать формирование НВЛ, снижая их цитотоксический эффект, повышать фагоцитарную активность, нормализовать показатели Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+), усиливать гуморальный ответ, азоксимера бромид оказывает влияние на патогенез заболевания, что проявляется доказанными в мета-анализе клиническими эффектами в виде сокращения сроков нормализации температуры и уменьшения продолжительности симптомов респираторных инфекций.

Азоксимера бромид применяется в составе комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей в России более 22 лет и демонстри-

рует хороший клинический эффект, обладая при этом высоким профилем безопасности.

Представленный в статье мета-анализ имеет апостериорный (post hoc) характер. В мета-анализ, к сожалению, не вошло большое число исследований, которые содержали информацию только о вторичных показателях эффективности, производных от показателей, включенных в анализ и для которых в публикациях или отчетах не были приведены первичные данные (в анализе применялись жесткие подходы без методики восстановления пропущенных значений). Например, в мета-анализ не были включены данные о скорости выздоровления (по причине отсутствия данных о длительности болезни) и об относительном снижении заболеваемости ОРВИ (в связи с отсутствием данных о количестве эпизодов).

Заключение

В результате мета-анализа 5 клинических исследований, в которых изучали добавление азоксимера бромид к терапии острых и хронических респираторных инфекций, в том числе гриппа и ОРВИ, у пациентов в возрасте 3–18 лет было установлено, что добавление к терапии азоксимера бромид с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры на 1,92 дня согласно модели случайных эффектов и на 1,4 дня согласно модели фиксированных эффектов. Кроме того, применение препарата азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации на 1,4 дня в сравнении с контрольной группой, головной боли — на 0,53 дня, боли в мышцах и суставах на — 1,59 дня; продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей — на 1,23 дня. Включение азоксимера бромид как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных заболеваний имеет большое значение, поскольку его применение дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, оказывая положительное влияние на иммунные механизмы и практически не вызывая при этом побочных эффектов.

Литература

1. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20 июня 2016 г. N 01/7783-16-27: «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016 годов». — М.: Роспотребнадзор, 2016.
2. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 9 июня 2017 г. N 01/7567-17-27: «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 годов». — М.: Роспотребнадзор, 2017.
3. Селькова, Е.П. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии / Е.П. Селькова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — №11. — С. 49–53.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Роспотребнадзор, 2019. — 254с. Доступно по адресу: https://www.rosotrebнадzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyu-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf
5. Cortjens B., van Woensel J.B.M., Bem R.A. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? // Paediatric Respiratory Reviews. — 2017. — №21. — P. 54–61.
6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science. — 2004. — №5;303(5663). — P. 1532-5.
7. Вавилова, В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца / В.П. Вавилова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2005. — № 1 (4). — С. 47–53.
8. Вавилова, В.П. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2015. — №3. — С. 76–81.
9. Пинегин, Б.В. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек / Б.В. Пинегин [и др.] // РМЖ. — 2019. — №1 (II). — С. 42–46.
10. Харит, С.М. Азоксимера бромид — безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы / С.М. Харит, А.Н. Галустян // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2017 — №2. — С. 55–61.
11. Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R. et al. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
12. Маланичева, Т.Г. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей / Т.Г. Маланичева, Е.В. Агафонова // Детские инфекции. — 2018. — № 17(4). — С. 38–42.
13. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения в составе комплексной терапии препарата Полиоксидоний®, таблетки, 12 мг (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет: отчет о результатах клинического исследования. — Московская область: ООО «НПО Петровакс Фарм», 2008. — 342 с.
14. Харламова, Ф.С. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРИ у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 11. — С. 12–20.
15. Клиническое исследование безопасности и эффективности Полиоксидония таблеток 12 мг для профилактики и лечения частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей: отчет о результатах клинического исследования / гл. иссл. Тимченко В.Н. — СПб: Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия, 2008. — 14 с.
16. Дударев, И.В. Эффективность Полиоксидония в экстракорпоральной терапии сепсиса у больных с врож-

денными пороками сердца / И.В. Дударев, Л.П. Сизякина, А.П. Дюжиков // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 6. — С. 353–356.

17. Аверкиев, В.Л. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом / В.Л. Аверкиев [и др.] // Иммунология. — 2002. — Т. 23, №6. — С. 359–363

18. Гординская, Н.А. Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных / Н.А. Гординская [и др.] // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 6. — С. 363–365.

19. Ибрагимова, О.М. Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / О.М. Ибрагимова [и др.] // Детские Инфекции. — 2014. — № 13 (2). — С. 61–63.

20. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике в 2 тт. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 792 с.

References

1. Letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance dated 20 June 2016. N 01/7783-16-27: "About outcome of 2015–2016 influenza and ARVI epidemic season". Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2016. (in Russian)

2. Letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance dated 9 June 2017. N 01/7567-17-27: "About outcome of 2016–2017 influenza and ARVI epidemic season". Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2017. (in Russian)

3. Selkova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., Oranesyan A.S. Results on influenza and acute respiratory viral infection in the 2017–2018 epidemic seasons. Features of etiotropic therapy. *Russkiy medicinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozrenie.* — 2018. — № 11. P. 49–53. (in Russian)

4. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2019. — 254 p. (in Russian) Available from: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>

5. Cortjens B., van Woensel J.B.M., Bem R.A. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? *Paediatric Respiratory Reviews* 21 (2017) 54–61

6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. — 5;303(5663). — P. 1532-5.

7. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.B. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *Russkiy medicinskiy zhurnal.* — 2019. — №1(II). — P. 42-46. (in Russian)

8. Vavilova V.P., Perevoschikova N.K. Rizo A.A. et al. The use of immunomodulator Polyoxidonium in therapy of children

with pathology lymphopharyngeal ring. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* — 2005. — №1 (4). — P.47-53—4. (in Russian)

9. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. The possibilities of modern treatment of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum. Pediatriya.* — 2015. — №3. — P. 76-81. (in Russian)

10. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III // *Consilium Medicum. Pediatriya.* — 2017. — №2. — P. 55-61. (in Russian)

11. Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., & Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

12. Malanicheva T.G., Agafonova E. V. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. *Detskie infektsii.* — 2018. — №17(4). — P. 38-42. (in Russian)

13. Multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical study to investigate efficacy and safety of use of 12 mg Polyoxidonium® tablets (LLC "NPO Petrovax Pharm") as part of combined therapy of acute upper respiratory infections of children aged 3-14 years: Clinical Study Report. Moscow Region: LLC "NPO Petrovax Pharm", 2008. — 342 pp. (in Russian)

14. Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kuzmenko L.V. et al. Immunomodulatory agent Polyoxidonium for treatment of acute respiratory infections in children. *Effektivnaya farmakoterapiya.* — 2013. — №11. — P. 12-20. (in Russian)

15. Clinical study of safety and efficacy of Polyoxidonium tablets 12 mg for prophylaxis and treatment of recurrent upper respiratory tract diseases: clinical study report. Principal investigator Timchenko V.N. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Pediatrics Medical Academy, 2008. — 14 pp. (in Russian)

16. Dudarev I.V., Sizyagina L.P. Dyuzhkov A.P. Efficacy of Polioxidonium in extracorporeal therapy of sepsis in patients with congenital heart defects. *Immunologiya.* — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 353-356. (in Russian)

17. Averkiev V.L. Tarasenko V.S. Latysheva T.V., Averkieva L.V. Correction of immunological disorders in patients with pancreonecrosis. *Immunologiya.* — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 359-363. (in Russian)

18. Gordinskaya N.A. Pylaeva S.I. Sidorkin V.G., Aminev V.A. Impact of Polyoxidonium on the intoxication level in patients with burns. *Immunologiya.* — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 363-365. (in Russian)

19. Ibragimova O.M., Alekseyeva L.A., Babachenko I.V., Bessonova T.V. Clinical and laboratory evaluation of intoxication syndrome in children with acute respiratory viral infections. *Detskie infektsii.* — 2014. — Vol. 13. № 2. — P. 61-63. (in Russian)

20. *Medical Laboratory Technology: A Guide to Clinical Laboratory Diagnostics, Vol. 2.,* edited by A.I. Karpishchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. — 792 p. (in Russian)

Авторский коллектив:

Караулов Александр Викторович — заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: +7-967-119-88-33, e-mail: drkaraulov@mail.ru

Горелов Александр Васильевич — профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)304-56-96, e-mail: zdn@pcr.ru

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТОЙКИМ ОТВЕТОМ НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Д.Ю. Константинов¹, Г.В. Недугов²

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

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

Predict of the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C

D.Yu. Konstantinov¹, G.V. Nedugov²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

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

Резюме

Цель: разработать на основе клиничко-лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

Материалы и методы: изучены исходы в отношении развития липидного дистресс-синдрома у 235 пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С на протяжении периода наблюдения от 1 года до 10 лет.

Результаты: на основе дискриминантного анализа данных комплексного обследования 135 пациентов разработана дискриминантная модель прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С. На основе данных обследования других 100 пациентов осуществлена кросс-проверка точности прогнозирования.

Выводы: разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 5 биохимических и иммунологических показателей крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, гомоцистеин, интерлейкины 4 и 10, ФНО) прогнозировать развитие липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования липидного дистресс-синдрома равны 100%. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

Ключевые слова: липидный дистресс-синдром, хронический вирусный гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, прогнозирование, дискриминантный анализ.

Abstract

The aim is to develop a method for predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic viral hepatitis C on the basis of clinical and laboratory data.

Materials and methods. The outcomes of lipid distress syndrome were studied in 235 patients with a sustained virological response to antiviral therapy of chronic hepatitis C during the follow-up period from 1 to 10 years.

Results. On the basis of discriminant analysis of the data of complex examination of 135 patients, a discriminant model of predicting the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. On the basis of the data of the survey of other 100 patients, cross-checking the accuracy of the prediction was carried out.

Conclusion. Developed diskriminantnaja model allows by identifying 5 of biochemical and immunological parameters of blood (low-density lipoproteins cholesterol, homocysteine, interleukin 4 and 10, TNF) to predict the development of lipid distress syndrome in patients with sustained response to antiviral therapy for chronic hepatitis C. The sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative results of forecasting and precision index developed forecasting model of Fisher discriminant lipid distress syndrome equal 100%. The proposed method should be used in clinical practice to predict development of lipid distress syndrome in patients with sustained response to antiviral therapy for chronic hepatitis C.

Key words: lipid distress syndrome, chronic viral hepatitis C, sustained virological response, prognosis, discriminant analysis.

Введение

Одним из важных аспектов течения инфекционного процесса, вызываемого вирусом гепатита С (HCV), является способность HCV-инфекции инициировать нарушения липидного обмена, сопровождающиеся системной патологической реакцией организма [1–3]. Возникающие вследствие указанной дислипидемии патобиохимические и патоморфологические процессы выходят за рамки органа-мишени – печени и способствуют возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний. Подобные метаболические нарушения, запускаемые различными патологическими факторами, одним из которых является HCV-инфекция, определены академиком В.С. Савельевым как липидный дистресс-синдром (ЛДС) [4].

Опасность ЛДС при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) объясняется не столько утяжелением течения HCV-инфекции под влиянием вызываемых ЛДС заболеваний, сколько их способностью к самостоятельному прогрессированию даже после элиминации HCV из организма. В этой связи необходимым компонентом изучения патофизиологических процессов, запускаемых HCV-инфекцией, представляется поиск методов прогнозирования развития ЛДС после достижения устойчивого вирусологического ответа на проведенную по любой из известных схем лечения противовирусную терапию ХГС.

Ранее нами был разработан способ прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии противовирусной терапии [5]. Однако данный метод неприменим к пациентам с устойчивым вирусологическим ответом, а также характеризуется относительно низкими показателями точности прогноза, особенно чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата прогнозирования [5]. Каких-либо иных способов прогнозирования ЛДС при ХГС не существует.

Цель исследования – разработать на основе клинико-лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С.

Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра, открытого на базе кафедры и клиники инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета, за период 2008–2018 гг. были изучены исходы в отношении развития ЛДС у 235 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС. Срок наблюдения за пациента-

ми после достижения стойкого вирусологического ответа составил 1–10 лет. В течение указанного срока наблюдения у 130 пациентов этой группы было зарегистрировано развитие ЛДС, а у 105 пациентов ЛДС не развился. Выбывших из-под наблюдения или пациентов с неизвестным исходом в проведенном исследовании не было.

В ходе исследования анализировали результаты лабораторного анализа (иммунный статус: интерлейкины-1, -2, -4, -10, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма; показатели цитолиза (АЛТ, АСТ, билирубин, общий холестерин, ПТИ, белковые фракции), холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), мезенхимально-воспалительного синдрома – тимоловая проба) липидного спектра (холестерин липопротеиды высокой плотности, холестерин липопротеиды низкой плотности, триглицериды, аполипопротеиды А и В, липопротеид (а)), гомоцистеин, метаболиты оксида азота обследования, проведенных на момент достижения устойчивого вирусологического ответа и в ходе дальнейшего наблюдения, а также пол и возраст пациентов. При включении в исследование в момент регистрации стойкого ответа у каждого пациента было зарегистрировано по 29 лабораторных и клинико-функциональных показателей.

Качественное и количественное определение HCV проводили методом полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск).

Факт развития ЛДС устанавливали при регистрации у пациента во время динамического наблюдения следующих показателей: дислипидемии (уровень общего холестерина превышает 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) > 3,0 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов > 1,7 ммоль/л), жировой инфильтрации печени, холестероза желчного пузыря, липогенного панкреатита.

Полученные данные случайным образом были разделены на 2 выборки из 135 и 100 пациентов. Результаты обследования 135 пациентов (80 пациентов с последующим развитием ЛДС и 50 без такового) использовали для построения дискриминантной модели. Для этого данные подвергали дискриминантному анализу методом групповых центроидов, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все зарегистрированные лабораторные показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение дискриминантной функции, позволяющей по оптимальному набору дис-

криминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих развитие или отсутствие ЛДС в будущем. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования развития ЛДС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F -статистик (F включения $> 11,0$). Помимо F -статистик каждой из переменных, на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как λ дискриминантной модели в целом; λ каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики λ каждой из переменных модели; F -статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 100 пациентов, не участвовавшие в дискриминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС или его отсутствия указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов развитием ЛДС и с его отсутствием, а именно по 50 пациентов. В ходе тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекс точности. Вероятности ошибок прогнозирования рассчитывали на основе переоценки плотностей распределения вероятностей значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС.

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

Результаты и обсуждение

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 29 лабораторных и функциональных показателей. Из них наиболее адекватным в аспекте прогнозирования ЛДС являлся диагностический комплекс, включавший концентрацию следующих показателей крови: ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Основанная на данных показателях дискриминантная функция имела вид:

$$DF = 347,612x_1 + 15,403x_2 + 61,848x_3 + 3,560x_4 + 110,687x_5,$$

где DF — значение дискриминантной функции; x_1 — концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л; x_2 — концентрация гомоцистеина, ммоль/л; x_3 — концентрация интерлейкина 4, пг/мл; x_4 — концентрация интерлейкина 10, пг/мл; x_5 — концентрация фактора некроза опухоли, пг/мл.

Указанная дискриминантная функция в целом являлась статистически значимой ($\lambda = 0,002$; $F = 13,270$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества полученной дискриминантной функции приведены в таблице.

Средние значения оценок дискриминантной функции в группе пациентов с развитием ЛДС и в группе с его отсутствием равнялись 4260,514 и 2161,665 соответственно. Отсюда значение константы дискриминации составило $C = 3211,09$.

Значительная удаленность центров распределений значений дискриминантной функции у пациентов с развитием и отсутствием ЛДС друг от друга и небольшая дисперсия этих значений (стандартные отклонения 50,416 и 38,090 соответственно) обеспечивают безошибочность и однозначность прогноза развития липидного дистресс-синдрома (вероятность ошибки прогноза равна нулю).

Аналогичные результаты были получены путем тестирования данных биохимического и иммунологического исследования крови 100 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС, не участвовавших в дис-

Таблица

Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	F	p	Толерантность
ХЛПНП	0,002	0,846	23,508	$3,514 \cdot 10^{-6}$	0,987
Гомоцистеин	0,002	0,905	13,536	$3,425 \cdot 10^{-4}$	0,961
Интерлейкин 4	0,002	0,890	15,916	$1,104 \cdot 10^{-4}$	0,973
Интерлейкин 10	0,002	0,884	16,928	$6,876 \cdot 10^{-5}$	0,965
ФНО	0,004	0,478	140,596	$2,169 \cdot 10^{-22}$	0,939

криминантном анализе. Для обеспечения одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов, у которых в течение 10 последующих лет наблюдения развился или не развился ЛДС, а именно по 50 пациентов.

Проведенная кросс-проверка показала отсутствие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов прогнозирования. ЛДС не развился ни у одного из 50 пациентов с отрицательным результатом и развился у всех пациентов с положительным результатом прогнозирования.

Таким образом, разработанная дискриминантная функция прогнозирования ЛДС характеризуется 100% показателями чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекса точности.

Центры распределений значений дискриминантной функции у пациентов тестовой выборки в группах с развитием и отсутствием ЛДС равнялись 4259,840 и 2154,134 соответственно и были также значительно удалены друг от друга, а стандартные отклонения значений дискриминантной функции составили 53,544 и 37,711 соответственно. Отсюда вероятность ошибки прогноза развития ЛДС также равна нулю даже при учете вместо выборочных значений указанных параметров распределений их интервальных оценок, наилучших в плане точности прогнозирования.

Полученные данные позволяют осуществлять прогнозирование развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС. Для этого необходимо оценить у пациента с устойчивым вирусологическим ответом комплекс из 5 указанных показателей и решить дискриминантную функцию, подставив в нее полученные значения. При $DF > C$ прогнозируют развитие, а при $DF \leq C$ прогнозируют отсутствие развития ЛДС в течение последующих 10 лет жизни.

Практическое использование разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС целесообразно продемонстрировать на следующих примерах.

Пример 1

У пациента Г., 39 лет с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 3,44 ммоль/л; гомоцистеин – 15,2 ммоль/л; интерлейкин 4 – 9,14 пг/мл, интерлейкин 10 – 81,9 пг/мл; ФНО – 17,0 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 3,44 + 15,403 \cdot 15,2 + 61,848 \cdot 9,14 + 3,560 \cdot 81,9 + 110,687 \cdot 17 = 4168,445.$$

Поскольку полученное значение $DF > C$, то делают вывод о развитии ЛДС у данного пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 3 года наблюдения в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета у данного пациента было зарегистрировано развитие ЛДС.

Пример 2

У пациента Ж. 42 лет с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 2,34 ммоль/л; гомоцистеин – 8,4 ммоль/л; интерлейкин 4 – 4,25 пг/мл, интерлейкин 10 – 37,4 пг/мл; ФНО – 7,3 пг/мл.

Значение дискриминантной функции для данных показателей равняется:

$$DF = 347,612 \cdot 2,34 + 15,403 \cdot 8,4 + 61,848 \cdot 4,25 + 3,560 \cdot 37,4 + 110,687 \cdot 7,3 = 2146,81.$$

Поскольку полученное значение $DF < C$, то делают вывод об отсутствии развития ЛДС у данного пациента в течение последующих 10 лет жизни.

Через 10 лет наблюдения в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета у данного пациента ЛДС не развился.

Выводы

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 5 биохимических и иммунологических показателей крови (ХЛПНП, гомоцистеина, интерлейкинов 4 и 10, ФНО) прогнозировать развитие ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

2. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов прогнозирования и индекса точности разработанной дискриминантной модели прогнозирования ЛДС равны 100%.

3. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития ЛДС у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию ХГС.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гурницкая, М.В. Состояние липидного обмена при хронических заболеваниях печени : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Гурницкая. – Ставрополь, 2006.
2. Константинов, Д.Ю. Хронический вирусный гепатит С и состояние гепатобилиарной системы : монография / Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, О.О. Голик. – Самара: Вектор, 2018. – 246 с.
3. Ткаченко, Л.И. Нарушение липидного обмена у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В.

Малеев, Д.М. Сариева // Архив внутренней медицины. — 2015. — № 6(26). — С. 50–56.

4. Савельев, В.С. Липидный дистресс-синдром : Руководство для врачей. 3-е изд., доп. и перераб. / В.С. Савельев, В.А. Петухов. — М.: МАКС Пресс, 2010, 657 с.

5. Константинов, Д.Ю. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома при хроническом вирусном гепатите С / Д.Ю. Константинов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — № 16(4). — С. 34–37.

References

1. Gurnitskaya MV. Sostoyanie lipidnogo obmena pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. Diss. Stavropol, 2006. (In Russian).

2. Konstantinov DYu, Popova LL, Golik OO. Khronicheskii virusnyi gepatit C i sostoyanie gepatobiliarnoi sistemy: monografiya. Samara: "Vektor" Publ., 2018, 246 p. (In Russian).

3. Tkachenko L.I., Maleev V.V., Sarieva D.M. Narushenie lipidnogo obmena u bol'nyh hronicheskim gepatitom S. Arhiv vnutrennej mediciny. 2015;6(26):50-6. (In Russian).

4. Savel'ev VS, Petukhov VA. Lipidnyi distress-sindrom. Moscow: «MAKS Press» Publ., 2010, 657 p. (In Russian).

5. Konstantinov D.Ju., Nedugov G.V., Suzdal'cev A.A., Konstantinova E.A. Progno-zirovanie razvitija lipidnogo distress-sindroma pri hronicheskom virusnom gepatite S. Infekcionnye bolezni. 2018; 16(4): 34–37. (In Russian).

Авторский коллектив:

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

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

КОМПЛЕКСНОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ И МАЛОИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ВЕНТРИКУЛИТАМИ

А.С. Поживил^{1,2}, А.Ю. Щербук¹, А.П. Ляпин², Ю.А. Щербук¹

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

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Complex antibacterial and minimally invasive surgical treatment of children with ventriculitis

A.S. Pozhivil^{1,2}, A.Yu. Shcherbuk¹, A.P. Lyapin², Yu.A. Shcherbuk¹

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

² Children City Clinical hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга на сегодняшний день, несмотря на большие возможности современной медицины, остаются важной и до конца не решенной проблемой в нейрохирургии. Среди таких заболеваний венитрикулит занимает особое место ввиду развития жизнеугрожающего состояния, требующего экстренного, интенсивного и длительного лечения, а также устойчивости к терапии, высокой частоты генерализации инфекционного процесса и рецидивирующего течения.

Цель: оценить результаты лечения детей с венитрикулитами в зависимости от возраста, патогенетического типа венитрикулита и примененных подходов в лечении, разработать оптимальную тактику ведения больных с венитрикулитами.

Материалы и методы. Изучены результаты обследования и лечения всех пациентов с венитрикулитами, находившихся в Детской городской клинической больнице № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга с января 2008 г. по декабрь 2017 г. Всего за исследуемый период было пролечено 72 пациента с венитрикулитами в возрасте от 1 месяца до 17 лет.

Результаты. Все больные с венитрикулитом получали комбинированную системную антибиотикотерапию. В 81,9% случаев дополнительно применяли интравентрикулярный путь введения антибиотиков. В большинстве случаев больным проводили наружное венитрикулярное дренирование с целью купирования острой гидроцефалии. При лечении детей с шунт-инфекцией выполняли полное или частичное удаление инфицированной шунтирующей системы, наряду с наружным дренированием. В ряде случаев потребовалось проведение нейроэндоскопических вмешательств, таких как эндоскопическая ревизия желудочковой системы с отмыванием гноя и детрита с последующим наружным дренированием, септостомия, фенестрация кист, удаление инородного тела бокового желудочка мозга, эндоскопическая тривентрикулостомия.

Заключение. Основными инструментами в лечении детей с венитрикулитами на сегодняшний день являются антибактериальная терапия и наружное венитрику-

Abstract

Nowadays infectious diseases of brain, despite the great possibilities of modern medicine, remain an important and still unsolved problem in neurosurgery. Among such diseases, ventriculitis takes a specific place due to appearance of a life-threatening condition that requires emergency, intensive and long-term treatment, as well as resistance to therapy, high frequency of generalization of infectious process and relapsing course.

Objective: to evaluate the results of treatment of children with ventriculitis, depending on age, pathogenetic type of ventriculitis and applied approaches in treatment, to develop an optimal management for patients with ventriculitis.

Methods. The results of examination and treatment of all patients with ventriculitis admitted to "N.F. Filatov Children hospital №5", St. Petersburg, from January 2008 to December 2017 were analyzed. A total of 72 patients with ventriculitis aged from 1 month to 17 years were treated during the study period.

Results. All patients with ventriculitis received combined systemic antibiotic therapy. The intraventricular route of antibiotic administration was additionally used in 81.9% of cases. In most cases, patients underwent external ventricular drainage to relieve acute hydrocephalus. In management of children with shunt infection, complete or partial removal of infected shunt system was performed along with external drainage. In some cases, neuroendoscopic surgery were required, such as endoscopic examination of the ventricular system with removing pus and debris, followed by external drainage, septostomy, fenestration of cysts, removal of the lateral ventricle foreign body, endoscopic third ventriculostomy.

Conclusions. Presently the main tools in the treatment of children with ventriculitis are antibacterial therapy and external ventricular drainage. Given the problem of low ability of antibiotics to penetrate the blood-brain barrier, even those recommended for use in cerebral infections, it is necessary to consider the issue of addition intravenous antibiotic therapy with intraventricular administration promptly. In case of ventriculitis appearance the implanted devices (valve shunting systems, external ventricular drains) shall be removed early and completely with further placing a new external ventricu-

лярное гренирование. Помня о проблеме невысокой способности антибиотиков, даже рекомендованных к применению при церебральных инфекциях, проникать через гематоэнцефалический барьер, необходимо своевременно рассматривать вопрос о дополнении внутривенной антибиотикотерапии интравентрикулярным введением препаратов. В случае развития вентрикулита у пациентов с имплантированными устройствами (клапанными ликворошунтирующими системами, наружными вентрикулярными дренажами) необходимо их скорейшее и полное удаление с последующей установкой нового наружного вентрикулярного дренажа. Нейроэндоскопические методики в лечении детей с вентрикулитами могут применяться в зависимости от конкретных причин и целей и быть незаменимыми в случаях затяжного течения вентрикулитов.

Ключевые слова: вентрикулит, шунт-инфекция, лечение вентрикулита, наружное вентрикулярное гренирование.

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга до сих пор остаются актуальной проблемой нейрохирургии [1, 2]. Особое внимание нейрохирургов привлекает комплексное лечение больных с гнойными вентрикулитами, из которых, по данным мировой литературы, погибают от 4,8% до 42% [3, 4]. С учетом увеличения числа случаев внутрочерепной инфекции, вызванной мультирезистентными к антибактериальным препаратам возбудителями, проблема неблагоприятных исходов при вентрикулитах становится еще более значимой. По данным G. Fotakopoulos et al. (2016), уровень летальности при вентрикулитах и менингитах, вызванных *Acinetobacter baumannii*, достигает 72,7% [5]. На сегодняшний день имеется много публикаций, посвященных проблеме лечения вентрикулитов и содержащих весьма противоречивую информацию [6]. В 2017 г. опубликовано практическое руководство по лечению больных с внутрибольничными вентрикулитами и менингитами, разработанное Американским обществом специалистов по инфекционным болезням и основанное на принципах доказательной медицины [7]. Тем не менее, до сих пор остается ряд проблем, требующих дальнейшего изучения. К ним относится проблема интравентрикулярной антибактериальной терапии (АБТ), целесообразность консервативной тактики лечения без удаления инфицированного устройства, роль и место нейроэндоскопических методик, показания к их проведению, сроки выполнения ликворошунтирующей операции после санации цереброспинальной жидкости, ее допустимые лабораторные показатели и многие другие вопросы.

Цель исследования — оценить результаты лечения детей с вентрикулитами в зависимости от

lar drainage, which is necessary. Neuroendoscopic surgery in treatment of children with ventriculitis can be used depending on specific causes and objectives, and can be indispensable in cases of protracted ventriculitis.

Key words: ventriculitis, shunt-infection, treatment of ventriculitis, external ventricular drainage.

возраста, патогенетического типа вентрикулита и примененных подходов в лечении, разработать оптимальную тактику ведения больных с вентрикулитами.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 72 детей с вентрикулитами, лечившихся в период с января 2008 г. по декабрь 2017 г. в Детской городской клинической больнице № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга. Возрастная характеристика исследуемой группы: дети грудного возраста — 34 (47,2%) чел., раннего возраста — 19 (26,4%) чел., дошкольного возраста — 5 (6,9%) чел., младшего школьного возраста — 5 (6,9%) чел., подростки — 9 (12,5%) чел. Патогенетическая структура вентрикулитов в исследуемой группе: шунт-инфекции — 50 (69,4%) случаев; дренаж-ассоциированные вентрикулиты — 12 (16,7%) случаев; вентрикулиты после перенесенных нейрохирургических вмешательств без наружного вентрикулярного дренирования (по поводу опухолей задней черепной ямки, тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, спинномозговой грыжи) — (8,3%) случаев; вентрикулиты, осложнившие течение менингита у больных без предшествующего нейрохирургического вмешательства, — 4 (5,6%) случая.

Результаты и обсуждение

Все больные получали комбинированную системную АБТ. В 59 (81,9%) случаях системная АБТ была дополнена интравентрикулярным введением антибиотиков. Выбор препарата для интравентрикулярного применения был обусловлен чувствительностью возбудителя по результатам посевов, а в случаях отрицательных посевов определялся эмпирическим путем в соответствии с системной

АБТ. В 57 (79,2%) случаях для интравентрикулярного введения был использован ванкомицин (в 44/61,1% случаях — в качестве монотерапии, в 13/18,1% случаях — в сочетании с другими антибиотиками). Среди других препаратов, примененных интравентрикулярно, были амикацин, диоксидин, гентамицин, амфотерицин В, левомецетин, нетромицин, эритромицин, полимиксин В. Сроки присоединения к системной АБТ интравентрикулярной варьировали от одновременной (во время диагностики энцефалита) до отсроченной (максимально 74 дня), в среднем (медиана) — 4 дня. Неблагоприятных реакций в результате интравентрикулярного введения антибактериальных препаратов не наблюдалось.

В 67 (93,1%) случаях проводили наружное вентрикулярное дренирование (НВД) с целью купирования остро развившейся гидроцефалии и улучшения санации ликвора, в том числе путем интравентрикулярного введения антибактериальных препаратов. Продолжительность НВД в период лечения энцефалита составила от 5 до 128 дней, в среднем (медиана) — 35 дней.

При лечении больных с шунт-инфекцией полное удаление инфицированной шунтирующей системы в дебюте энцефалита осуществили в 18 (36,0%) случаях, при этом сроки санации ликвора составили 16,5 дней (медиана). Рецидивы в последующем зафиксированы у 3 из 18 больных. Частичное удаление шунтирующей системы в виде экстернализации системы выполнили у 30 (60,0%) больных с шунт-инфекцией. При этом сроки санации ликвора составили 37 дней (медиана), а рецидивы в последующем зафиксированы у 15 из 30 больных.

В 5 (6,9%) случаях лечение энцефалита происходило без НВД, в том числе с применением повторных вентрикулярных пункций на фоне системной АБТ (2 случая) и только при помощи системной АБТ — у больных с шунт-инфекцией без удаления шунтирующей системы (2 случая). В 1 случае у больного с энцефалитом и менингоэнцефалитом грибковой этиологии в последней стадии ВИЧ-инфекции в боковой желудочек мозга был установлен резервуар Оммаля для регулярного выведения ликвора и интравентрикулярного введения противогрибкового препарата.

В 13 (18,1%) случаях применяли нейроэндоскопические вмешательства: эндоскопическую ревизию желудочковой системы с отмыванием гноя и детрита с последующей установкой НВД, септостомию, фенестрацию кист, удаление инородного тела бокового желудочка мозга (свободно лежащий отрезок вентрикулярного катетера), эндоскопическую тривентрикулостомию. В 4 (5,6%) случаях нейроэндоскопические вмешательства проводили повторно. Поскольку на сегодняшний

день эндоскопические техники в лечении больных с энцефалитом не являются обязательным стандартом и их применение носит характер опции, в исследуемой нами группе больных нейроэндоскопические методики использовали не рутинно, а индивидуально в зависимости от конкретных причин и целей.

При НВД-ассоциированных энцефалитах и послеоперационных энцефалитах без НВД, как правило, причиной служило разобщение желудочковой системы с нарастающим ухудшением клинического статуса и/или безуспешным лечением на фоне НВД. В подобных случаях во время нейроэндоскопического вмешательства проводили рассечение образовавшихся на фоне воспаления септ, фенестрацию кист, септостомию, отмывание желудочков от гноя и детрита. Во всех случаях в конце операции устанавливали новый НВД.

При шунт-инфекции, помимо вышеуказанных причин, в 2 наблюдениях выполнено эндоскопическое удаление инородного тела бокового желудочка мозга (свободно лежащий отрезок вентрикулярного катетера). Еще в 2 случаях во время экстренного вмешательства в связи с дисфункцией вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ) были выявлены признаки энцефалита, и вместо запланированной эндоскопической тривентрикулостомии (ЭТВ) с удалением нефункционирующего ВПШ проведено отмывание детрита и наружное дренирование желудочковой системы. Кроме того, нейроэндоскопию применяли после стойкой санации ликвора: в одном наблюдении для выполнения ЭТВ и кистовентрикулостомии, а в другом — для септостомии в случае с изолированным боковым желудочком, одновременно с постановкой нового ВПШ.

Сроки санации ликвора по результатам повторных исследований ликвора составили в среднем (медиана) 34 дня. В 54 (75,0%) случаях после санации ликвора больным была выполнена ликворшунтирующая операция. Сроки проведения чистой ликворшунтирующей операции составили в среднем (медиана) 7 дней после санации ликвора по результатам его анализа.

Ведущую роль в лечении энцефалитов у детей играет АБТ, которую следует начинать как можно раньше, используя максимально допустимые дозировки антибактериальных препаратов. Согласно клиническим рекомендациям по лечению внутрибольничных энцефалитов и менингитов, разработанным в 2017 г. Американским обществом специалистов по инфекционным болезням, эмпирическая антибактериальная терапия должна включать ванкомицин в сочетании с цефепимом или цефтазидимом, или меропенемом. В случаях аллергической реакции на бета-лактамы антибиотиками применяется азтреонам или ципрофлокс

сацин. При получении результатов бактериологического исследования ликвора и чувствительности возбудителя к антибиотикам проводится коррекция АБТ [7].

Однако даже рекомендованные антибиотики не обладают способностью полностью проникать через гематоэнцефалический барьер, достигая концентрации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), только близкой к минимальной подавляющей концентрации (МИК) для умеренно восприимчивых бактерий. Так, например, уровень проникновения цефалоспоринов в центральную нервную систему (ЦНС) очень низкий при невоспаленных или слабо воспаленных мозговых оболочках и до 15,0% – при сильно воспаленных мозговых оболочках. Для меропенема уровни проникновения в ЦНС составляют 4,7%, 25,0% и 39,0%, а для ванкомицина – 14,0%, 18,0% и 30,0% соответственно [8]. Повышение концентрации антибактериального препарата в ЦСЖ путем увеличения дозы, вводимой внутривенно, не всегда возможно, поскольку в таком случае резко возрастает системная токсичность некоторых антибиотиков, имеющих узкий терапевтический индекс. В подобных случаях незаменимым может оказаться непосредственно интравентрикулярное введение антибиотика без повышения дозы, вводимой внутривенно [8]. Однако на сегодняшний день ни один из антимикробных препаратов, кроме полимиксина В, не одобрен для интравентрикулярного применения Управлением по надзору за качеством медикаментов (США). Тем не менее, многие исследования показывают преимущество сочетания интравентрикулярной и внутривенной АБТ в сравнении с только внутривенной [9]. В современных клинических руководствах интравентрикулярная АБТ рекомендована к применению у больных со слабым ответом на внутривенную терапию, а также в случаях, когда по результатам микробиологического исследования выявленные в ЦСЖ микроорганизмы требуют высокой минимальной подавляющей концентрации антибиотика, не способного достигать высоких концентраций в ЦСЖ при внутривенном применении. Это особенно характерно для инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами микроорганизмов [7, 10]. Дозировки антибактериальных препаратов для интравентрикулярного применения установлены эмпирически на основании их способности достигать терапевтической концентрации в ЦСЖ. Возможно применение следующих препаратов для интравентрикулярного введения: ванкомицин 5–20 мг/сут, гентамицин 1–8 мг/сут, тобрамицин 5–20 мг/сут, амикацин 5–50 мг/сут, полимиксин В 5 мг/сут, колистин 10 мг/сут, квинупристин/дальфопристин 2–5 мг/сут, даптомицин 2–5 мг/сут, амфотерицин В 0,01–0,5 мг/сут [7]. Ввиду эпилептогенно-

сти не рекомендованы к интравентрикулярному введению все бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) [7].

В качестве иллюстрации жизненной важности интравентрикулярной АБТ показательное исследование G. Fotakopoulos et al. (2016), включающее 34 пациента с энцефалитом, вызванным *Acinetobacter baumannii*, и показавшее снижение уровня летальности с 72,7% (при только внутривенном введении колистина) до 13,0% (при добавлении к системной АБТ интравентрикулярного применения колистина) [5]. В нашем исследовании у 81,9% пациентов системная АБТ сочеталась с интравентрикулярным введением антибиотика, зачастую спустя некоторое время от начала системной АБТ (медиана – 4 дня), после оценки в динамике результатов анализа ликвора и подтверждения недостаточной эффективности только системной АБТ. В случаях устойчивого к лечению энцефалита препараты для интравентрикулярного введения сменялись вместе со сменой системной АБТ. Неблагоприятных эффектов при проведении интравентрикулярной АБТ не наблюдалось.

Среди хирургических методик основное место в лечении энцефалита занимает НВД, целью которого является купирование остро развившейся гидроцефалии и улучшение санации ЦСЖ. В нашем исследовании НВД было проведено в 93,1% случаев. В качестве альтернативных методов в некоторых случаях лечение энцефалита может проводиться с помощью повторных вентрикулярных пункций или постановки наружного вентрикулярного резервуара (резервуара Оммайя). Однако данные методы не могут быть рекомендованы к широкому применению ввиду большей травматичности первого и недостаточного контроля внутричерепного давления (ВЧД) при прогрессировании гидроцефалии на фоне воспалительного процесса при втором методе [11].

Оптимальным при шунт-инфекции является скорейшее и полное удаление инфицированной шунтирующей системы с постановкой НВД (или, что менее предпочтительно, периодическими вентрикулярными пункциями). В качестве альтернативного варианта на первоначальном этапе возможно выведение дистального катетера шунтирующей системы наружу (экстернализация) с отсроченной заменой на наружный вентрикулярный дренаж или в случае быстрой санации ликвора – постановкой новой ликворшунтирующей системы [7].

Полученные нами результаты позволяют предположить, что в случае возникновения шунт-инфекции раннее удаление инфицированной шунтирующей системы позволяет ускорить санацию и уменьшить вероятность рецидива в будущем. При невозможности полного или частичного удаления

шунтирующей системы по какой-либо причине требуется прямое введение антибактериальных препаратов в желудочки мозга через резервуар шунта. Однако такая тактика ведения больного с шунт-инфекцией значительно сокращает шансы на успешное лечение [12, 13]. В нашем исследовании у 2 (4,0%) больных с шунт-инфекцией применили консервативную тактику, продиктованную положительной динамикой лечения с быстрой санацией ликвора (3 и 10 дней). Однако в 1 (2,0%) случае спустя месяц возник рецидив вентрикулита, что потребовало удаления инфицированной шунтирующей системы и продолженного вентрикулярного дренирования.

Все большее значение в лечении больных с вентрикулитами приобретают малоинвазивные нейроэндоскопические вмешательства. Так, S. Tabuchi, M. Kadowaki (2015) рекомендуют в случае устойчивого к проводимой АБТ вентрикулита, спустя 2 недели от момента постановки диагноза, проведение эндоскопической ревизии желудочковой системы с отмыванием желудочков от сгустков гноя и детрита раствором Рингера или искусственными аналогами ЦСЖ. Выполнение эндоскопической септостомии может быть эффективным при формировании унилатеральной гидроцефалии вследствие закупорки одного из отверстий Монро, а также для ревизии и отмывания от детрита и гноя в контралатеральном боковом желудочке через один доступ к желудочковой системе [14]. F. Wang et al. (2017) сообщили об успешном лечении больных с вентрикулитом при выполнении неоднократных эндоскопических ревизий с отмыванием желудочков от сгустков гноя и детрита, рассечением и иссечением образующихся на фоне воспаления септ, с последующим проведением длительного НВД. Показанием к повторному нейроэндоскопическому вмешательству является сохранение признаков вентрикулита на протяжении 3 недель от предыдущей ревизии. При этом также осуществляется замена наружного вентрикулярного дренажа на новый [4]. В нашем исследовании нейроэндоскопические вмешательства применяли в 18,1% случаев, а повторные — в 5,6% наблюдений. Эндоскопические методы лечения детей с вентрикулитом на сегодняшний день носят вспомогательный характер. Однако их важная роль в случаях устойчивых к традиционному лечению вентрикулитов несомненна.

Выводы

Необходимыми условиями успешного лечения детей с вентрикулитами являются:

- раннее начало этиотропной антибактериальной терапии в максимально допустимых дозировках;
- интравентрикулярное введение максимально допустимых доз антибиотиков в случаях не-

адекватного ответа на внутривенную антибактериальную терапию;

- скорейшее и полное удаление инфицированных устройств;
- продолженное наружное вентрикулярное дренирование;
- использование при необходимости малоинвазивных нейроэндоскопических методик лечения;
- профилактика повторного инфицирования дренирующих устройств (соблюдение правил асептики в уходе за раной, повязками, коннекторами дренирующей системы и ликворосборников, недопущение ликвореи, санация других системных инфекций).

Литература

1. Кривопапов, А.А. Внутрочерепные гнойно-воспалительные заболевания отогенной и риносинусогенной этиологии: монография / А.А. Кривопапов, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук, Ю.К. Янов. — СПб, 2018. — 280 с.
2. Рубин, А.Н. Проблемы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний головного мозга (обзор литературы) / А.Н. Рубин, Ю.А. Щербук, А.А. Кривопапов // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2016. — Т. 175. — № 4. — С. 91 — 96.
3. Camacho E.F. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain / E.F. Camacho, I. Boszczowski, M. Basso [et al.] // Infection. — 2011. — Vol. 39, №1. — P. 47-51.
4. Wang F. Management of Pyogenic Cerebral Ventriculitis by Neuroendoscopic Surgery / F. Wang, X.Y. Yao, Z.R. Zou [et al.] // World Neurosurg. — 2017. — Vol. 98. — P. 6-13.
5. Fotakopoulos G. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin / G. Fotakopoulos, D. Makris, M. Chatzi [et al.] // Acta Neurochir (Wien). — 2016. — Vol. 158, №3. — P. 603-610.
6. Поживил, А.С. Диагностика и лечение больных с вентрикулитами (обзор литературы) / А.С. Поживил, А.Ю. Щербук, А.П. Ляпин, Ю.А. Щербук // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2018. — Т. 177. — № 1. — С. 94-99.
7. Tunkel A.R. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis / A.R. Tunkel, R. Hasbun, A. Bhimraj [et al.] // Clin Infect Dis. — 2017. — Vol. 64, №6. — P. 34-65.
8. Nau R. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections / R. Nau, F. Sorgel, H. Eiffert // Clin Microbiol Rev. — 2010. — Vol. 23, №4. — P. 858-883.
9. Remeš F. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state / F. Remeš, R. Tomáš, V. Jindrák [et al.] // J Neurosurg. 2013. — Vol. 119, №6. — P. 1596-1602.
10. Fried H.I. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society / H.I. Fried, B.R. Nathan, A.S. Rowe [et al.] // Neurocrit Care. — 2016. — Vol. 24, №1. — P. 61-81.
11. Андреева, Е.В. Детская нейрохирургия. Клинические рекомендации / Е.В. Андреева, О.Б. Белоусова, С.К. Горельшев. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 256 с.
12. Antibiotic Guidelines 2015-2016. The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program. [Internet]. 2015.

Available from: www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf.

13. Conen A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period / A. Conen, L.N. Walti, A. Merlo [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2008. — Vol. 47, №1. — P. 73-82.

14. Tabuchi S. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: Preliminary report of a new strategy / S. Tabuchi, M. Kadowaki // *Asian J Endosc Surg.* — 2015. — Vol. 8, №2. — P. 180-184.

References

1. Krivopalov A.A. Vnutricherepnye gnoino-vospalitel'nye zabolovaniya otogennoi i rinosinusogennoi etiologii: monografiya / A.A. Krivopalov, A.Yu. Shcherbuk, Yu.A. Shcherbuk, Yu.K. Yanov — SPb, 2018. — 280 s (in Russian).

2. Rubin A.N. Problemy diagnostiki i lecheniya gnoino-vospalitel'nykh zabolovaniy golovnoy mozga (obzor literatury) / A.N. Rubin, Yu.A. Shcherbuk, A.A. Krivopalov // *Zhurn. «Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova».* — 2016. — T. 175. — № 4. — S. 91-96 (in Russian).

3. Camacho E.F. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain / E.F. Camacho, I. Boszczowski, M. Basso [et al.] // *Infection.* — 2011. — Vol. 39, №1. — P. 47-51.

4. Wang F. Management of Pyogenic Cerebral Ventriculitis by Neuroendoscopic Surgery / F. Wang, X.Y. Yao, Z.R. Zou [et al.] // *World Neurosurg.* — 2017. — Vol. 98. — P. 6-13.

5. Fotakopoulos G. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin / G. Fotakopoulos, D. Makris, M. Chatzi [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* — 2016. — Vol. 158, №3. — P. 603-610.

6. Pozhivil A.S. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ventrikulitami (obzor literatury) / A.S. Pozhivil, A.Yu. Shcherbuk, A.P.

Lyapin, Yu.A. Shcherbuk // *Zhurn. «Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova».* — 2018. — T. 177. — № 1. — S. 94-99 (in Russian).

7. Tunkel A.R. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis / A.R. Tunkel, R. Hasbun, A. Bhimraj [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2017. — Vol. 64, №6. — P. 34-65.

8. Nau R. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections / R. Nau, F. Sorgel, H. Eiffert // *Clin Microbiol Rev.* — 2010. — Vol. 23, №4. — P. 858-883.

9. Remeš F. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state / F. Remeš, R. Tomáš, V. Jindrák [et al.] // *J Neurosurg.* 2013. — Vol. 119, №6. — P. 1596-1602.

10. Fried H.I. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society / H.I. Fried, B.R. Nathan, A.S. Rowe [et al.] // *Neurocrit Care.* — 2016. — Vol. 24, №1. — P. 61-81.

11. Andreeva E.V. Detskaya neirokhirurgiya. Klinicheskie rekomendatsii / Andreeva E.V., Belousova O.B., Gorelyshev S.K. — Moskva: GEOTAR-Media, 2016. — 256 s (in Russian).

12. Antibiotic Guidelines 2015-2016. The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program. [Internet]. 2015. Available from: www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf.

13. Conen A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period / A. Conen, L.N. Walti, A. Merlo [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2008. — Vol. 47, №1. — P. 73-82.

14. Tabuchi S. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: Preliminary report of a new strategy / S. Tabuchi, M. Kadowaki // *Asian J Endosc Surg.* — 2015. — Vol. 8, №2. — P. 180-184.

Авторский коллектив:

Поживил Александра Сергеевна — аспирант кафедры нейрохирургии и неврологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач-нейрохирург Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)778-85-26, e-mail: alexandra710@mail.ru

Щербук Александр Юрьевич — профессор кафедры нейрохирургии и неврологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)756-37-28, e-mail: gkod06@gmail.com

Ляпин Андрей Петрович — заведующий отделением нейрохирургии Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)778-85-26, e-mail: arlapin@mail.ru

Щербук Юрий Александрович — заведующий кафедрой нейрохирургии и неврологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)756-37-28, e-mail: 9361661@gmail.com

ВАРИАНТ ВИРУСА ГРИППА В, АДАПТИРОВАННЫЙ К МЫШАМ, ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Е.А. Прокопьева^{1,2}, О.Г. Курская¹, М.В. Соломатина,¹ И.А. Соболев¹, Т.А. Мурашкина¹, А.А. Дёрко¹, К.В. Корчагина³, А.Ю. Юнусова³, А.Ю. Алексеев^{1,4}, А.М. Шестопалов¹, С.В. Сысолятин⁵, А.Б. Ворожцов⁶, О.Е. Ваизова⁷, Е.Ю. Шерстобоев⁸, К.А. Шаршов¹, А.М. Дыгай⁸

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия

⁴ Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

⁵ Институт проблем химико-энергетических технологий, Бийск, Россия

⁶ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

⁷ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁸ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск, Россия

Mouse-adapted influenza B virus for *in vitro* and *in vivo* assessment of therapeutic and preventive efficacy of antiviral drugs

E.A. Prokopyeva^{1,2}, O.G. Kurskaya¹, M.V. Solomatina¹, I.A. Sobolev¹, T.A. Murashkina¹, A.A. Derko¹, K.V. Korchagina³, A.Yu. Yunusova³, A.Yu. Alekseev^{1,4}, A.M. Shestopalov¹, S.V. Sysolyatin⁵, A.B. Vorozhtsov⁶, O.E. Vaizova⁷, E.Yu. Sherstoboev⁸, K.A. Sharshov¹, A.M. Dygai⁸

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

⁴ Dagestan State University, Makhachkala, Russia

⁵ Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Biysk, Russia

⁶ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

⁷ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁸ Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Резюме

Цель: разработка нового, обладающего антигенной актуальностью, штамма вируса гриппа типа В, пригодного для моделирования гриппозной инфекции у экспериментальных мышей для оценки лечебной и профилактической эффективности противовирусных препаратов *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы: была проведена адаптация вируса гриппа В на мышах линии BALB/c. Выполнена сравнительная оценка патогенности родительского и адаптированного вариантов вируса гриппа В в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Используя адаптированный вариант вируса гриппа В, проведена оценка ингибирования нейраминидазы с помощью противовирусных лекарственных средств (осельтамивира этоксисулцинат и Тамифлю®).

Результаты: полученный адаптированный вариант вируса гриппа В штамм B/Novosibirsk/40/2017-MA мо-

Abstract

Objective: to develop a new antigenic relevance influenza B virus suitable for modeling influenza infection in mice to assess of *in vivo* and *in vitro* therapeutic and preventive efficacy of antiviral drugs.

Materials and methods: was carried out an adaptation of influenza B virus in BALB/c mice. Was performed comparative assessment of *in vivo* and *in vitro* pathogenicity of the parental virus and adapted influenza B virus. Was assessed inhibition of neuraminidase with antiviral drugs (oseltamivir ethoxyacrylate and Tamiflu) in relation to the adapted influenza B virus.

Results: adapted influenza B virus (B/Novosibirsk/40/2017-MA strain) models non-lethal influenza infection with pronounced clinical signs of the disease in experimental animals. Were described the destructive changes in lungs and brain that increases during infection. Analysis of internal organs (lungs, brain, liver, heart,

гелирует у экспериментальных животных нелетальную гриппозную инфекцию с выраженными клиническими признаками заболевания. Описаны деструктивные изменения в лёгких и головном мозге, нарастающие в ходе инфекции. Вирусологический анализ внутренних органов (лёгкие, головной мозг, печень, сердце, почки, селезёнка) выявил репликацию вируса гриппа только в лёгких. На данной модели гриппозной инфекции проведена оценка эффективности противовирусных лекарственных средств (осельтамивира этоксисукцинат и Тамифлю®) *in vivo* и *in vitro*. Доказана высокая эффективность инновационного лекарственного средства осельтамивира этоксисукцинат.

Заключение: полученный антигенно актуальный вирус гриппа В штамм B/Novosibirsk/40/2017-MA может быть использован для оценки эффективности противовирусных препаратов, а также в качестве дополнительного инструмента прогнозирования эффективности вакцины против дрейфующих штаммов.

Ключевые слова: адаптированный вариант вируса гриппа В, гриппозная модель, противовирусные лекарственные средства (осельтамивира этоксисукцинат и Тамифлю®).

Введение

Вирус гриппа В относится к семейству *Orthomyxoviridae*. Он способен инфицировать людей, вызывая, наряду с вирусом гриппа А, ежегодные сезонные подъёмы заболеваемости, и тюленей, которые, в свою очередь, считаются природным резервуаром вируса гриппа типа В [1, 2, 3]. Инфекция, вызванная вирусом данного типа, может привести к серьёзному респираторному заболеванию, осложнения которого особенно часто регистрируются среди детей младшего школьного возраста (5–8 лет) [4]. В Соединённых Штатах Америки в каждом эпидемическом сезоне 2004–2011 гг. (за исключением пандемии 2009 г.) от 22 до 44% всех смертельных случаев, связанных с детским гриппом, были вызваны вирусом гриппа В. В Европе в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. доля заболеваний, вызванных вирусом гриппа В, составила 63% от всех случаев заболевания гриппом [5].

В 1940 г. был впервые выделен вирус гриппа В [6]. Начиная с 1980-х гг., стали выделять две генетические линии данного вируса: В/Victoria/2/87 (В/Vic) и В/Yamagata/16/88 (В/Yam). Вирусы, принадлежащие к разным генетическим линиям, различаются между собой по двум поверхностным белкам: HA (гемагглютинин) и NA (нейраминидаза). В 1980-х гг. доминировали В/Vic-подобные вирусы, а в 1990-х гг. — В/Yam-подобные. Вирусы разных линий практически не имеют антигенного перекреста при оценке в реакции торможения гемагглютинации [3, 7, 8].

С целью обеспечения защиты против сезонных вирусов гриппа создаются вакцины, которые в основном направлены на выработку антител к вирусному поверхностному белку HA. Постоянный антигенный дрейф HA требует регулярного обновления

kidneys, spleen) were revealed viral load only in the lungs. Were evaluated in vivo and in vitro efficacy of antiviral drugs (oseltamivir ethoxysuccinate and Tamiflu®) on the model of influenza infection. Were proved the high efficiency of the innovative drug — oseltamivir ethoxysuccinate.

Conclusion: the antigen-relevant adapted influenza B virus (B/Novosibirsk/40/2017-MA strain) can be used to assess the drug effectiveness against influenza, as well as an additional tool for predicting the effectiveness of the vaccine against drifting strains.

Key words: adapted influenza virus B; influenza model; antiviral drug (oseltamivir ethoxysuccinate and Tamiflu®).

вакцинных штаммов для антигенного соответствия циркулирующим в настоящее время вирусам [9]. Сезонные вакцины против гриппа подразделяются на трехвалентные, состоящие из штаммов вируса гриппа А/Н1N1, А/Н3N2, В/Yam или В/Vic, или четырехвалентные, содержащие все четыре перечисленных варианта вируса [10, 11, 12].

Несмотря на то, что вирус гриппа В неоднократно вызывал массовые эпидемии среди людей, его генетические детерминанты вирулентности и трансмиссивности до сих пор недостаточно изучены. Ограниченные данные о круге хозяев и отсутствие животной модели затрудняют изучение факторов патогенности, исследование способов передачи вируса гриппа В, оценку действия противовирусных лекарств и эффективности вакцин [13].

Цель исследования — разработка нового, обладающего антигенной актуальностью, штамма вируса гриппа типа В, пригодного для моделирования гриппозной инфекции у экспериментальных мышей для оценки лечебной и профилактической эффективности противовирусных препаратов *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

Адаптация штамма вируса гриппа В/Novosibirsk/40/2017 (Victoria lineage) к мышам линии BALB/c

Все работы с животными одобрены Комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ ФТМ.

Штамм B/Novosibirsk/40/2017 (Victoria lineage) (далее В/2017) выделен из носоглоточного мазка человека (Новосибирская область, 2017 г.) в культуре клеток MDCK (Madin-Darby canine kidney). Адаптированный вариант вируса B/Novosibirsk/40/2017-MA

(далее В/2017-МА) получен в серии последовательных пассажей через лёгкие мышшей. Для этого 8-недельных мышшей (масса тела 18–20 г) линии BALB/c (питомник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») анестезировали Рометаром (2 мг/кг) и инфицировали интраназально 10^4 TCID₅₀ (50% tissue culture infective dose) вируса В/2017 в 50 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ). На третьи сутки после инфицирования 3 мышшей умерщвляли путём декапитации и из их лёгких готовили 10% гомогенаты на ФСБ. После этого вновь проводили интраназальное заражение мышшей 10% гомогенатами лёгких в объёме 50 мкл. Параллельно на каждом пассаже оставляли по 4 животных для оценки клинических симптомов заболевания, измерения массы тела и определения летальности в течение 14 суток после инфицирования. Инфекционные титры вируса в лёгких мышшей на каждом пассаже определяли титрованием 10% гомогената из лёгких мышшей в культуре клеток MDCK [14].

Штаммы В/2017 и В/2017-МА депонированы в Государственную коллекцию возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора под регистрационными номерами V-811 и V-810 соответственно; нуклеотидные последовательности штаммов депонированы в базу данных GISAID под номерами EPI_ISL_338316 и EPI_ISL_338315, соответственно.

*Сравнительная оценка патогенности
родительского и адаптированного вариантов
вируса гриппа В для мышшей линии BALB/c*

Изучение патогенности штамма В/2017-МА в сравнении с родительским штаммом В/2017 проводили на мышшах линии BALB/c (возраст 6–8 недель, вес 18–20 г; питомник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Было сформировано 3 группы мышшей по 12 животных в каждой группе. Животных анестезировали Рометаром (2 мг/кг) и интраназально инфицировали 10^4 TCID₅₀ штамма В/2017 или 10 MID₅₀ (50% mouse infectious dose) штамма В/2017-МА соответственно; животным контрольной группы (неинфицированные) интраназально вводили 0,9% раствора хлорида натрия. В течение 14 дней ежедневно производили взвешивание животных, измерение температуры тела в наружном слуховом проходе, а также вели наблюдение за животными, регистрируя клинические признаки заболевания (конъюнктивит, взъерошенность шерсти, нарушение ритма дыхания, снижение динамики передвижений, согбенная поза).

На 3-и и 6-е сутки после инфицирования по 3 животных из каждой группы выводили из эксперимента путём декапитации и брали образцы внутренних органов (лёгкие, головной мозг, сердце, печень, почки, селезёнка) для сравнительного вирусологического анализа. Инфекционную активность вируса определяли по цитопатическому дей-

ствию в культуре клеток MDCK. Для этого планшеты с суточным монослоем культуры клеток MDCK инфицировали десятикратными разведениями гомогенатов органов мышшей в диапазоне концентраций 1:10 – 1:10000. Инфекционный титр вируса рассчитывали по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [15] и выражали в lg TCID₅₀/ml.

Для светооптического исследования были взяты лёгкие, мозг и печень от 3 животных из каждой группы на 3-и, 6-е сутки после инфицирования, которые затем фиксировали в 4% растворе формалина, затем обезвоживали по стандартной методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм получали с помощью ротационного микротомы НМ 340Е (Carl Zeiss, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптическое исследование и микрофотосъёмку проводили на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия).

Для электронно-микроскопического исследования образцы лёгких, взятых на 3-е сутки после инфицирования, фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 4 ч при температуре 4°, дофиксировали в 1% растворе четырёхоксида осмия, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (50°, 70°, 96°, абсолютный), смеси спирта и ацетона и завершали проводку в ацетоне. Образцы лёгких заливали в смесь аральдита-эпона (1:6) (SPI, США) с добавлением катализатора DMP-30 и полимеризовали их при 60°. Полутонкие срезы готовили из твердых блоков, окрашивали Азуром 2 и исследовали в световом микроскопе для выделения участков для ультратонкого среза. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Германия), контрастировали насыщенным раствором уранилацетата и цитратом свинца (SPI, США). Образцы исследовали на просвечивающем электронном микроскопе. Снимки были собраны цифровой камерой Veleta (SIS, Германия), установленной сбоку.

*Использование адаптированного
варианта вируса гриппа В для оценки
антинейраминидазной активности
препаратов in vitro*

Оценка антинейраминидазной активности препаратов «Тамифлю (Осельтамивир)®» (владелец Регистрационного удостоверения – Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд, Швейцария) и этил (3S,4R,5S)-4-ацетамидо-5-амино-3-(1-этилпропокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилата этоксисукцинат (далее осельтамивира этосукцинат) производитель: Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск) [16]) проводилась по модифицированной флуориметрии, с использованием флуориметрично-

го субстрата 2-(4-метилумбеллиферил)- α -D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Munana; Sigma-Aldrich) [17]. Вирусы гриппа В/2017-МА и В/2017 стандартизировали до эквивалентной активности нейраминидазы и инкубировали с осельтамивира этоксисукцинатом и Тамифлю® при значениях разведений от 5×10^{-3} до 5М. Флуоресценцию свободного 4-метилумбеллиферила измеряли на мультимодальном ридере планшетного формата Varioscan (Thermo Fisher Scientific) при длинах волн возбуждения и излучения 360 нм и 460 нм соответственно.

Значения 50% ингибирующей микромолярной концентрации (IC₅₀s – micromolar 50% inhibitory concentrations) были определены с помощью программы GraphPad Prism в сравнении со значениями, представленными для группы эталонных вирусов гриппа А и В, предоставленных антивирусной группой Международного общества по гриппу и другим респираторным вирусным заболеваниям (ISIRV) [18].

Использование адаптированного варианта вируса гриппа В для оценки эффективности противовирусных препаратов in vivo

Изучение специфической активности противовирусных препаратов осельтамивира этоксисукцинат и Тамифлю® проводили на мышах линии BALB/c (возраст 6–8 недель, вес 18–20 г; питомник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Было сформировано 4 группы мышей по 10 животных в каждой. Животных 1–3 групп анестезировали Рометаром (2 мг/кг) и инфицировали интраназально 10 MID50 штамма В/2017-МА в объёме 50 мкл. Животным группы 4 с применением того же анестетика интраназально вводили 0,9% раствор хлорида натрия в объёме 50 мкл. Животным группы 1 per os вводили осельтамивира этоксисукцинат, а животным группы 2 – Тамифлю® по следующей схеме: первую дозу 25 мг/кг/сут. (в объёме 200 мкл) препарата вводили через 2 ч после инфицирования, далее – через каждые 24 ч в течение 4 дней. Животным групп 3 (контроль вируса) и 4 (неинфицированные контрольные мыши) per os вводили дистиллированную воду в объёме 200 мкл по аналогичной схеме. В течение 14 дней ежедневно животных взвешивали, измеряли температуру тела в наружном слуховом проходе, регистрировали клинические признаки заболевания.

Статистическая обработка результатов

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались стандартными методами нахождения средних значений и их средних ошибок. Обработку данных производили в программе Microsoft Office Excel 2016. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программы GraphPad Prism.

Результаты и обсуждение

Адаптация штамма вируса гриппа В/Novosibirsk/40/2017 (Victoria lineage) к мышам линии BALB/c

В процессе пассирования родительского штамма В/2017 через лёгкие мышей после каждого пассажа определяли инфекционный титр вируса в лёгких. После первого пассажа инфекционный титр вируса составил 3,5 lg TCID₅₀/ml с последующим увеличением титра до 5,88 lg TCID₅₀/ml к 17-му пассажу. У всех животных 17-го пассажа отмечались клинические признаки заболевания, начиная с 3-х суток после инфицирования, проявляющиеся в значимом снижении массы тела до 30%, гипотермии, взъерошенности шерсти. Значение 50% инфекционной дозы для мышей (MID₅₀) адаптированного варианта вируса В/2017-МА составило $4,6 \pm 0,26$ lg/ml, или 1,88 TCID₅₀.

Сравнительная оценка патогенности родительского и адаптированного вариантов вируса гриппа В для мышей линии BALB/c

Поскольку доклинические испытания противогриппозных лекарственных препаратов проводят, главным образом, на мышах [19], патогенность полученного штамма В/2017-МА была исследована в экспериментах на этих животных в сравнении с родительским штаммом В/2017.

У мышей, инфицированных штаммом В/2017-МА, с 3-х суток обнаруживались клинические проявления гриппозной инфекции: взъерошенность шерсти, сгорбленная поза, учащенный ритм дыхания, у 3–5% инфицированных животных отмечался конъюнктивит; регистрировали снижение массы и температуры тела (рис. 1, 2). Максимальное уменьшение массы тела (на $27,4 \pm 0,2\%$ относительно исходных значений) отмечали на 7-е сутки после инфицирования. Затем регистрировали положительную динамику изменения массы тела, которая, однако, не достигала исходных значений к окончанию срока наблюдения. У неинфицированных животных контрольной группы и животных, инфицированных штаммом В/2017, динамика изменения массы тела была положительной в течение всего периода наблюдения.

Вирусологический анализ внутренних органов (лёгкие, головной мозг, сердце, печень, почки, селезёнка) выявил наличие вируса гриппа только в лёгких, как у животных, инфицированных адаптированным вариантом вируса гриппа В штаммом В/2017-МА, так и у животных, инфицированных родительским штаммом вируса В/2017. При этом в лёгких животных, инфицированных штаммом В/2017-МА, вирус детектировали более продолжительное время (до 6-х суток после инфицирования). Средние значения инфекционного титра вируса представлены на рисунке 3.

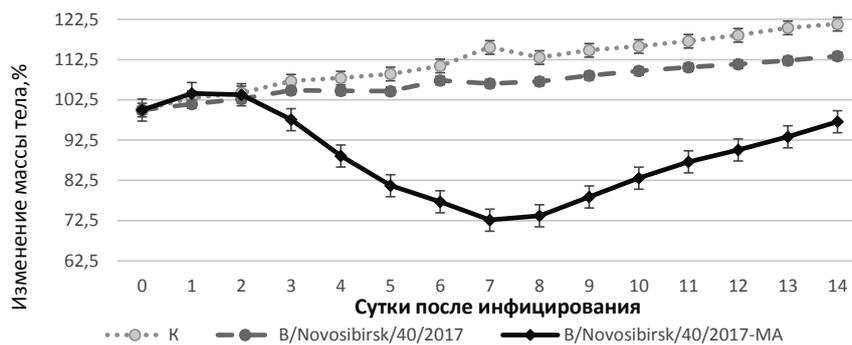


Рис. 1. Динамика изменения массы тела мышей линии BALB/c, инфицированных штаммом B/Novosibirsk/40/2017 и штаммом B/Novosibirsk/40/2017-MA: $\cdots\circ\cdots$ К – животные контрольной группы, получавшие интраназально однократно 0,9% раствор NaCl; $\cdots\bullet\cdots$ B/Novosibirsk/40/2017 – животные группы сравнения, инфицированные интраназально 10^4 TCID₅₀ родительского штамма B/Novosibirsk/40/2017; $\cdots\blacktriangle\cdots$ B/Novosibirsk/40/2017-MA – животные, инфицированные интраназально 10 MID50 штамма B/Novosibirsk/40/2017-MA. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 – достоверность при сравнении данных от групп инфицированных мышей (по t критерию Стьюдента)

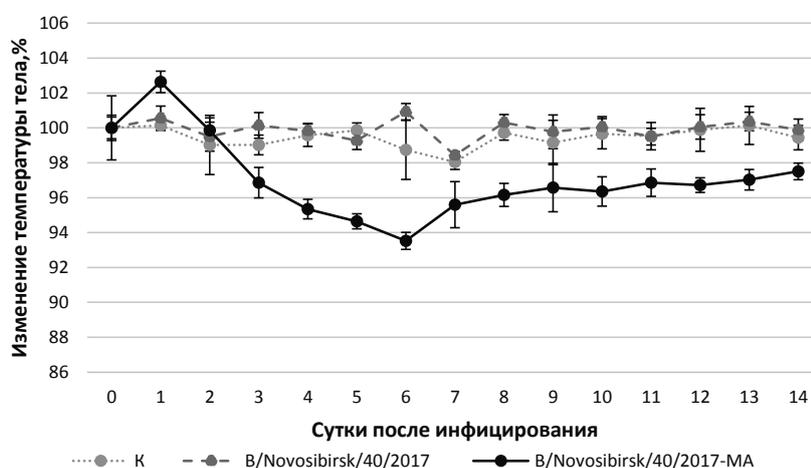


Рис. 2. Динамика изменения температуры тела мышей линии BALB/c, инфицированных штаммом B/Novosibirsk/40/2017 и штаммом B/Novosibirsk/40/2017-MA: $\cdots\circ\cdots$ К – животные контрольной группы, получавшие интраназально однократно 0,9% раствор NaCl; $\cdots\bullet\cdots$ B/Novosibirsk/40/2017 – животные группы сравнения, инфицированные интраназально 10^4 TCID₅₀ родительского штамма B/Novosibirsk/40/2017; $\cdots\blacktriangle\cdots$ B/Novosibirsk/40/2017-MA – животные, инфицированные интраназально 10 MID50 штамма B/Novosibirsk/40/2017-MA. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 – достоверность различий при сравнении данных от групп инфицированных мышей (по t критерию Стьюдента)

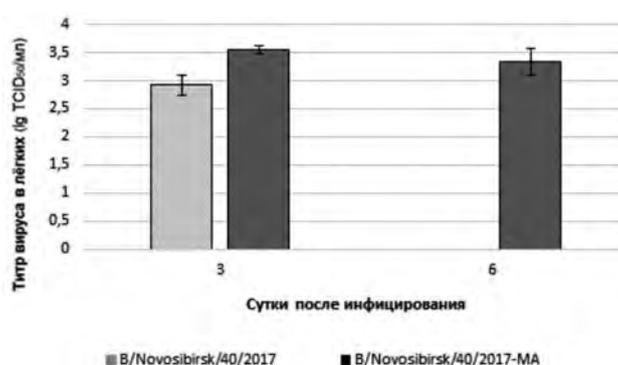


Рис. 3. Титры вируса в лёгких мышей линии BALB/c, выведенных из эксперимента на 3-и и 6-е сутки, после инфицирования 10^4 TCID₅₀ штамма B/Novosibirsk/40/2017 и 10 MID50 штамма B/Novosibirsk/40/2017-MA

Морфофункциональные изменения в лёгких мышей, инфицированных штаммом В/2017, были незначительны на 3-и сутки после инфицирования и охарактеризованы в виде немногочисленного количества эозинофильных клеток в бронхиолах и небольшой кровенаполненности капилляров. В то же время под воздействием штамма В/2017-МА регистрировали более выраженные патоморфологические изменения в лёгких мышей: усиленная десквамация эпителия бронхиол и мелких бронхов с образованием апоптозных телец; большее количество эозинофильных клеток в бронхиолах; лимфоцитарная инфильтрация различных участков лёгких; стаз капилляров. К 6-м суткам после инфицирования штаммом В/2017-МА в лёгких мышей линии BALB/c было выявлено развитие гриппозной пневмонии с преимущественным поражением верхней части левого лёгкого, а также верхней и средней долей правого лёгкого (рис. 4).

При светооптическом исследовании головного мозга были обнаружены патоморфологические изменения только на 6-е сутки под воздействием штамма В/2017-МА, которые охарактеризованы периваскулярными отёками, некрозами глиальных клеток. В печени мышей обеих групп изменений не выявлено.

С помощью трансмиссионного электронного метода зарегистрировано отпочковывание с поверхности альвеолоцитов 1-го типа вирусных частиц на 3-и сутки после инфицирования штаммом В/2017-МА (рис. 5).

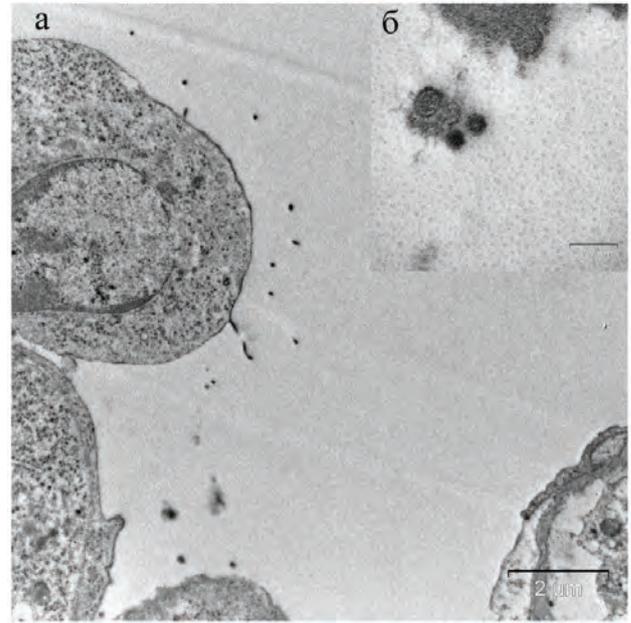


Рис. 5. Отпочковывание вирионов гриппа В с поверхности альвеолоцитов 1-го типа на 3-и сутки после инфицирования штаммом В/Novosibirsk/40/2017-МА. Метод ультратонких срезов с применением негативного контрастирования; а — отпочковывание вирусных частиц с поверхности альвеолоцитов 1-го типа; бар = 20 мкм; б — вирион гриппа В; бар = 200 нм

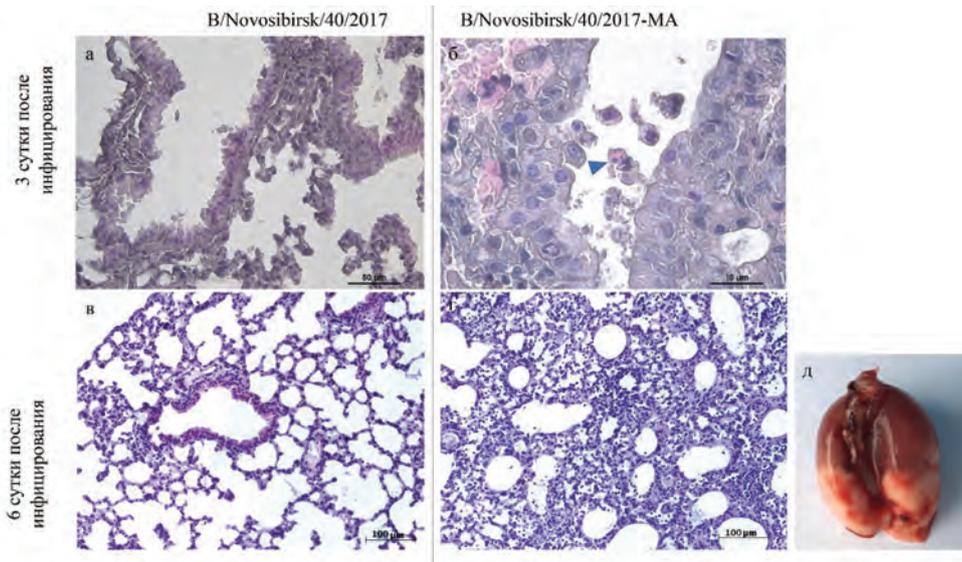


Рис. 4. Патологические изменения в лёгких мышей на 3-и и 6-е сутки после инфицирования штаммом В/Novosibirsk/40/2017 и штаммом В/Novosibirsk/40/2017-МА. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а — $\times 400$, бар = 50 мкм; б — $\times 630$, бар = 10 мкм; в, г — $\times 200$, бар = 100 мкм; патоморфологические изменения под воздействием штамма В/Novosibirsk/40/2017 — (а, в) — и под воздействием штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА — (б, г); стрелкой отмечена усиленная десквамация эпителия бронхиол и мелких бронхов с образованием апоптозных телец; д — макроскопия легкого мыши на 6-е сутки после инфицирования штаммом В/Novosibirsk/40/2017-МА

Использование адаптированного варианта вируса гриппа В для оценки антинейраминидазной активности препаратов in vitro

Определены дозы лекарственных средств осельтамивира этоксисукцината и Тамифлю®, способные подавлять 50% активности вируса гриппа (IC_{50}), на примере штаммов В//2017 и В/2017-МА. Для осельтамивира этоксисукцината в отношении штамма В/2017 $IC_{50} = 75,68 \pm 10,42 \mu M$ и для штамма В/2017-МА $IC_{50} = 107,645 \pm 53,96 \mu M$. Для Тамифлю® в отношении штамма В/2017 $IC_{50} = 122,7 \pm 24,04 \mu M$ и, соответственно, для штамма В/2017-МА $IC_{50} = 43,47 \pm 8,12 \mu M$.

Использование адаптированного варианта вируса гриппа В для оценки эффективности противовирусных препаратов in vivo

Сравнительный анализ данных о массе и температуре тела экспериментально инфицированных и получавших лекарственные препараты животных показал, что минимальная масса тела была зарегистрирована на 6-е сутки после инфицирования, составив 90,68% у животных, получавших осельтамивира этоксисукцинат, и 89,66% от исходной массы у животных, получавших Тамифлю®. При этом средние значения массы тела животных, получавших лечение, были достоверно выше по сравнению с данными от нелеченных животных: применение осельтамивира этоксисукцината t-критерий Стьюдента равен 5,33 при $p < 0,001$; применение Тамифлю® t-критерий Стьюдента равен 6,64 при $p < 0,001$. Кроме того, средняя масса тела инфицированных животных, не получавших лечения, достигла минимальных значений на 9-е сутки после инфицирования, составив 74,7% от исходной, что было достоверно ниже средней массы тела животных, получавших осельтамивира этоксисукцинат (t-критерий Стьюдента равен 11,77 при $p < 0,001$) и Тамифлю® (t-критерий Стьюдента равен 11,61 при $p < 0,001$).

Самые низкие значения температуры тела животных, получавших лекарственные препараты, отмечались на 5-е сутки после инфицирования, но они были достоверно выше среднего значения температуры тела инфицированных животных, не получавших лечения, которые, в свою очередь, составили на 5-е сутки $33,50 \pm 0,22^\circ C$ ($34,89 \pm 0,15^\circ C$ у животных, получавших осельтамивир этоксисукцинат, t-критерий Стьюдента равен 5,22 при $p < 0,001$; $35,15 \pm 0,22^\circ C$ у животных, получавших Тамифлю®, t-критерий Стьюдента равен 5,30 при $p < 0,001$). Кроме того, отмечено, что изменения температуры тела у животных, получавших лечение, не имели достоверных различий относительно исходных значений. Средняя температура тела не-

леченных животных достигала минимальных значений на 8-е сутки после инфицирования, составив $33,02 \pm 0,45^\circ C$, что было достоверно ниже температуры тела у животных, получавших осельтамивира этоксисукцинат, ($35,64 \pm 0,46^\circ C$, t-критерий Стьюдента равен 4,07 при $p < 0,001$), и у животных, получавших Тамифлю® ($36,06 \pm 0,47^\circ C$, t-критерий Стьюдента равен 4,67 при $p < 0,001$), измеренной на эти же сутки. Летальности среди животных не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп в течение всего периода наблюдения. Динамика изменения массы и температуры тела животных представлена на рисунках 6 и 7.

Вирус гриппа В имеет важную эпидемиологическую значимость, особенно среди детского населения, вызывая, наряду с вирусом гриппа А, ежегодные сезонные подъёмы заболеваемости. Отсутствие информации о круге хозяев вируса гриппа В и адекватной гриппозной модели затрудняют изучение факторов патогенности, исследование способов передачи и оценку действия противовирусных лекарств, анализ эффективности вакцин. В вирусологии существует отдельное направление по получению рекомбинантных штаммов для вакцин [20, 21, 22, 23, 24], однако полученные штаммы вируса гриппа В аттенуированны и апатогенны для экспериментальных животных, что, в свою очередь, не предоставляет возможности для изучения патологического процесса гриппозной инфекции и затрудняет проведение оценки действия противогриппозных препаратов при исследованиях *in vivo*. Более того, многие из представленных рекомбинантных штаммов утратили антигенную актуальность на сегодняшний день.

В данном исследовании мы использовали новый, обладающий антигенной актуальностью, вирус гриппа типа В штамм В/2017-МА для моделирования гриппозной инфекции у экспериментальных мышей с целью оценки лечебной и профилактической эффективности противовирусных препаратов и вакцин *in vivo* и *in vitro*.

В ходе анализа полученных данных было показано, что на 3-и сутки после инфицирования адаптированный вариант вируса гриппа В штамм В/2017-МА реплицируется в лёгких инфицированных животных в достоверно более высоком титре по сравнению с родительским штаммом и более продолжительное время (до 6 суток). Патоморфологические изменения в лёгких мышей линии BALB/c регистрируются только под воздействием адаптированного варианта вируса гриппа В и характеризуются развитием бронхита к третьим суткам после инфицирования. В головном мозге были выявлены патоморфологические изменения в виде некрозов микроглии и периваскулярных отёков, но не обнаружена вирусная репликация, что, вероятно, связано с отсутствием способности у адаптированного

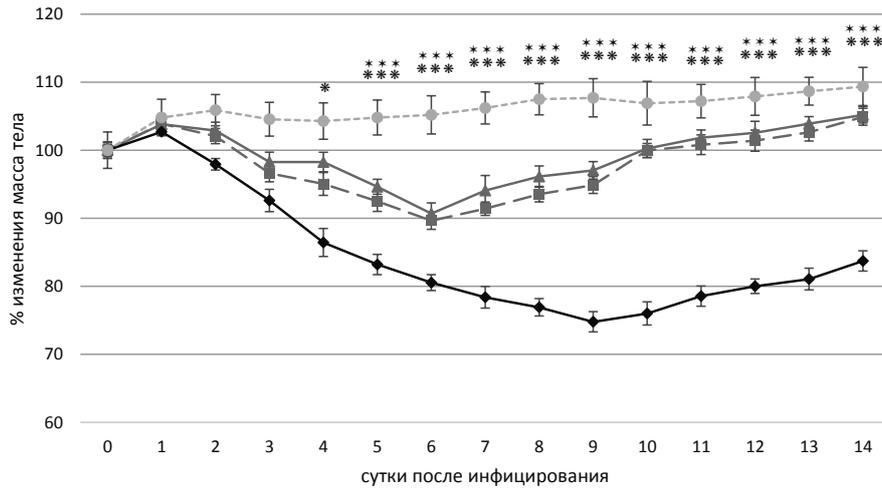


Рис. 6. Динамика изменения массы тела мышей линии BALB/c, инфицированных штаммом В/Novosibirsk/40/2017-МА и получавших противогриппозные средства: **○** — животные, получавшие интраназально однократно 0,9% раствора NaCl, затем получавшие per os дистиллированную воду в течение 5 дней; **◆** В/Novosibirsk/40/2017-МА — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os дистиллированную воду в течение 5 дней; **▲** «В/Novosibirsk/40/2017-МА + осельтамивира этоксисукцинат/oseltamivir ethoxysuccinate» — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os осельтамивира этоксисукцинат в течение 5 дней; **■** «В/Novosibirsk/40/2017-МА + Тамифлю®/Tamiflu®» — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os Тамифлю® в течение 5 дней. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 — достоверность различий при сравнении данных от мышей группы В/Novosibirsk/40/2017-МА и «В/Novosibirsk/40/2017-МА + Тамифлю®/Tamiflu®» (по t-критерию Стьюдента). *, — p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 — достоверность различий при сравнении данных от мышей группы В/Novosibirsk/40/2017-МА и «В/Novosibirsk/40/2017-МА + осельтамивира этоксисукцинат/oseltamivir ethoxysuccinate» (по t критерию Стьюдента).

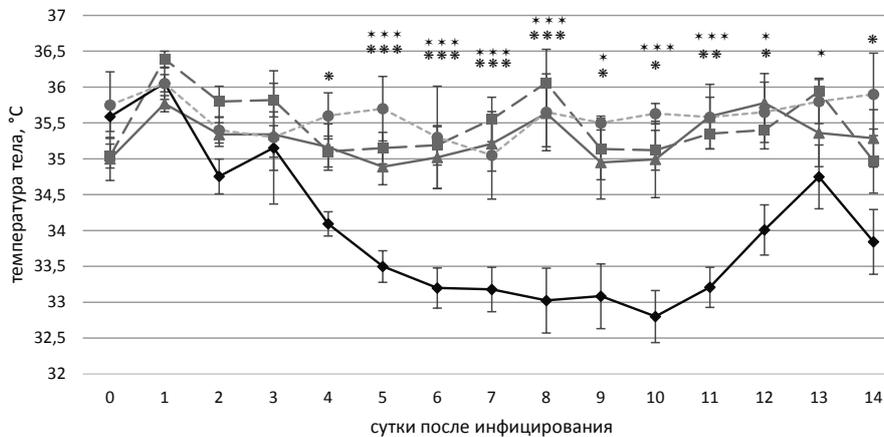


Рис. 7. Динамика изменения температуры тела мышей линии BALB/c, инфицированных штаммом В/Novosibirsk/40/2017-МА и получавших противогриппозные средства: **○** — животные, получавшие интраназально 0,9% раствор NaCl, затем получавшие per os дистиллированную воду в течение 5 дней; **◆** В/Novosibirsk/40/2017-МА — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os дистиллированную воду в течение 5 дней; **▲** «В/Novosibirsk/40/2017-МА + осельтамивира этоксисукцинат/oseltamivir ethoxysuccinate» — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os осельтамивира этоксисукцинат в течение 5 дней; **■** «В/Novosibirsk/40/2017-МА + Тамифлю®/Tamiflu®» — животные, инфицированные интраназально 10 MID₅₀ штамма В/Novosibirsk/40/2017-МА, затем получавшие per os Тамифлю® в течение 5 дней. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 — достоверность различий при сравнении данных от мышей группы В/Novosibirsk/40/2017-МА и «В/Novosibirsk/40/2017-МА + Тамифлю®» (по t критерию Стьюдента). *, — p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 — достоверность различий при сравнении данных от мышей группы В/Novosibirsk/40/2017-МА и «В/Novosibirsk/40/2017МА + этоксисукцинат» (по t критерию Стьюдента)

варианта вируса гриппа В проходить гематоэнцефалический и/или гематоликворный барьер, но при этом он оказывает влияние на реологические свойства крови. Также не выявлено вирусной нагрузки и в других органах (сердце, почки, селезёнка, печень), кроме лёгких, что говорит об отсутствии генерализации инфекции. При инфицировании штаммом В/2017-МА не зарегистрированы летальные случаи среди экспериментальных мышей, что характеризует полученный нами адаптированный вариант вируса гриппа В как нелетальный штамм, способный моделировать гриппозную пневмонию, развивающуюся на 6-е сутки. На сегодняшний день адекватные гриппозные модели крайне востребованы для тестирования противогриппозных лекарств и вакцин [8, 13, 25, 26, 27]. Однако многие авторы используют в своих исследованиях неадаптированные штаммы вирусов гриппа, которые не способны вызывать картину воспаления в лёгких мышей, сравнимую с той, что развивается у человека. Некоторые работы иностранных авторов выполнены на нокаутных мышах [28, 29], затрагивающих узкую область исследуемых проблем гриппа среди иммунодефицитных больных. Главное преимущество разработанного нами нового, обладающего антигенной актуальностью штамма вируса гриппа типа В заключается в его пригодности для моделирования наиболее распространенной формы гриппозной инфекции, а также способности вируса инфицировать часто используемых в лабораториях мышей линии BALB/c.

Поскольку вирусы гриппа типов А и В вызывают ежегодные сезонные подъёмы заболеваемости, они обладают эпидемиологической, социальной и экономической значимостью [3, 12]. В качестве лекарственных средств, используемых при лечении гриппа, применяют иммуностимулирующие препараты, такие как Амиксин®, Кагоцел® и противогриппозные препараты, воздействующие непосредственно на вирус. Всемирная организация здравоохранения рекомендует для лечения и профилактики гриппа только этиотропные препараты, воздействующие непосредственно на вирусную продукцию. Среди них выделяют блокаторы ионного М2-канала (Римантадин®, Амантадин®, Орвирем®), блокаторы полимеразы (балаксавир марбоксил (Ксофлуза®)), ингибиторы NP-белка (Ингаверин®), специфический шаперон гемагглютинаина (Арбидол®), а также ингибиторы нейраминидазы (фосфат осельтамивира (Тамифлю®); занамивир (Реленза®); перамивир (Рапиваб®) [30]. Последние относятся к препаратам второго поколения, и именно они характеризуются принципиально новым подходом к химиотерапии вирусных инфекций за счёт селективного ингибирования фермента нейраминидазы, которая контролирует процессы отпочковывания и высво-

бождения зрелых вирусных частиц (вирионов) с поверхности инфицированной клетки-хозяина в результате отщепления остатков сиаловых кислот от гемагглютинаина. Помимо этого, нейраминидаза играет одну из ключевых ролей и на начальных этапах инфицирования, обеспечивая проникновение вирусов гриппа в клетки. Благодаря специфической активности нейраминидазы эффективно работает в отношении вируса гриппа А и В типов. Из двух ингибиторов нейраминидазы наиболее эффективным считается фосфат осельтамивира (Тамифлю®) из-за более высокой биодоступности (30–100%) по сравнению с препаратом Реленза® [31]. Однако применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа осложняется в последние годы резистентность вирусов гриппа к химиопрепаратам [3, 32].

В связи с вышеизложенным было проведено сравнительное изучение специфической эффективности двух противогриппозных препаратов: инновационного осельтамивира этоксисукцината и аналогового Тамифлю® при лечении гриппозной инфекции у экспериментальных животных, вызванной адаптированным вариантом вируса гриппа В.

В нашем исследовании не было выявлено достоверных отличий значений массы и температуры тела между группами животных, инфицированных адаптированным вариантом вируса гриппа В и затем получавших в течение 5 дней *per os* осельтамивира этоксисукцинат или Тамифлю®.

Анализ действия исследуемых лекарственных средств *in vitro* показал, что осельтамивира этоксисукцинат и Тамифлю® снижают активность нейраминидазы вируса гриппа В (родительский и адаптированный варианты) одинаково эффективно. В связи с тем, что исследуемое лекарственное средство осельтамивира этоксисукцинат является модифицированной версией Тамифлю® и показана его высокая эффективность в отношении адаптированного варианта вируса гриппа В аналогично с Тамифлю®, то существует возможность использовать инновационный осельтамивира этоксисукцинат в случае возникновения резистентных штаммов к Тамифлю®.

Выводы

1. Полученный штамм В/2017-МА вируса гриппа В способен моделировать у экспериментальных животных нелетальную гриппозную инфекцию с выраженными клиническими признаками заболевания, что, в свою очередь, позволяет получить наиболее близкую картину патологии, схожую с той, что наблюдается при инфицировании вирусом гриппа В людей, и провести оценку лечебной и профилактической эффективности противовирусных препаратов *in vivo* и *in vitro*.

2. Адекватные гриппозные мышинные модели могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента для прогнозирования эффективности вакцины против дрейфующих штаммов, а также оценки лекарственной эффективности против гриппа.

Благодарности

Разделы статьи «Адаптация штамма вируса гриппа В/Novosibirsk/40/2017 (Victoria lineage) к мышам линии BALB/с» и «Сравнительная оценка патогенности родительского и адаптированного вариантов вируса гриппа В для мышей линии BALB/с» выполнены за счёт средств гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-10055).

Разделы статьи «Использование адаптированного варианта вируса гриппа В для оценки антинейраминидазной активности препаратов *in vitro*» и «Использование адаптированного варианта вируса гриппа В для оценки эффективности противовирусных препаратов *in vivo*» выполнены за счёт средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук № МК-3318.2019.4.

Литература

- Bodewes, R. Recurring influenza B virus infections in seals / R. Bodewes, D. Morick, G. de Mutsert et al. // *Emerging infectious diseases*. – 2013. – № 19(3). – P. 511-2
- Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, et al. Influenza B virus in seals. *Science*, 2000;288(5468):1051-1053.
- Su S, Chaves SS, Perez A, et al. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2014;59(2):252-255.
- Чен, М. Мир в начале пандемии гриппа 2009 года. ВОЗ. Заявление для прессы Генерального директора ВОЗ д-ра Маргарет Чен 11 июня 2009 г https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/ru/ (01.07.2019)
- Adlhoch C, Snacken R, Melidou A, et al. The European Influenza Surveillance Network. Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively. *Euro Surveill*. 2018;23(13):pii = 18-00146. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00146>
- ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. – 2019. – <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol. Biol. Evol.*, 2006; 23(12):2336-2341.
- McCullers JA, Hoffmann E, Huber VC, et al. A single amino acid change in the C-terminal domain of the matrix protein M1 of influenza B virus confers mouse adaptation and virulence. *Virology*, 2005;336(2):318 – 326.
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical microbiology reviews*, 2006;19(3):571 – 582.
- Jain A, Dangi T, Jain B, et al. Genetic changes in influenza A(H3N2) viruses circulating during 2011 to 2013 in northern India (Lucknow). *J Med. Virol.*, 2015;87(8):1268-1275.
- Rota PA, Rocha ER, Harmon MW, et al. Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *Journal of clinical microbiology*, 1989;27(6):1413-1416.
- Shaw MW, Xu X, Li Y, et al. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. *Virology*, 2002;303(1):1-8.
- Kim E, Park S, Kwon H, et al. Mouse adaptation of influenza B virus increases replication in the upper respiratory tract and results in droplet transmissibility in ferrets. *Scientific Reports*, 2015;11(5):1-14.
- Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network, 2011. 153p.
- Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз., 1962. 182 с. [Ashmarin I.P., Vorobjev A.A. Statistical methods in microbiological research. L.: Medgiz., 1962. 182 p. (In Russ.)]
- Патент на изобретение РФ № 2639158 Этил (3S,4R,5S)-4-ацетамидо-5-амино-3-(1-этилпропокси)циклогекс-1-ен-1-карбоксилата этоксисукцинат в качестве противовирусного препарата и способ его получения, опубл. 20.12.2017, МПК C07C 233/52, A61K 31/16, A61P 31/12.
- Gubareva LV, Webster RG, Hayden FG. Detection of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors by an enzyme inhibition assay. *Antiviral Res.* 2002;53(1):47 – 61.
- ISIRV. 2014. Panel of influenza A and B viruses is for the assessment of neuraminidase inhibitor susceptibility. https://isirv.org/site/images/AVG_panel_leaflet_Nov14.pdf. Accessed February 2016
- Zhang C, Zhao Z, Guo Z, et al. Amino Acid Substitutions Associated with Avian H5N6 Influenza A Virus Adaptation to Mice. *Front. Microbiol.* 8:1763. doi: 10.3389/fmicb.2017.01763
- Патент на изобретение РФ № 2105063 Штамм вируса INFLUENZA В (Ленинград) 14/76/50, предназначенный для получения безвредных и высокорепродуктивных вирусов гриппа В для производства инактивированных и живых гриппозных вакцин, опубл. 20.02.1998, МПК C12N 7/00, A61K 39/145.
- Патент на изобретение РФ № 2215786 Штамм вируса гриппа В/60/ Иоханнесбург/99/50 для производства живой гриппозной интраназальной вакцины для взрослых и детей, опубл. 10.11.2003, МПК МПК C12N 7/00, A61K 39/145.
- Патент на изобретение РФ № 2307161 Штамм вируса гриппа В/60/Джиллин/03/1 для производства живой гриппозной интраназальной вакцины для взрослых и детей, дата публ. 27.09.2007. МПК C12N 7/00, A61K 39/145.
- Патент на изобретение РФ № 2605926 Штамм вируса гриппа В/60/Пхукет/2013/26 для производства живой гриппозной интраназальной вакцины для взрослых и для детей, опубл. 27.12.2016, МПК C12N 7/00, A61K 39/145, A613 31/16.
- Патент на изобретение РФ № 25229772 Холодоадаптированный штамм вируса гриппа В-В/Виктория/2/63/87, предназначенный в качестве штамма-донора аттенуации для получения реассортантов холодоадаптированных штаммов для живой гриппозной вакцины, опубл. 27.09.2014, МПК C12N 7/00, A61K 39/145.
- Boianelli A, Nguyen VK, Ebsen T, et al. Modeling Influenza Virus Infection: A Roadmap for Influenza Research Viruses. 2015;7(10): 5274 – 5304. doi: 10.3390/v7102875
- Groves HT, McDonald JU, Langat P, et al. Mouse Models of Influenza Infection with Circulating Strains to Test Seasonal Vaccine Efficacy. *Front. Immunol.* 2018;9:126. doi: 10.3389/fimmu.2018.00126
- Santos JJS, Finch C, Sutton T, et al. Development of an alternative modified live influenza B virus vaccine. *J. Virol.* 2017, doi:10.1128/JVI.00056-17

28. Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, et al. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knock-out mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J. Immunol.*, 2002;168(6):2930-2938.

29. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, et al. Tmprss2 Independence for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A. *Virus. Sci Rep.*, 2016;6: 1-10.

30. WHO. (2018). <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/seasonal-influenza/clinical-management/about-antiviral-drugs>

31. Бурцева, Е.И. Обзор данных по эффективности и мониторинг чувствительности к осельтамивиру штаммов вирусов гриппа / Е.И. Бурцева // *Врач.* — 2010. — № 12. — С. 67–70.

References

1. Bodewes, R. Recurring influenza B virus infections in seals / R. Bodewes, D. Morick, G. de Mutsert et al. // *Emerging infectious diseases.* — 2013. — № 19(3). — P. 511-2

2. Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, et al. Influenza B virus in seals. *Science*, 2000;288(5468):1051-1053.

3. Su S, Chaves SS, Perez A, et al. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2014;59(2):252-255.

4. Chen M. World at the beginning of the 2009 influenza pandemic. WHO. Who Director-General Dr Margaret Chan's press statement 11 June 2009 https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/ru/ (01.07.2009)

5. Adlhoch C, Snacken R, Melidou A, et al. The European Influenza Surveillance Network. Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively. *Euro Surveill.* 2018;23(13):pii = 18-00146. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00146>

6. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. — 2019. — <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>

7. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol. Biol. Evol.*, 2006; 23(12):2336-2341.

8. McCullers JA, Hoffmann E, Huber VC, et al. A single amino acid change in the C-terminal domain of the matrix protein M1 of influenza B virus confers mouse adaptation and virulence. *Virology*, 2005;336(2):318–326.

9. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical microbiology reviews*, 2006;19(3):571–582.

10. Jain A, Dangi T, Jain B, et al. Genetic changes in influenza A(H3N2) viruses circulating during 2011 to 2013 in northern India (Lucknow). *J Med. Virol.*, 2015;87(8):1268-1275.

11. Rota PA, Rocha ER, Harmon MW, et al. Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *Journal of clinical microbiology*, 1989;27(6):1413-1416.

12. Shaw MW, Xu X, Li Y, et al. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. *Virology*, 2002;303(1):1-8.

13. Kim E, Park S, Kwon H, et al. Mouse adaptation of influenza B virus increases replication in the upper respiratory tract and results in droplet transmissibility in ferrets. *Scientific Reports*, 2015;11(5):1-14.

14. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network, 2011. 153p.

15. Ashmarin I.P., Vorobjev A.A. Statistical methods in microbiological research. L.: Medgiz., 1962. 182 p. (In Russ.)

16. Patent for the invention of the Russian Federation № 2639158 Ethyl (3S,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-EN-1-carboxylate ethoxysuccinate as an antiviral drug and a method for its preparation, publ. 20.12.2017, IPC C07C 233/52, A61K 31/16, A61P 31/12.

17. Gubareva LV, Webster RG, Hayden FG. Detection of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors by an enzyme inhibition assay. *Antiviral Res.* 2002;53(1):47–61.

18. ISIRV. 2014. Panel of influenza A and B viruses is for the assessment of neuraminidase inhibitor susceptibility. https://isirv.org/site/images/AVG_panel_leaflet_Nov14.pdf. Accessed February 2016

19. Zhang C, Zhao Z, Guo Z, et al. Amino Acid Substitutions Associated with Avian H5N6 Influenza A Virus Adaptation to Mice. *Front. Microbiol.* 8:1763. doi: 10.3389/fmicb.2017.01763

20. Patent for the invention of the Russian Federation № 2105063 strain of INFLUENZA B virus (Leningrad) 14/76/50, designed to produce harmless and highly productive influenza B viruses for the production of inactivated and live influenza vaccines, publ. 20.02.1998, IPC C12N 7/00, A61K 39/145.

21. Patent for the invention of the Russian Federation № 2215786 Strain of influenza B/60/ Johannesburg/99/50 for the production of live influenza intranasal vaccine for adults and children, publ. 10.11.2003, IPC C12N 7/00, A61K 39/145.

22. Patent for the invention of the Russian Federation № 2307161 Strain of influenza B/60/Jilin/03/1 for the production of live influenza intranasal vaccine for adults and children, publ date. 27.09.2007. IPC C12N 7/00, A61K 39/145.

23. Patent for the invention of the Russian Federation № 2605926 Strain of influenza B/60/Phuket/2013/26 for the production of live influenza intranasal vaccine for adults and children, publ. 27.12.2016, IPC C12N 7/00, A61K 39/145, A61Z 31/16.

24. Patent for the invention RF № 25229772 Holodnodeformirovannye strain of the flu virus In In Victoria/2/63/87 intended as strain-donor of attenuation for obtaining reassortants holodnodeformirovannyh strains for live influenza vaccine, publ. 27.09.2014, IPC C12N 7/00, A61K 39/145.

25. Boianelli A, Nguyen VK, Ebensen T, et al. Modeling Influenza Virus Infection: A Roadmap for Influenza Research Viruses. 2015;7(10): 5274–5304. doi: 10.3390/v7102875

26. Groves HT, McDonald JU, Langat P, et al. Mouse Models of Influenza Infection with Circulating Strains to Test Seasonal Vaccine Efficacy. *Front. Immunol.* 2018;9:126. doi: 10.3389/fimmu.2018.00126

27. Santos JJS, Finch C, Sutton T, et al. Development of an alternative modified live influenza B virus vaccine. *J. Virol.* 2017, doi:10.1128/JVI.00056-17

28. Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, et al. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knock-out mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J. Immunol.*, 2002;168(6):2930-2938.

29. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, et al. Tmprss2 Independence for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A. *Virus. Sci Rep.*, 2016;6: 1-10.

30. WHO. (2018). <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/seasonal-influenza/clinical-management/about-antiviral-drugs>

31. Burceva E. Review of efficacy data and monitoring of oseltamivir susceptibility to influenza virus strains. *Vrach = Doctor*, 2010, no. 12, pp 67-70.

Авторский коллектив:

Прокопьева Елена Александровна – старший научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; доцент кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета, к.б.н.; тел.: 8(383)363-40-00, e-mail: e.prokoreva@g.nsu.ru

Курская Ольга Григорьевна – старший научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, к.м.н.; тел.: 8(383)363-40-00; e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Соломатина Мария Владимировна – научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, к.б.н.; тел.: 8(383)363-40-00; e-mail: Mariaza@ngs.ru

Соболев Иван Андреевич – научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, к.б.н.; тел.: 8(383)363-40-00; e-mail: i_sobolev@ngs.ru

Мурашкина Татьяна Александровна – научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, магистрант; тел.: 8(383)363-40-00; e-mail: murashkinatiana89@gmail.com

Дёрко Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, магистрант; тел.: 8(383)363-40-00; e-mail: a.derko@g.nsu.ru

Корчагина Ксения Владимировна – аспирант группы микроскопических исследований Института химической биологии и фундаментальной медицины; e-mail: ksenkor1985@gmail.com

Юнусова Анастасия Юрьевна – аспирант группы микроскопических исследований Института химической биологии и фундаментальной медицины; e-mail: ellap@bk.ru

Алексеев Александр Юрьевич – старший научный сотрудник лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; доцент Института экологии и устойчивого развития Дагестанского государственного университета, к.б.н.; тел.: 8(383)363-40-00, e-mail: al-alexok@ngs.ru

Шестопалов Александр Михайлович – заведующий отделом экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, д.б.н., профессор; тел.: 8(383)333-64-56, e-mail: shestopalov2@ngs.ru

Сысолятин Сергей Викторович – заведующий лабораторией медицинской химии Института проблем химико-энергетических технологий, д.х.н., профессор; тел.: 8(3854)30-59-55, e-mail: abv1953@mail.ru

Ворожцов Александр Борисович – проректор по научной и инновационной деятельности Национального исследовательского Томского государственного университета, д.ф.-м.н; профессор; тел.: 8(3822)252-95-78, e-mail: abv1953@mail.ru

Ваизова Ольга Евгеньевна – профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101, доб.1934, e-mail: vaizova@mail.ru

Шерстобоев Евгений Юрьевич – заведующий отделом иммунофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра, д.м.н., профессор; тел.: 8(3822)41-77-05, e-mail: eugeneboev@gmail.com

Шаршов Кирилл Александрович – старший научный сотрудник лаборатории моделирования и мониторинга инфекционных процессов лаборатории разработки и испытаний фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, к.б.н.; тел.: 8(383)363-40-00, e-mail: sharshov@yandex.ru

Дыгай Александр Михайлович – научный руководитель Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(3822)41-83-72, e-mail: dygai_am@pharmso.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА НАРЛАПРЕВИР ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. Басина¹, С.Е. Калач², Н.В. Тюренкова³, М.Е. Семенова³, Е.Ю. Юшина³, Е.Г. Гордиевская⁴, Р.А. Ганченко¹, Е.В. Эсауленко¹

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

² Новгородская областная инфекционная больница, Великий Новгород, Россия

³ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург, Россия

Effectiveness and safety of narlaprevir in real clinical practice of chronic hepatitis C

V.V. Basina¹, S.E. Kalach², N.V. Tyurenkova³, M.E. Semenova³, E.Yu. Yushina³, E.G. Gordievskaya⁴, R.A. Ganchenko¹, E.V. Esaulenko^{1,3}

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

² Novgorod regional infectious diseases hospital, Velikiy Novgorod, Russia

³ Clinical Infectious hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Children's Infectious Diseases Hospital № 3, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать эффективность и безопасность применения препарата прямого противовирусного действия нарлапревира в сочетании с ритонавиром и препаратами пролонгированного альфа-интерферона и рибавирина в условиях дневных стационаров Санкт-Петербурга и Великого Новгорода.

Материалы и методы: в исследование были включены 35 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) 1 генотипа. Для терапии данных больных применялась схема лечения, включавшая нарлапревир в сочетании с ритонавиром, пег-интерфероном и рибавирином.

Результаты: устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после окончания терапии (УВО 24) был отмечен у 85,7% пациентов, при этом вирусологический ответ на момент окончания терапии составил 91,4%. У 3 пациентов терапия была прервана по следующим причинам: в связи с неэффективностью, развитием нежелательных явлений. У 2 пациентов развился рецидив.

Заключение: полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата нарлапревир при терапии ХГС в комбинации с ритонавиром, пегилированным интерфероном и рибавирином в условиях рутинной клинической практики.

Ключевые слова: противовирусная терапия, нарлапревир, хронический гепатит С, 1 генотип.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний, распространенных как в глобальном масштабе, так и на территории Российской Федерации (РФ) [1, 2]. Заболевание приносит значительный

Abstract

Objective: to analyze the efficacy and safety of using direct antiviral action drug narlaprevir/ritonavir in combination with the prolonged alpha-interferon and ribavirin drugs in the conditions of day-time hospitals of St. Petersburg and Novgorod.

Materials and methods: The study included 35 patients with CHC of the 1st genotype. For treating these patients, a three-component regimen was used, which included the use of narlaprevir/ritonavir in combination with peg-interferon and ribavirin.

Results: among all patients included in the study, a sustained virological response was noted in 85,7%. Early virological response was observed in 91,3% cases. The recurrence rate was observed in 10% patients. In 3 patients, therapy was interrupted for the following reasons: due to inefficiency, the development of serious adverse events, and on its own initiative.

Conclusion: the data obtained demonstrate high virological and clinical efficacy and safety of narlaprevir in combination with peg-interferon and ribavirin, in the treatment of chronic viral hepatitis C.

Key words: antiviral therapy, narlaprevir, chronic hepatitis C, 1 genotype.

экономический ущерб в связи с высокой летальностью пациентов от его неблагоприятных исходов: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–4]. В отсутствие эффективных мер специфической профилактики сохраняется ежегодный высокий уровень регистрации новых случаев заболевания и, следовательно, увеличение кумулятив-

ного числа пациентов. По официальной статистике, в РФ ежегодно регистрируется более 50 тыс. впервые выявленных случаев ХГС. По данным Роспотребнадзора в РФ показатель заболеваемости в 2016 г. составил 36,20 случаев на 100 тысяч населения, в 2017 г. заболеваемость снизилась на 4,2% и составила 34,68 на 100 тыс. населения [1 – 5]. Обращает на себя особое внимание высокая заболеваемость в крупных городах нашей страны. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости в 2016 г. составил 147,6 на 100 тысяч населения [6], что превышает средний показатель по РФ (46,5 на 100 тысяч населения) более чем в 3 раза.

На территории РФ среди циркулирующих генотипов вируса гепатита С (ВГС) наиболее часто встречается 1 генотип ВГС, а доля его субтипа 1b составляет 48,9% [1, 7, 8].

На всемирной ассамблее здравоохранения в 2016 г. была принята первая глобальная стратегия сектора здравоохранения по вопросам вирусных гепатитов. К целевым показателям и основным индикаторам элиминации для всех стран отнесены: снижение числа новых случаев вирусных гепатитов на 90%, снижение числа случаев смерти от гепатитов на 65% и охват терапией до 80% больных [9].

В 2016 г. в РФ был зарегистрирован первый отечественный препарат прямого противовирусного действия (ПППД) для терапии ХГС 1 генотипа вируса – нарлапревир (НВР). В комбинации с ритонавиром препарат нарлапревир прошел обширную программу доклинических и клинических исследований; фармакокинетика изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью [10 – 12].

Препарат относится к ингибиторам NS3/4A сериновой протеазы и применяется в комбинации с другими противовирусными препаратами: ритонавиром (РТВ), пегилированным интерфероном (пег-ИФН) и рибавирином (РБВ), а также с 2019 г. в безинтерфероновой схеме терапии с ритонавиром и даклатасвиром [13 – 15].

По данным крупного международного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PIONEER, проведенного в период 2014 – 2017 гг., при применении схемы терапии, содержащей НВР/РТВ, в дополнение к пегилированному интерферону и рибавирину, устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался у 89,1% впервые пролеченных пациентов и у 69,7% ранее получавших противовирусную терапию (ПВТ) пациентов [14]. С 2018 г. препарат нарлапревир включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Цель исследования — анализ эффективности и безопасности применения препарата нарлапревир в комбинации с ритонавиром, пегилированным

интерфероном и рибавирином в условиях реальной клинической практики.

Представлены собственные данные.

Материалы и методы

В настоящее исследование было включено 35 пациентов с диагнозом: ХГС, репликативная фаза, находившихся на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Новгородской областной инфекционной больнице в период с сентября 2017 г. по февраль 2019 г.

До начала лечения все пациенты прошли рутинное клинико-лабораторное обследование: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня билирубина, активности трансаминаз (АлАТ — аланинаминотрансферазы, АсАТ — аспартатаминотрансферазы), уровня креатинина, глюкозы крови, протромбинового индекса (ПТИ), а также протеинограммы.

Исследование биохимических показателей крови проводили на анализаторе Architect с8000 (Abbot). Верхняя граница нормы для АлАТ и АсАТ составила 40,0 ЕД/л, для билирубина — 20,5 мкмоль/л.

До начала терапии пациентам назначалось соответствующее обследование: ВИЧ-инфекция, инфекция вирусом гепатита В выявлены не были.

Для оценки степени фиброза печени всем пациентам была проведена транзиторная ультразвуковая эластография печени. Также у пациентов выполнялась оценка фиброза печени с помощью исследования сывороточных биомаркеров методом «ФиброАктиТест».

В процессе лечения у пациентов осуществлялся динамический контроль основных клинико-лабораторных показателей.

Все пациенты получали ПВТ комбинацией НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН и РБВ в течение 24 недель. Длительность терапии комбинацией НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН и РБВ составила 12 недель с последующим долечиванием пег-ИФН и РБВ в течение 12 недель.

Доза препарата нарлапревир составляла 200 мг 1 раз в сутки в сочетании с ритонавиром 100 мг/сутки. Дозы пегилированного интерферона и рибавирина подбирались индивидуально в зависимости от массы тела пациента, согласно действующим инструкциям по медицинскому применению препаратов.

Оценка эффективности клинико-лабораторных показателей проводилась в течение лечения, на 2-й (W2), 4-й (W4), 8-й (W8), 12-й (W12), 16-й (W16), 20-й (W20) и 24-й (W24) неделях терапии, а также через 3 недели и через 6 недель после ее окончания.

Для определения вирусной нагрузки (ВН) использовали тест-системы производства Abbot (США) с нижним пределом количественного определения и обнаружения 30 МЕ/мл.

Эффективность терапии оценивали по доле пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после окончания лечения (УВО 24).

Вирусологический прорыв определяли либо как повышение уровня РНК ВГС по крайней мере на 1 log₁₀ выше минимального значения, либо как выявляемый уровень РНК ВГС после снижения ниже порога обнаружения.

В ходе лечения отслеживали показатели безопасности и оценивали переносимость данной схемы ПВТ.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, получавших интерферон-содержащую терапию с препаратом нарлапревир, варьировал от 27 до 63 лет, составляя в среднем 41 ± 10 лет. Среди пациентов незначительно преобладали лица женского пола. По данным анамнеза, 34 пациентам ПВТ ХГС назначалась впервые. Один пациент ранее получал ПВТ с применением интерферона короткого действия и рибавирина. Данный курс терапии был прерван на 6-й неделе в связи с отсутствием снижения ВН.

Основные характеристики пациентов до начала противовирусной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Характеристика	Показатель
Средний возраст, (годы)	41 ± 10
Пол:	
мужской	16 (45,7%)
женский	19 (54,3%)
Средние показатели:	
Уровень билирубина, мкмоль/л	11,5 ± 6,3
Активность АлАТ, ЕД/л	53,2 ± 38,7
Активность АсАТ, ЕД/л	42,1 ± 24,6
Уровень креатинина, мкмоль/л	69,5 ± 0,14
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл	1,78 × 10 ⁶
Генотип ВГС:	
1b	32
1a	3
Степень фиброза (по METAVIR), абс.	
F0	7
F1	17
F2	2
F3	3
F4*	6

* 6 пациентов с фиброзом F4 по шкале METAVIR и печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью были взяты на терапию.

У 35 пациентов выявлялся 1 генотип ВГС: у 32 пациентов субтип 1b, у 3 пациентов субтип 1a соответственно. У большинства пациентов (48,6%)

стадия фиброза печени соответствовала F1 по шкале METAVIR. Медиана вирусной нагрузки до начала терапии составила 1,78 × 10⁶ МЕ/мл.

Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени представлено на рисунке 1.

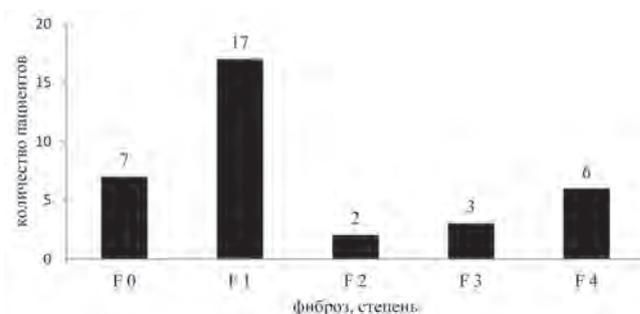


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени (шкала METAVIR)

Ранний вирусологический ответ (РВО) был отмечен у 34 пациентов. Динамика изменения вирусной нагрузки у пациентов показана нами на рисунке 2.

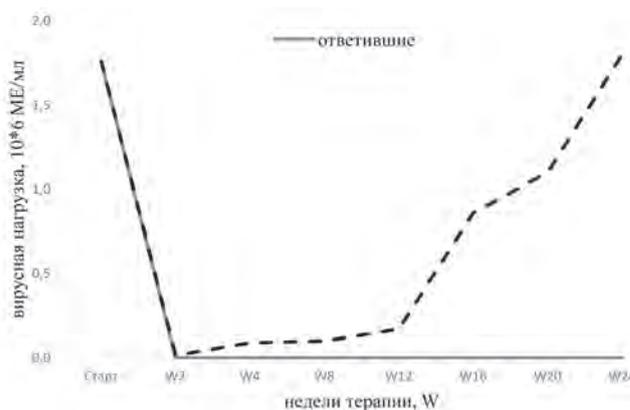


Рис. 2. Динамика изменения вирусной нагрузки

У 3 пациентов лечение было отменено на 8-й, 16-й и 20-й неделях соответственно по решению врача и по требованию пациента.

Вирусологический ответ на момент окончания ПВТ составил 91,4%. В период последующего наблюдения на 12-й неделе после завершения терапии у 2 пациентов развился рецидив. В том числе рецидив развился у пациента, который ранее получал ПВТ.

Медиана вирусной нагрузки составила 5,2 × 10⁶ МЕ/мл.

Таким образом, в условиях рутинной практики устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после лечения (УВО24) достигался у

30 (85,7%) пациентов, получавших интерферонсодержащую терапию с нарлапревиром.

Во время проведения ПВТ у всех пациентов, достигших вирусологического ответа, в основном уже на 4-й неделе лечения произошла нормализация цитолитических ферментов. Показатели билирубина в процессе лечения были в пределах нормы. Общая характеристика лабораторных показателей во время терапии и после ее завершения представлены в таблице 2.

Динамика изменения показателей в процессе ПВТ и последующего наблюдения представлена на рисунке 3.

Во время терапии у некоторых пациентов возникли следующие нежелательные явления (НЯ). Спектр НЯ представлен на рисунке 4.

В 84,2% случаев наблюдались изменения общего анализа крови: тромбоцитопения, анемия. Анемия, выявленная у 16 пациентов, была легкой степени тяжести. Наиболее выраженное снижение гемоглобина зафиксировано на 12-й неделе у 14 пациентов, среднее содержание гемоглобина составило $112,5 \pm 13,9$ г/л.

Изменения концентрации гемоглобина во время ПВТ представлены на рисунке 5.

Тромбоцитопения легкой степени тяжести наблюдалась у 10 пациентов. Ее максимальные проявления приходились на 8-ю неделю терапии, количество тромбоцитов было $149,8 \pm 64,6$ г/л. Данные изменения представлены на рисунке 6.

Сочетание анемии с тромбоцитопенией выявлено у 6 пациентов.

Гематологические изменения были связаны с применением рибавирина и повлекли за собой снижение дозировки препарата. Из 29 пациентов у 3 снижение дозы рибавирина отмечено на 4-й неделе лечения, у 10 – на 8-й, а также у 4 – на 14-й

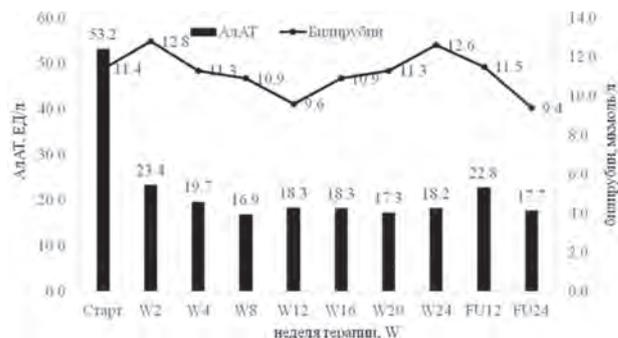


Рис. 3. Динамика изменения уровня билирубина и АЛАТ в процессе ПВТ и после ее завершения



Рис. 4. Нежелательные явления на фоне терапии

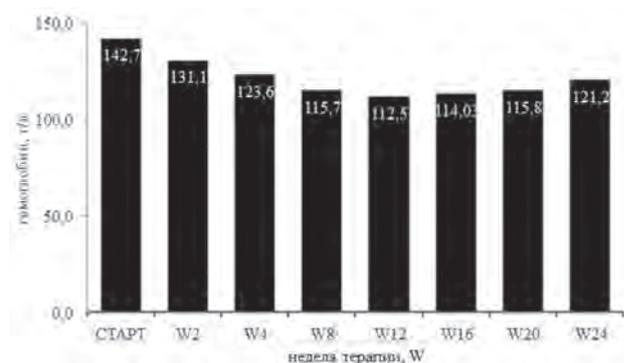


Рис. 5. Изменение концентрации гемоглобина в крови во время ПВТ

Таблица 2

Характеристика лабораторных показателей во время терапии и после завершения

Показатель	На момент начала терапии	W4	W24	Через 12 недель, после окончания терапии	УВО 24
Гемоглобин, г/л	142,7±20	123,6±19,6	121,2±13,1	138,5±15,6	147,7±12,6
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,2±1,6	4,1±0,8	3,87±0,5	4,83±0,6	5,16±0,47
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,54±1,7	4,06±1,3	3,8±1,4	15,2±35,9	7,54±2,09
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	2,54±0,16	1,85±0,87	1,97±0,9	3,18±1,6	3,79±2,09
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	213,1±52,2	171,4±61,7	175,7±42,05	205,7±54,1	228,4±72,4
Уровень билирубина, мкмоль/л	11,53±6,3	11,26±4,4	12,6±8,3	11,5±6,7	9,41±3,35
АЛАТ, ЕД/л	53,2±38,7	19,73±9,14	18,1±7,6	22,8±16,9	17,72±15,9
АсАТ, ЕД/л	42,14±24,7	25,03±12,1	25,2±15,6	30,1±30,7	19,42±6,62
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл (у пациентов, ответивших на терапию)	1,78*10 ⁶	Менее 30	Менее 10	Менее 10	Менее 10
Снижение массы тела, кг	0	2 кг±0,8	4,5 кг±2,8	1,2 кг±0,6	0

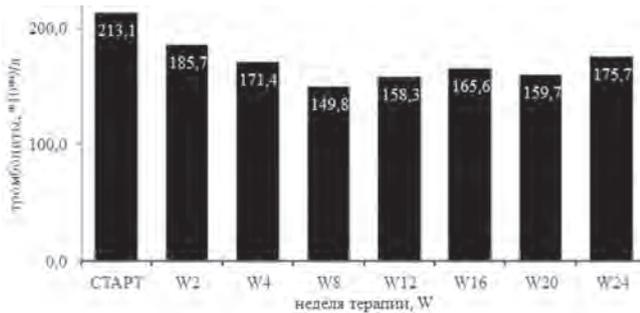


Рис. 6. Динамика содержания тромбоцитов в крови

неделе соответственно. У 12 пациентов доза рибавирина была снижена на 16-й неделе лечения. У 64,3% к 24-й неделе лечения наблюдалась сухость кожи, ломкость волос.

В процессе ПВТ 45% пациентов предъявляли жалобы на снижение массы тела, максимальные проявления наблюдались к окончанию терапии. Потеря веса в среднем составила $4,5 \pm 2,8$ кг. Однако при дальнейшем наблюдении вес больных восстановился полностью к 12-й неделе после окончания терапии.

У 3 пациентов лечение данной комбинацией было прекращено. У 1 пациента терапия была отменена на 8-й неделе в связи с неэффективностью лечения. По требованию пациентки терапия была отменена на 16-й неделе в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ): тревожного состояния, нарушения сна, повышенной раздражительности. На 20-й неделе лечение было отменено у пациента в связи с развитием серьезного нежелательного явления (СНЯ): лимфопролиферативного заболевания. В обоих случаях развитие НЯ было связано с применением пегилированных интерферонов и/или рибавирина.

Таким образом, у 9% пациентов развитие СНЯ (лимфопролиферативное заболевание, психотическое расстройство) было связано с применением пегилированных интерферонов или рибавирина.

Следует отметить, что в динамике наблюдения на 24-й неделе после окончания терапии у всех пациентов нормализовались показатели гемоглобина: гемоглобин $147,7 \pm 12,6$ г/л, лейкоциты $7,54 \pm 2,09 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $3,79 \pm 2,09 \times 10^9$ /л; существенно улучшилось самочувствие, нормализовалась влажность кожных покровов.

В структуре данного наблюдения мы смогли проследить эффективность и безопасность терапии у 6 пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайльда – Пью. В данной подгруппе все пациенты достигли УВО. У пациентов отмечались сходные с остальными НЯ: анемии легкой степени тяжести, тромбоцитопения легкой степени. Зарегистрированные НЯ были связаны с применением рибавирина, что, од-

нако, не повлекло за собой снижение дозы препарата. После окончания терапии гематологические изменения нормализовались.

В процессе разработки различных эффективных схем лечения пациентов с ХГС были пройдены несколько этапов. Первые попытки этиотропной терапии были предприняты в начале 1990-х гг., когда стали назначать препараты интерферона (ИНФ- α) короткого действия. Развитие УВО составляло лишь 2–7% у пациентов, не получавших ранее лечения. При использовании пролонгированных интерферонов в режиме монотерапии удалось достигнуть УВО лишь в 15–16% случаев, а в комбинации с рибавирином – в 40–55% [16]. К началу 2000 г. была разработана схема, включающая в себя препарат пегилированного интерферона и рибавирина [17]. Данная схема увеличила процент достижения УВО у пациентов с ХГС 1 генотипа ВГС до 54%. [18].

Препараты с новым прямым противовирусным механизмом действия появились в 2011 г. [19, 20]. Первыми представителями ПППД стали ингибиторы протеазы, эффективность и безопасность которых в интерферонсодержащих схемах лечения ХГС хорошо изучены в клинической практике [21–23]. На территории РФ их применение стало возможным с 2013 г. Отечественный ПППД нарлапревир также является представителем ингибиторов NS3-сериновой протеазы ВГС [10–12].

Данные по эффективности применения интерферонсодержащей схемы терапии с нарлапревиром в условиях реальной клинической практики оказались сопоставимыми с аналогичными показателями, полученными в многоцентровом исследовании PIONEER. Так, по данным исследования, УВО24 в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) был зарегистрирован у 89,1% (163/183) первичных и 69,7% (69/99) ранее леченных больных ХГС [14], в условиях рутинной практики показатель УВО 24 составил 85,7%.

Профиль НЯ в целом также был схожим, большинство НЯ как врачи-исследователи, так и врачи реальной клинической практики связывают с пегилированными интерферонами и рибавирином. Более часто выявляемые СНЯ и НЯ, зарегистрированные при применении НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ в клинической практике также были связаны с возрастными особенностями пациентов, а также с наличием сопутствующей хронической патологии.

Заключение

При применении интерферонсодержащей схемы терапии, включавшей препарат нарлапревир, в условиях реальной клинической практики УВО был достигнут у 85,7% пациентов с ХГС. Вирусологический прорыв и рецидивы развились в 8,6% случаев ($n = 3$).

Профиль нежелательных явлений в реальной клинической практике не отличался от известных и характерных для двойной интерферонсодержащей схемы и был представлен анемией или тромбоцитопенией, а также сухостью кожных покровов, ломкостью ногтей и выпадением волос. Данные нежелательные явления только у 2 пациентов привели к отмене терапии.

В настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации зарегистрирована новая безинтерфероновая схема терапии для пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С, — нарлапревир/ритонавир и даклатасвир.

Короткий курс терапии (12 недель), эффективность которого составляет 90%, и хорошая переносимость указывают на перспективность дальнейшего использования нарлапревира в условиях отечественного бюджетного здравоохранения в комбинации с препаратами с прямым противовирусным действием.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году // Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2018. — С. 268.
2. Global hepatitis report, 2017 // World Health Organization. P. 1-61
3. Сухорук, А.А. Цирроз печени как исход хронического гепатита С / А.А. Сухорук, О.А. Герасимова, Е. В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67–71.
4. Новак, К.Е. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак, В.Е. Карев, Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // Российский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 8–11.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс] // Роспотребнадзор — Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804
6. Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит с в Северо-Западном федеральном округе. / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 74–81.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology. 2015; 63:199-236.
8. Вирусные гепатиты в российской федерации: аналитический обзор, 2016, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное агентство по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное гос. учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2016. — 132 с.
9. Эсауленко, Е.В. Отечественный ингибитор протеазы Нарлапревир для терапии хронического гепатита С 1 генотипа вируса / Е.В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 53. — С. 99–100.

10. Маевская, М.В. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы Нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONER) / М.В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т.27. — №6. — С. 41–41.

11. Гусев, Д.А. Эффективность затрат на Нарлапревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты и при рецидиве заболевания / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2016. — Т.8. — № 3. — С. 122–125.

12. Николаева, Л.И. Вирус гепатита С: мишени для терапии и новые лекарственные препараты / Л.И. Николаева, Г. В. Сапронов // Журнал вирусологии. — 2012. — №5. — С. 10–15.

13. Idrees S., Ashfaq UA. Инфекция HCV и ингибиторы сериновой протеиназы NS-3 // J. Virol Mycol. 2013. Vol. 2. P. 112. DOI: 10.4172 / 2161-0517.1000112.

14. Ghany, M. G, Strader D.B, Thomas D. L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // J. Hepatology. 2009. Vol.49. P.1335–1374.

15. Jacobson I. M, McHutchison J. G, Dusheiko G. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2405–2416.

16. Poordad, F, McCone J, Bacon B.R. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // J. Med. 2011. Vol.364. P.1195-1206.

17. Zeuzem S. Chronic hepatitis C : Standard treatment and remaining challenges // J. Internist. 2018. Vol. 59(6). P. 528-535. DOI: 10.1007/s00108-018-0429-y.

18. Эсауленко, Е.В., Никитина О.Е. Обоснование необходимости тройной терапии хронического гепатита С / Е.В. Эсауленко, О.Е. Никитина // Журнал Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 69–73.

19. Эсауленко, Е.В. Клинический опыт безинтерфероновой терапии хронического гепатита С после трансплантации печени / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 16, № 3. — С. 79–86.

20. Wang H, Geng L, Chen BZ, Ji M. Computational study on the molecular mechanisms of drug resistance of Narlaprevir due to V36M, R155K, V36M+R155K, T54A, and A156T mutations of HCV NS3/4A protease // J. Biochem Cell Biol. 2014 Oct;92(5):357-69. DOI: 10.1139/bcb-2014-0039. Epub 2014 Jul 23.

21. Shunmugam L., Ramharack P., Soliman MES. Road Map for the Structure-Based Design of Selective Covalent HCV NS3/4A Protease Inhibitors // J. Protein. 2017 Oct;36(5):397-406. DOI: 10.1007/s10930-017-9736-8

22. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., etc. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis // J. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21; 60(12):7098-7104. DOI: 10.1128/AAC.01044-16 Print 2016 Dec.

References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu // Gosudarstvennyy doklad. Moskva. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. 2018. S. 268.
2. Global hepatitis report, 2017 // World Health Organization. P. 1-61
3. Sukhoruk, A.A. Tsirrooz pecheni kak iskhod khronicheskogo gepatita S. / A. A. Sukhoruk, O.A. Gerasimova, E. V. Esaulenko // Zhurnal infektologii. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67-71.

4. Novak K.E. Postmortal'naya morfologicheskaya kharakteristika pecheni bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami s klinicheskimi priznakami tsirroza. / K. E. Novak, V.E. Karev, N.V. Dunaeva, E.V. Esaulenko. // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. — 2011. — № 2. — S. 8-11.
5. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka [Elektronnyy resurs] // Rospotrebnadzor — Rezhim dostupa: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804
6. Esaulenko E.V. Khronicheskii virusnyy gepatit s v Severo-Zapadnom federal'nom okruge. / E. V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, M.V. Ponyatishina., R.A. Ganchenko // Zhurnal VICH-infektsiya i immunosupressii. — 2017. — Т. 9. № 2. — S. 74-81.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology. 2015; 63:199-236.
8. Virusnye gepatity v rossiyskoy federatsii: analiticheskiy obzor, 2016, Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii, Federal'noe agentstvo po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, Federal'noe gos. uchrezhdenie Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii i mikrobiologii im. Pastera. — SPb.: NIIEM im. Pastera, 2016. — 132 s.
9. Esaulenko E. V. Otechestvennyy ingibitor proteazy Narlaprevir dlya terapii khronicheskogo gepatita S 1 genotipa virusa / E.V. Esaulenko // Zhurnal Infektologii. — 2015. — Т. 7. — № 53. — S. 99-100.
10. Maevskaia M.V. Effektivnost' i bezopasnost' otechestvennogo ingibitora proteazy Narlaprevira u pervichnykh i ranee lechennykh patsientov s khronicheskim gepatitom S, vyzvannym virusom 1-go genotipa, bez tsirroza pecheni (rezul'taty issledovaniya PIONER)/ M. V. Maevskaia, V.T. Ivashkin, E.V. Esaulenko i dr // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2017. — Т. 27. — № 6. — S. 41-51.
11. Gusev D.A., Effektivnost' zarat na Narlaprevir pri terapii khronicheskogo gepatita S (1 genotip) u patsientov, ne poluchavshikh ranee protivovirusnye preparaty i pri retsivide zabolevaniya/ D. A. Gusev, A.V. Rudakova, A. N. Uskov, L.N. Konovalova, Yu.V. Lobzin. // Zhurnal Infektologii. — 2016. — Т. 8. — № 3. — S. 122-125.
12. Nikolaeva L.I., Virus gepatita S: misheni dlya terapii i novye lekartsvennyye preparaty/ L. I. Nikolaeva, G. V. Sapronov // Zhurnal virusologii. — 2012. — № 5. — S. 10-15.
13. Idrees S., Ashfaq UA. Инфекция HCV и ингибиторы сериновой протеиназы NS-3 // J. Virol Mycol. 2013. Vol. 2. P. 112. DOI: 10.4172 / 2161-0517.1000112.
14. Ghany, M. G, Strader D.B, Thomas D. L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // J. Hepatology. 2009. Vol.49. P.1335 — 1374.
15. Jacobson I. M, McHutchison J. G, Dusheiko G. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2405 — 2416.
16. Poordad, F, McCone J, Bacon B.R. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // J. Med. 2011. Vol.364. P.1195-1206.
17. Zeuzem S. Chronic hepatitis C: Standard treatment and remaining challenges // J. Internist. 2018. Vol. 59(6). P. 528-535. DOI: 10.1007/s00108-018-0429-y.
18. Esaulenko E.V., Nikitina O.E. Obosnovanie neobkhodimosti troynoy terapii khronicheskogo gepatita S. / E.V. Esaulenko, O.E. Nikitina // Zhurnal Infektsionnye bolezni. — 2013. — Т. 11. — № 2. — S. 69-73.
19. Esaulenko E.V. Klinicheskii opyt bezinterferonovoy terapii khronicheskogo gepatita S posle transplantatsii pecheni / E.V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, V.B. Musatov i dr. // Zhurnal Infektsionnye bolezni. — 2013. — Т. 16. — № 3. — S. 79-86.
20. Wang H, Geng L, Chen BZ, Ji M. Computational study on the molecular mechanisms of drug resistance of Narlaprevir due to V36M, R155K, V36M+R155K, T54A, and A156T mutations of HCV NS3/4A protease // J. Biochem Cell Biol. 2014 Oct;92(5):357-69. DOI: 10.1139/bcb-2014-0039. Epub 2014 Jul 23.
21. Shunmugam L., Ramharack P., Soliman MES. Road Map for the Structure-Based Design of Selective Covalent HCV NS3/4A Protease Inhibitors // J. Protein. 2017 Oct; 36(5):397-406. DOI: 10.1007/s10930-017-9736-8
22. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., etc. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis // J. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21; 60(12):7098-7104. DOI: 10.1128/AAC.01044-16 Print 2016 Dec.

Авторский коллектив:

Басина Валентина Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: v.basina@mail.ru

Калач Светлана Евгеньевна — главный врач Новгородской областной инфекционной больницы, e-mail: infbol2006@mail.ru

Тюренкова Наталья Владимировна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: natal4ik_74@mail.ru

Семенова Маргарита Евгеньевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: Semenova.m.e@gmail.com

Юшина Елена Юрьевна — врач-инфекционист, заведующая ОДС Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812)777-80-12, e-mail: yushinaeu1976@mail.ru

Гордиевская Елена Геннадиевна — врач-инфекционист Детской инфекционной больницы № 3, e-mail: Scorpio_98@mail.ru

Ганченко Роман Анатольевич — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета; тел.: 8(812)233-20-92; e-mail: r.ganchenko@mail.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpm@mail.ru

РОЛЬ ГЕНОДИАГНОСТИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДВС-СИНДРОМА И РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

С.И. Капустин¹, А.А. Вильниц², Ж.Ю. Сидорова¹, В.Н. Чеботкевич¹, Л.П. Папаян¹, Л.А. Алексеева², Н.В. Скрипченко², С.С. Бессмельцев¹

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

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

Role of genotyping in prediction of disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in children with generalized forms of meningococcal infection

S.I. Kapustin¹, A.A. Vilnits², Zh.Yu. Sidorova¹, V.N. Chebotkevich¹, L.P. Papayan¹, L.A. Alekseeva², N.V. Skripchenko², S.S. Bessmeltsev¹

¹Russian Research Institute of hematology and transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: изучить особенности аллельного полиморфизма ряда генов иммунной системы и гемостаза у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции и оценить возможность использования результатов генотипирования для прогнозирования тяжелого течения ДВС-синдрома и развития полиорганной недостаточности (ПОН).

Материалы и методы: обследовано 20 детей в возрасте от 8 месяцев до 17 лет с генерализованными формами менингококковой инфекции, протекающими с синдромом ПОН или/и тромбогеморрагическими нарушениями. Контрольную группу составили 200 доноров крови. В качестве материала исследования использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Выявление аллельных вариантов генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA) и повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1B, TNF-A), проводили с помощью полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определялись прямым подсчетом. Межгрупповые различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPadPrism, версия 4.0.

Результаты: в группе детей с генерализованными формами менингококковой инфекции доля гетерозигот по полиморфизму 174 G/C в гене IL-6 была в 1,5 раза выше, чем в контроле (75,0% против 50,0% соответственно, OR=3,0; 95% CI: 1,1-8,6; p=0,037). Генотип TPA Del/Del встречался в группе детей с ПОН в 4 раза чаще, чем у пациентов с относительно благоприятным течением заболевания (45,4% против 11,1% соответственно, OR=6,7; 95% CI: 0,6-73,1; p=0,16). Выявлено увеличение в группе детей с ПОН доли лиц, имеющих в генотипе

Abstract

Aim: To investigate the features of allelic polymorphism of several immune- and hemostasis-related genes in children with generalized meningococcal infections and to assess the usefulness of genotyping for prediction of severe disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiple organ dysfunction syndrome in these patients.

Materials and methods: we studied 20 children aged from 8 months up to 17 years with generalized meningococcal infections who developed DIC or/and multiple organ dysfunction syndrome. The control group consisted of 200 blood donors. Genomic DNA was isolated from peripheral blood leucocytes. Allelic variants of genes coding for plasma hemostatic factors (F1-A, F1-B, FXIII-A, PAI-1, TPA) or pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1B, TNF-A) were detected by PCR and subsequent restriction analysis. Allele and genotype frequencies were calculated by direct counting, and their differences between the groups were assessed by Fisher's exact test. For statistical analysis, the GraphPad Prism ver.4.0 software was used.

Results: in the group of children with generalized meningococcal infections, the frequency of heterozygotes for the IL-6 -174 G/C polymorphism was 1.5-fold higher than in the controls (75.0% vs. 50.0%, respectively, OR=3.0; 95% CI: 1.1-8.6; p=0.037). Genotype TPA Del/Del was detected 4-fold more frequently in children who developed multiple organ dysfunction syndrome than in those with the more favorable disease course (45.4% vs. 11.1%, respectively, OR=6.7; 95% CI: 0.6-73.1; p=0.16). Moreover, among the patients having multiple organ dysfunction syndrome, we observed more frequently individuals who possessed at least 2 unfavorable genetic variants (p=0.022).

Conclusion: Simultaneous assessment of nucleotide variations in 8 studied genes could help to define the group of children with high risk of multiple organ dysfunction syndrome. Genotype TPA Del/Del, associated with decreased production of this factor, might serve as a marker of unfavor-

два и более неблагоприятных варианта изученных генов ($p=0,022$).

Заключение: комплексная оценка аллельного полиморфизма 8 генов плазменных факторов гемостаза и провоспалительных цитокинов позволяет с высокой долей достоверности определить группу риска по развитию ПОН среди детей с генерализованными бактериальными инфекциями. Генотип TPA Del/Del может являться неблагоприятным маркером при данной патологии и быть ассоциированным с высоким риском развития тяжелого ДВС-синдрома.

Ключевые слова: гемостаз, ДВС, менингококковая инфекция, полиорганная недостаточность, генетика, ДНК, полиморфизм, прогноз.

Введение

Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) характеризуются наличием синдрома системного воспаления и всегда связаны с активацией системы гемостаза вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Синдром ДВС является ведущим звеном патогенеза полиорганной недостаточности (ПОН) на фоне ГФМИ и проявляется развитием тромбинемии. Как показал целый ряд исследований, характер течения и вариант исхода ДВС-синдрома могут определяться не только типом инфекционного возбудителя, но и особенностями ответа организма больного, связанного с его биохимическим и генетическим профилем [1–8].

Несомненный интерес при установлении возможных предикторов тяжелого течения ДВС-синдрома представляют белки острой фазы воспаления (фибриноген, фактор VIII), а также другие компоненты, влияющие на процесс стабилизации и лизиса фибринового сгустка (фактор XIII свертывания крови, тканевой активатор плазминогена – TPA, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1). Для генов каждого из этих факторов установлено наличие нескольких аллельных изоформ, ассоциированных с различным уровнем продукции или/и активности соответствующего белкового продукта [9–11]. Так, нуклеотидная замена “– 455G/A” в гене b-субъединицы фактора I (FI-B) приводит к повышению его конститутивной экспрессии; вариант “– 455A” в большей степени, по сравнению с аллелем “– 455G”, подвержен активации под действием интерлейкина-6 и, вероятно, других медиаторов иммунного ответа [12]. Исследования показали, что аминокислотная замена в α -субъединице фибриногена (FI-A) – Thr312Ala приводит к изменению толщины фибриновых нитей и пористости тромба, в результате чего он становится более прочным и устойчивым к фибринолизу, однако данные о влиянии полиморфизма

able DIC course and possible predictor of multiple organ dysfunction syndrome in children with generalized meningococcal infections.

Key words: hemostasis, disseminated intravascular coagulation, meningococcal infection, multiple organ dysfunction, genetics, DNA, polymorphism, prognosis.

гена FI-A, приводящего к вышеуказанной замене, на характер течения и прогноз ДВС-синдрома при ГФМИ отсутствуют [13].

Важнейшими биологическими регуляторами фибринолитической активности плазмы крови являются белки TPA и PAI-1. Носительство аллеля “311 п.н. Ins” сопряжено с примерно 8-кратным риском развития венозного тромбоза на фоне беременности у женщин европеоидной расы [14, 15]. Роль полиморфизма гена TPA в патогенезе других тромбогеморрагических расстройств, в том числе ДВС-синдрома, остается пока невыясненной.

Одной из наиболее хорошо изученных наследственных детерминант снижения активности фибринолиза является полиморфизм “4G/5G” в 5'-нетранслируемой области гена PAI-1, который связан с инсерцией или делецией одного нуклеотида (гуанина) в позиции “-675”. Развитие гипофибринолиза вследствие увеличения продукции PAI-1 рассматривается как один из важнейших патогенетических механизмов ДВС-синдрома и ассоциированной с ним ПОН [1, 2, 16].

Важную роль в формировании и стабилизации фибринового сгустка играет фактор XIII свертывания крови, под действием которого образуются ковалентные связи между мономерами фибрина [17]. Полиморфизм “163 G/T” в гене A-субъединицы фактора XIII (FXIII-A) приводит к замене валина (Val) на лейцин (Leu) в аминокислотной позиции 34. Указанный полиморфизм может оказывать влияние как на кинетику образования фибринового сгустка, так и на его структуру [8], а следовательно – устойчивость к фибринолизу. Данные о связи полиморфизма фактора XIII с риском возникновения и характером течения ДВС-синдрома, в том числе у детей с ГФМИ, практически отсутствуют.

Наряду с генетическим полиморфизмом компонентов системы гемостаза, важную роль в патогенезе ДВС-синдрома могут играть индивидуальные особенности иммунного ответа на инфекционное поражение, которые также во многом определяют

ся генотипом пациента. Именно на примере ДВС-синдрома наиболее четко прослеживается взаимосвязь процессов коагуляции и иммунного воспаления [18, 19]. Помимо регуляции экспрессии генов ТРА, РА1-1 и фибриногена, такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 и IL-6, могут иными путями воздействовать на систему гемостаза и способствовать тромбообразованию. Наиболее известными механизмами являются активация коагуляционного каскада за счет усиления экспрессии тканевого фактора и снижения активности естественных антикоагулянтов [19]. Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению роли полиморфизма провоспалительных цитокинов в патогенезе сепсиса, ДВС-синдрома и ПОН. Однако результаты этих исследований весьма противоречивы. Наиболее клинически значимыми и хорошо изученными являются аллельные варианты, обусловленные однонуклеотидными заменами в регуляторной области соответствующих генов (IL-1 β T-31C, IL-1 β C – 511T, IL-6 G-174C, TNF- α G-308A) и приводящие к их усиленной экспрессии [18, 20, 21].

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований не позволяют сделать вывод о целесообразности использования какого-либо отдельного генетического маркера в качестве прогностического критерия течения ДВС-синдрома у детей с ГФМИ. Дальнейший поиск индивидуальных особенностей генотипа и фенотипа пациента, способных оказывать влияние на характер течения заболевания, в частности, являться предикторами его неблагоприятного прогноза, представляется актуальным направлением в решении проблемы прогнозирования ДВС-синдрома у детей с ГФМИ.

Цель исследования – изучить особенности аллельного полиморфизма ряда генов иммунной системы и гемостаза у детей с ГФМИ и оценить возможность использования результатов генотипирования для прогнозирования тяжелого течения ДВС-синдрома и развития ПОН.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась группа из 20 детей в возрасте от 8 месяцев до 17 лет с ГФМИ, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней в период с декабря 2015 г. по июнь 2017 г. Клинико-лабораторные проявления заболевания у всех пациентов, вошедших в исследование, соответствовали критериям педиатрического сепсиса, предложенным в 2005 г. на международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису (ICSPS) [23], в том числе тяжелому сепсису – в 6, септическому шоку – в 14 случаях. У всех пациентов была верифицирована менингококковая природа заболева-

ния выделением культуры и/или обнаружением ДНК возбудителя методом ПЦР из крови и/или cerebro-спинальной жидкости. Краткая клиническая характеристика исследуемой группы больных приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика детей с генерализованными формами менингококковой инфекции инфекциями, вошедшими в исследование

Фамилия, имя	Пол	Возраст	Диагноз*
Б-в Е.	м	2 года	ГФМИ: МК + БГМ, СШ, УФ, СПОН
А-ч Г.	м	8 мес.	ГФМИ: МК, СШ, УФ, СПОН
Б-в А.	м	12 лет	ГФМИ: МК + БГМ; СШ, СПОН
В-а Е.	д	10 мес.	ГФМИ: МК + БГМ
Г-в А.	м	6 лет	ГФМИ: БГМ, ОГМ, СПОН
Т-в В.	м	1,8 года	ГФМИ: МК, СШ, УФ, СПОН
П-ва К.	д	13 лет	ГФМИ: МК + БГМ, СШ, УФ, СПОН
Л-в К.	м	10 мес.	ГФМИ: МК + БГМ, СШ
К-в Д.	м	8 мес.	ГФМИ: МК + БГМ
К-в Н.	м	8 лет	ГФМИ: МК, СШ, СПОН
А-н А.	м	10 мес.	ГФМИ: СШ, ОГМ, СПОН
Л-в В.	м	17 лет	ГФМИ: МК + БГМ, СШ, СПОН
И-в Д.	м	8 мес.	ГФМИ: МК, СШ, СПОН
М-в Л.	м	12 мес.	ГФМИ: БГМ, ОГМ, СПОН
П-в А.	м	16 лет	ГФМИ: МК + БГМ
Т-ко К.	м	15 лет	ГФМИ: МК, ОГМ, СШ, СПОН
Г-ва В.	д	8 мес.	ГФМИ, МК + БГМ, СШ
М-ц М.	м	2 года 11 мес.	ГФМИ: МК, СШ, УФ, СПОН
В-в А.	м	16 лет	ГФМИ: МК, СШ
Б-в А.	м	1 год 2 мес.	ГФМИ: МК + БГМ; СШ, СПОН

* – во всех случаях выявлялись признаки ДВС-синдрома; ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции; БГМ – бактериальный гнойный менингит, ОГМ – отек головного мозга, СШ – септический шок, УФ – синдром Уотерхауса – Фридериксена, МК – менингококцемия.

Контрольную группу (КГ) составили 200 доноров крови.

В качестве материала исследования использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью солевого метода [22]. Выявление аллельных вариантов генов, ассоциированных с дисфункцией плазменного звена гемостаза (F1-A, F1-B, FXIII-A, РА1-1, ТРА) и повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF-A), проводили на основании методик, описанных в литературе [9, 12, 14, 22, 24, 25, 26-28]. В большинстве случаев

генотипирование проводили с помощью метода ПЦР-ПДРФ, основанного на анализе полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученных с помощью обработки специфической эндонуклеазой рестрикции. Варианты гена ТРА определяли путем электрофореза ПЦР-продукта в акриламидном геле непосредственно после проведения ПЦР.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы GraphPad Prism, (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом. Для оценки степени различий в частоте встречаемости генотипов и их сочетаний между исследуемыми группами использовался точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа ЧВ генотипов изученных генов у детей с ГФМИ и в контроле. Как видно из этой таблицы, доля гетерозигот по гену IL-6 в группе обследованных больных была в 1,5 раза выше, чем в КГ (75,0% против 50,0% соответственно, OR = 3,0; 95% CI: 1,1 – 8,6;

$p=0,037$). Распределение генотипов по полиморфизму IL-6 –174 G/C в группе детей с ГФМИ характеризовалось статистически значимым отличием от канонического распределения Харди – Вайнберга ($p=0,024$), что указывает на вовлечение указанного генетического маркера в формирование предрасположенности к данной патологии. Этот вывод согласуется с данными ряда других авторов [28 – 30]. Для генов других провоспалительных цитокинов, IL-1B и TNFA, также отмечалось увеличение доли гетерозигот в обследованной группе, по сравнению с нормой. Обращает на себя внимание факт отсутствия гомозигот по аллелю IL-1B -31C среди детей с ГФМИ, тогда как в контрольной группе ЧВ данного генотипа составила 11,0%.

При анализе полиморфизма генов плазменных факторов гемостаза, вовлеченных в формирование либо лизис фибринового сгустка, в обследованной группе было выявлено почти двукратное увеличение доли гомозиготных носителей варианта FI-A 312Ala, по сравнению с контролем (10,0% против 5,5% соответственно, OR = 1,9; 95% CI: 0,4 – 9,3; $p=0,33$). Кроме того, среди детей с ГФМИ чаще встречались гомозиготы по аллелю 163T гена А-субъединицы фактора XIII (10,0% против 6,0% в КГ, OR = 1,7; 95%

Таблица 2

Распределение генотипов изученных генов у детей с ГФМИ и в контроле

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	P
		Группа детей с ГФМИ (N = 20)	КГ (N = 200)		
FI-A, 4266 A/G (Thr312Ala)	312 Thr/Thr	60,0	51,0		
	312 Thr/Ala	30,0	43,5		
	312 Ala/Ala	10,0	5,5		
FI-B, – 455 G/A	– 455 GG	60,0	55,5		
	– 455 GA	35,0	36,5		
	– 455 AA	5,0	8,0		
FXIII-A, 163 G/T (Val34Leu)	163 GG	45,0	48,5		
	163 GT	45,0	45,5		
	163 TT	10,0	6,0		
PAI-1, – 675 4G/5G	– 675 4G/4G	30,0	34,0		
	– 675 4G/5G	50,0	48,0		
	– 675 5G/5G	20,0	18,0		
TRA, 311 п.н. Ins/Del	Ins/Ins	20,0	26,5		
	Ins/Del	50,0	47,0		
	Del/Del	30,0	26,5		
IL-6, – 174 G/C	–174 GG	15,0	32,0	0,4 (0,1 – 1,3)	0,13
	– 174 GC	75,0	50,0		
	– 174 CC	10,0	18,0		
TNFA, –308 G/A	– 308 GG	75,0	78,0	3,0 (1,1 – 8,6)	0,037
	– 308 GA	25,0	21,0		
	– 308 AA	0,0	1,0		
IL-1B, – 31 T/C	– 31 TT	45,0	48,5	0,5 (0,1 – 2,3)	0,54
	– 31 TC	55,0	40,5		
	– 31 CC	0,0	11,0		

N – количество индивидуумов в группе.

CI: 0,4–8,4; $p=0,37$). Указанные различия не были статистически значимыми. Для выяснения роли аллельного полиморфизма генов FI-A и FXIII-A в патогенезе ГФМИ у детей необходимы дальнейшие исследования на более многочисленных выборках больных.

С целью ответа на вопрос о возможности использования результатов генотипирования изученных генов для прогнозирования течения ГФМИ у детей был проведен сравнительный анализ распределения генотипов в подгруппах больных, выделенных в зависимости от тяжести течения заболевания, в частности, развития синдрома ПОН. Наличие ПОН диагностировали у 11 (55,0%) детей. При этом в 5 (25,0%) случаях данное осложнение привело к летальному исходу. У 9 (45,0%) обследованных больных наблюдалось относительно благоприятное течение ГФМИ. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.

Наиболее выраженные различия между указанными подгруппами наблюдались при анализе инсерционно-делеционного полиморфизма в гене TPA. В группе детей с ПОН доля гетерозигот по гену TPA была почти в 3 раза ниже, чем среди больных без данного осложнения (27,3% против 77,8% соот-

ветственно, OR=0,11; 95% CI: 0,01–0,84; $p=0,07$). В то же время ЧВ генотипа TPA Del/Del, ассоциированного со сниженной продукцией этого активатора фибринолиза, в группе детей с ПОН в 4 раза превышала таковую у детей с относительно благоприятным течением заболевания (45,4% против 11,1% соответственно, OR=6,7; 95% CI: 0,6–73,1; $p=0,16$). У 3 из 5 детей с ПОН, являвшихся гомозиготными носителями аллеля TPA Del, заболевание окончилось летальным исходом. Полученные результаты могут указывать на высокую вероятность неблагоприятного течения ГБИ у детей с генотипом TPA Del/Del, тогда как у гетерозигот по гену TPA риск развития ПОН существенно ниже.

Среди других отличий группы больных с ПОН стоит отметить увеличение доли носителей аллеля -455A гена FI-B, по сравнению с группой детей без данного осложнения (54,6% против 22,2% соответственно, OR=4,2; 95% CI: 0,6–30,1; $p=0,2$). Доля гомозигот по аллелю 4G гена PAI-1 также была несколько выше среди детей с ПОН, чем среди детей с относительно благоприятным течением заболевания (36,4% против 22,2% соответственно, OR=2,0; 95% CI: 0,3–14,7; $p=0,64$). Кроме того, было обнаружено более чем трехкратное увеличе-

Таблица 3

Распределение генотипов у детей с ГФМИ в зависимости от наличия синдрома ПОН

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95%CI)	P
		Группа детей с ПОН (N=11)	Группа детей без ПОН (N=9)		
FI-A, 4266 A/G (Thr312Ala)	312 Thr/Thr	63,6	55,6	0,24 (0,03-1,71)	0,2
	312 Thr/Ala	27,3	33,3		
	312 Ala/Ala	9,1	11,17		
FI-B, – 455 G/A	– 455 GG	45,4	77,8	0,24 (0,03-1,71)	0,2
	– 455 GA	45,5	22,2		
	– 455 AA	9,1	0,0		
FXIII-A, 163 G/T (Val34Leu)	163 GG	36,4	55,6		
	163 GT	54,5	33,3		
	163 TT	9,1	11,1		
PAI-1, – 675 4G/5G	– 675 4G/4G	36,4	22,2		
	– 675 4G/5G	45,4	55,6		
	– 675 5G/5G	18,2	22,2		
TPA, 311 п.н. Ins/Del	Ins/Ins	27,3	11,1	0,11 (0,01-0,84) 6,7 (0,6-73,1)	0,07 0,16
	Ins/Del	27,3	77,8		
	Del/Del	45,4	11,1		
IL-6, – 174 G/C	– 174 GG	9,1	22,2		
	– 174 GC	81,8	66,7		
	– 174 CC	9,1	11,1		
TNFA, – 308 G/A	– 308 GG	63,6	88,9	4,6 (0,4-51,2)	0,32
	– 308 GA	36,4	11,1		
	– 308 AA	0,0	0,0		
IL-1B, – 31 T/C	– 31 TT	36,4	55,6		
	– 31 TC	63,6	44,4		
	– 31 CC	0,0	0,0		

N – количество индивидуумов в группе

ние ЧВ гетерозигот по гену TNFA в группе больных с ПОН (36,4% против 11,1% у детей без данного осложнения, OR = 4,6; 95% CI: 0,4-51,2; p = 0,32). Однако в связи с малой численностью обследованных групп больных все выявленные различия не были статистически значимыми.

Помимо увеличения ЧВ отдельных генетических вариантов, ассоциированных со склонностью к протромботическим сдвигам в системе гемостаза, в группе детей с ПОН значительно чаще отмечалось сочетание двух и более неблагоприятных маркеров, чем у детей без данного осложнения (81,8% против 22,2% соответственно, OR = 15,8; 95% CI: 1,8-141,5; p = 0,022). Данный показатель можно рассматривать как наиболее значимый для прогнозирования риска развития ПОН у детей с ГФМИ.

Заключение

Генерализованные формы менингококковой инфекции характеризуются развитием системной воспалительной реакции и всегда связаны с активацией системы гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома, который является ведущим звеном патогенеза полиорганной недостаточности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии отличительных особенностей в распределении генотипов ряда изученных генов в группе детей с ГФМИ, по сравнению со здоровой популяцией. Наиболее выраженные различия между обследованной группой больных и контролем наблюдались при анализе полиморфизма 174 G/C в гене IL-6, что указывает на вероятное вовлечение указанного генетического маркера в патогенез ГФМИ у детей. Анализ полученных данных показал, что наличие у больных полиморфизма гена TPA (генотип Del/Del), ассоциированного со сниженной продукцией тканевого активатора плазминогена, может являться маркером неблагоприятного течения заболевания и развития ПОН. Также в ходе проведенного исследования впервые выявлен факт увеличения в группе детей с ПОН доли лиц, имеющих в генотипе два и более неблагоприятных варианта изученных генов (p = 0,022). Данный показатель, предполагающий комплексную оценку аллельного полиморфизма 8 генов плазменного звена гемостаза и провоспалительных цитокинов, можно рассматривать в качестве наиболее значимого при прогнозировании характера течения ДВС-синдрома и риска развития ПОН у детей с ГФМИ.

Литература

1. The 4G/4G genotype of PAI-1 polymorphism is associated with higher plasma PAI-1 concentrations and mortality in patients with severe sepsis / L. Lorente, M.M. Martín, J.M. Borreguero-León et al. // PLoS One. — 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0129565.

2. Differential expression of leukocyte receptors in disseminated intravascular coagulation: prognostic value of low protein C receptor expression / J.Y. Sung, J.E. Kim, K.S. Kim et al. // Thromb. Res. — 2014. — Vol. 134. — P. 1130-1134.

3. Decreased thrombomodulin mRNA expression on peripheral monocytes in disseminated intravascular coagulation patients relates to poor outcomes: the ex vivo effects of lipopolysaccharide and thrombin on monocyte thrombomodulin and CD14 mRNA / S.K. Hong, J.E. Kim, K.S. Han, H.K. Kim // ThrombRes. — 2013. — Vol.132. — P. 392-397.

4. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock / N. Kothari, J. Bogra, H. Abbas et al. // Cytokine. — 2013. — Vol. 61. — P. 676-681.

5. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis / K. Tschaikowsky, M. Hedwig-Geissing, G.G. Braun et al. // J. Crit. Care. — 2011. — Vol. 26. — P. 54-64.

6. The relevance of coding gene polymorphisms of cytokines and cellular receptors in sepsis / A.M. Georgescu, B.L. Grigorescu, I.R. Chirtes et al. // J. Crit. Care Med. (Targu Mures). — 2017. — Vol. 3. — P. 5-11.

7. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis/ M. Brouwer, R. Read, D.van de Beek // The Lancet Inf. Dis.-2010.-V. 10(4).-P.262-74

8. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease / J.C. Chang // Thromb J. -2019 — 30.-17:10

9. Variation in the promoter region of the b fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers / A. Thomas, F. Green, C. Kelleher et al. // Thromb. Haemost. — 1991. — Vol. 65. — P. 487-490.

10. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease / D. Davalos, K.Akassoglou //Semin Immunopathol.-2012-V.34.-P. 43—62.

11. Fibrinogen gene regulation/ RJ Fish, M.Neerman-Arbez //Thromb Haemost. 2012.-V.108.-P. 419—426.

12. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations / H. T.Cronjé [et al.]/ PLoS One.- 2017.- 12(11).-e0187712.

13. The Influence of Tissue Plasminogen Activator I/D Polymorphism on the tPA Response to Exercise / A.M. Coughlin, P.R. Nagelkirk, J.A. Cooper et al. //Int J Exerc Sci.- 2018.- V.-11(3).-P.1136-1144.

14. Maternal venous thrombosis /P. Clark / / European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.-2008.-V.139.-P. 3—10.

15. The relationship between the tissue plasminogen activator Alu I/D polymorphism and venous thromboembolism during pregnancy / W.C. Hooper, M. El-Jamil, A. Dilley et al. // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 102. — P. 33-37.

16. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: Prospective, observational, genetic study /K.Madách, I.Aladzsyi A.Szilagyi G.Fust// Crit Care. -2010.-V.14(2).-R79

17. Blood coagulation factor XIII-A subunit Val34Leu polymorphisms and intracerebral hemorrhage risk: A meta-analysis of case-control studies/J Ma, H Li, C,Youet al. //Br J Neurosurg.- 2015.- V.29(5).-P.672-677.

18. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review/ I.Dalainas// Eur Rev Med Pharmacol Sci. -2008 — V.12(1).-P.19-31.

19. Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D.Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation//Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec; 25:1076029619843338.

20. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene / I. Steinbrugger, A. Haas, R. Maier et al. // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 609-618.
21. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis / A. Saghaizadeh, M. Gharedaghi, A. Meysamie et al. // *Rev Neurosci*. — 2014. — Vol. 25(2). — P. 281-305.
22. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky // *Nucl. Acid. Res.* — 1988. — Vol. 16. — P. 1215-1218.
23. The association of the α -fibrinogen Thr312Ala polymorphism with post-stroke mortality in subjects with atrial fibrillation / A.M. Carter, A.J. Catto, P.J. Grant // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2423-2426.
24. Factor XIII Val34Leu polymorphism in primary intracerebral haemorrhage / J. Corral, J.A. Iniesta, R. González-Conejero et al. // *Hematol. J.* — 2000. — Vol. 4. — P. 269-273.
25. Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein / M.A. Vickers, F.R. Green, C. Terry et al. // *Cardiovascular Research*. — 2002. — Vol. 53. — P. 1029-1034.
26. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing / M. Margaglione, E. Grandone, G. Cappucci et al. // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 77. — P. 605-606.
27. Tumour necrosis factor alpha G->A -238 and G->A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis / S. Ozen, M. Alikasifoglu, A. Bakkaloglu et al. // *Rheumatology*. — 2002. — Vol. 41. — P. 223-227.
28. A functional polymorphism in the IL1B gene promoter, IL1B -31C>T, is not associated with cerebral malaria in Thailand / J. Ohashi, I. Naka, A. Doi et al. // *Malar. J.* — 2005. — Vol. 4. — P. 38.
29. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C genopolymorphism with pneumonia-induced sepsis / B. Feng, Z.R. Mao, K. Pang et al. // *J. Crit. Care*. — 2015. — Vol. 30. — P. 920-923.
30. IL6-174 G/C Gene Polymorphism in Children with Sepsis: Single Center Study / W.A. Shahin [et al.] // *J. Pediatr*

Авторский коллектив:

Капустин Сергей Игоревич — руководитель лаборатории биохимии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.б.н.; тел.: 8(812)717-19-37, e-mail: kapustin.sergey@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроринфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Сидорова Жанна Юрьевна — старший научный сотрудник лаборатории биохимии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-19-37, e-mail: sidorovajanet@gmail.com

Чеботкевич Виталий Николаевич — руководитель лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-54, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

Папаян Людмила Петровна — руководитель лаборатории свертывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-35-82, e-mail: papayan@mail.ru

Алексеева Лидия Аркадиевна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

Бессмельцев Станислав Семенович — заместитель директора по научной работе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-67-80, e-mail: bsshem@hotmail.com

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ И ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

С.С. Слепцова¹, С.С. Слепцов², М.Н. Андреев¹, М.Е. Игнатъева³, Л.И. Будацыренова³

¹Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

²Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия

Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia)

S.S. Sleptsova¹, S.S. Sleptsov², M.N. Andreev¹, M.E. Ignatieva³, L.I. Budatsyrenova³

¹Institute of Medicine of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

²Yakut Scientific Center of complex medical problems, Yakutsk, Russia

³Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Protection and human well-being in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

Резюме

Цель: выявление факторов риска формирования цирроза и первичного рака печени у лиц с хроническими вирусными гепатитами В, С и D для разработки персонализированного подхода в их лечении и профилактике осложнений.

Материалы и методы: изучены материалы официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), инфекционного отделения для лечения больных вирусными гепатитами Якутской городской клинической больницы. Проведены комплексные общеклинические, серологические и молекулярно-биологические исследования с генотипированием вирусов гепатитов В, С и D (n=354).

Результаты: широкая распространенность хронических вирусных гепатитов В, С и D на территории Якутии является первопричиной высокой выявляемости у больных таких осложнений, как цирроз и первичный рак печени.

Определены наиболее значимые факторы риска формирования цирроза и первичного рака печени при хронических вирусных гепатитах среди населения, проживающего в различных географических зонах республики. Показано, что широкомасштабная вакцинация против гепатита В позволит не только значительно сократить количество летальных исходов, вызванных HBV-инфекцией, но и в целом благоприятно отразится на эпидемиологической ситуации в республике. Разработана организационная модель оказания помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия).

Заключение: выявлены регионы с наиболее высоким уровнем распространенности гепатитов В, С и D с прогрессирующим течением заболевания, определены факторы риска при гепатитах В, С и D, при которых достоверно чаще развивается первичный рак печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз, первичный рак печени, генотипы, репликация, организационная модель, Якутия.

Abstract

Study objective: identification of risk factors for the formation of cirrhosis and PLC in patients with chronic hepatitis B, C and D to develop a personalized approach in treatment and prevention of complications.

Materials and methods. The materials of the official statistics of the Office of Rospotrebnadzor in the Republic of Sakha (Yakutia), the infectious disease department for treating patients with viral hepatitis of the Yakutsk Clinical Hospital were studied. Complex clinical, serological, and molecular biological studies with the genotyping of hepatitis B, C, and D viruses were conducted (n = 354).

The results of the study. The prevalence of CVH B, C and D in the territory of Yakutia is the primary cause of high complications (such as cirrhosis and PLC) rate.

The most significant risk factors for the formation of cirrhosis and PLC in CVH among the population living in various geographical areas of the republic are identified. Large-scale vaccination against hepatitis B will not only significantly reduce the amount of deaths caused by HBV infection, but also generally have a positive effect on the epidemiological situation in the region. The organizational model for assisting CVH patients in the Republic of Sakha (Yakutia) has been developed.

Findings. Regions with the highest prevalence of hepatitis B, C and D with the progressive course of the disease are identified. Risk factors for PLC in hepatitis B, C and D are isolated.

Key words: chronic viral hepatitis, cirrhosis, primary liver cancer, genotypes, replication, organizational model, Yakutia.

Введение

Республика Саха (Якутия) (РС (Я)) является не только крупнейшим субъектом РФ с богатейшим минерально-сырьевым потенциалом, но и самым холодным из всех обжитых регионов планеты. Так, средняя январская температура воздуха в районе Оймяконской котловины составляет $-50,1^{\circ}\text{C}$, в некоторые дни понижается до -65°C и ниже, а продолжительность безморозного периода длится менее 30 дней [1]. Суровые природно-климатические факторы, значительная площадь территории (3103,2 тыс. км²), низкая плотность населения (0,3 чел./км²) и слаборазвитая транспортная инфраструктура существенно усложняют полноценный и своевременный охват жителей Якутии высококвалифицированной медицинской помощью.

При этом необходимо особо подчеркнуть, что специфичные природные условия и некоторые этнические особенности коренного населения Якутии являются первопричиной широкой распространенности иммунодефицитных состояний, утяжеляющих течение инфекционных заболеваний, в том числе и парентеральных вирусных гепатитов В, С и D [2, 3, 4]. Поэтому уровень выявления последних в регионе на протяжении десятилетий значительно превышает средние показатели по стране. Очевидно, что вследствие этого крайне высоко количество случаев, когда у лиц с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) наблюдаются осложнения в виде цирроза и первичного рака печени (ПРП) [5, 6, 7]. По данным за 2006–2017 гг., показатели выявляемости гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в Якутии среди этой категории лиц выше среднероссийских значений в 4–5 раз, при этом за последние годы наблюдается увеличение случаев летальных исходов среди больных гепатитами. Например, если смертность в 2009 г. составляла 2,3 случая/100 тыс. нас., то в 2016 г. она возросла в 2 раза. Однако необходимо учесть, что реальные показатели смертности, вызванные осложнениями вирусных гепатитов, более масштабны, чем это представляется в настоящее время. Учет этих инфекционных заболеваний в формировании неблагоприятных исходов поражения печени осуществляется недостаточно, так как для этого необходимо учитывать все формы болезни, включая цирроз и ПРП, как причину смерти от вирусных гепатитов [8–10].

Цель исследования – выявление факторов риска формирования цирроза и ПРП у лиц с ХВГ В, С и D для разработки персонализированного подхода в их лечении и профилактике.

Материалы и методы

Изучены материалы официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике

Саха (Якутия), инфекционного отделения для лечения больных вирусными гепатитами Якутской городской клинической больницы. Проведены комплексные общеклинические, серологические и молекулярно-биологические исследования с генотипированием вирусов гепатитов В, С и D ($n=354$).

Результаты и обсуждение

В РС (Я) на сегодняшний день сохраняются стабильно высокий уровень заболеваемости хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС). За период с 2000 по 2017 г. среднегодовое количество впервые выявленных случаев этими заболеваниями среди якутян составило $81,2 \pm 3,6$ чел./100 тыс. населения, что значительно выше аналогичных показателей по стране на $68,9\%$ ($48,4 \pm 1,5$ чел./100 тыс. населения).

Показательными также являются данные за 2017 г., представленные на рисунке 1. Видно, что в Якутии количество заболевших ХГВ и ХГС существенно выше, чем в среднем по России и Дальневосточному федеральному округу (ДФО). Также довольно высок уровень носительства вируса гепатита В – выявлено 5,08 случаев/100 тыс. населения (145 чел.), что выше аналогичных показателей по РФ на $55,9\%$.

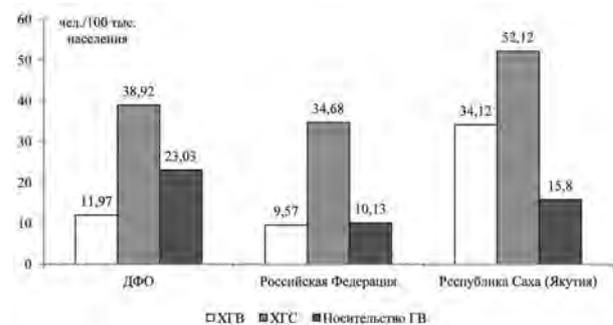


Рис. 1. Показатели заболеваемости ХВГ в РС (Я), ДФО и РФ (2017)

Надо отметить, что, несмотря на высокие показатели заболеваемости ХВГ, начиная с 2004 г., удельный вес больных ХГВ в Якутии заметно снизился. Так, если первоначально он был на уровне $62,2\%$, то к 2017 г. данный показатель составил $39,5\%$ (рис. 2). Это является свидетельством эффективности проводимых в республике профилактических мероприятий. Эффективность превентивных мер была еще выше при иммунизации детей в возрасте до 14 лет. Например, с 2000 по 2011 г. уровень носительства HBsAg в этой группе сократился с $86,3$ чел. до $0,49$ чел./100 тыс. населения [11].

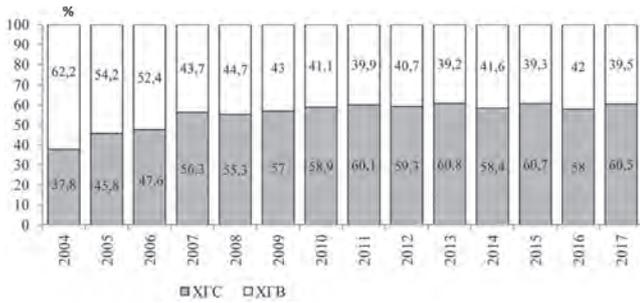


Рис. 2. Соотношение гепатита В и С среди лиц с ХВГ (2004–2017 гг.)

Ухудшение течения ХГВ и его быстрое прогрессирование в цирроз и рак печени вызывают супер-инфицирование HD-вирусом. Якутия всегда характеризовалась высокой частотой обнаружения антител к вирусу гепатита дельта (17,2–31,7%) [12], что также обуславливает высокую частоту первичного рака в регионе.

С целью учета и мониторинга больных вирусными гепатитами и инфицированных лиц с 2012 г. в республике ведется заполнение электронного регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)». Данные вносятся в регистр на основе выявления маркеров вирусов ГВ, ГС, ГД с помощью иммунологических и молекулярно-биологических методов.

На рисунке 3 представлена заболеваемость ХВГ В, С, D и их исходов (цирроз и рак печени) по медико-географическим зонам республики на основании данных вышеуказанного регистра. Как видно, наиболее неблагоприятными территориями РС (Я) являются Центральная, Заполярная и Западная зоны, сравнительно низкие показатели наблюдаются в зоне крупных городов и в Восточной Якутии, что совпадает с официальной статистикой. В ходе анализа данных республиканского регистра нами

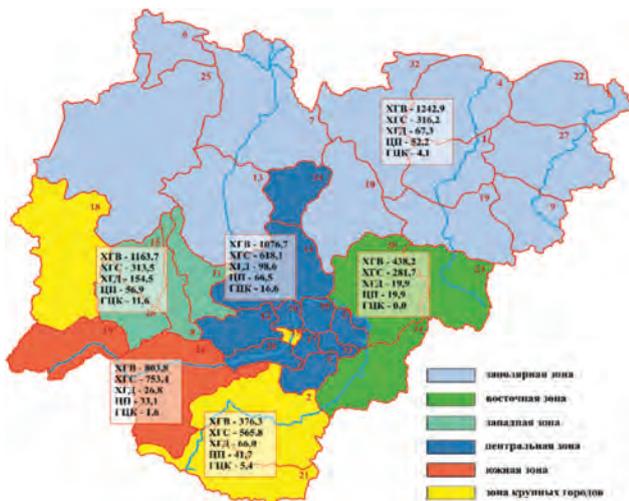


Рис. 3. Заболеваемость ХВГ В, С, D и их исходы (ЦП, ГЦК) по медико-географическим зонам Республики Саха (Якутия)

установлена прямая зависимость ($p < 0,05$) между уровнем заболеваемости ХВГ В, С и D в регионе и количеством осложнений, переходящих в цирроз ($r_{sp} = +0,94$), а также между первым показателем и количеством осложнений, переходящих в рак печени ($r_{sp} = +0,83$). Аналогичная связь обнаружена между уровнем заболеваемости ХГД с циррозом ($r_{sp} = +0,94$) и раком печени ($r_{sp} = +0,89$), тогда как отдельно по ХГС и ХГВ этого не наблюдалось.

Высокий уровень заболеваемости ХВГ и их исходами в Центральной, Заполярной и Западной зонах Якутии объясняется недостаточным обеспечением коренного сельского населения высококвалифицированной медико-санитарной и лечебно-профилактической помощью.

По данным регистра, на учете состоят 14 402 человека, без учета вирусоносителей гепатита В (176 чел.), из них с хроническим гепатитом В – 7063, С – 6550, D – 1042, микст – 588, неуточненной этиологии – 3, из них с циррозом печени состоят на учете по республике 427 пациентов, с ПРП – 31 человек.

На основании данных серологических и молекулярно-биологических исследований пациенты с ХВГ в стадии цирроза печени (ЦП) были распределены на 3 группы: 1) группа с ХГВ – 68 чел.; 2) группа с ХГД – 143 чел.; 3) группа с ХГС – 143 чел. (табл. 1). Среди этих больных выявлено 53 случая ПРП (14,9%), 95% доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил 11,2–18,9%. Частота развития рака печени при ХГД составила 18,9% и достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ХГВ и ХГС, – 14,7% и 11,2% соответственно. Всего было выявлено 24 случая репликации вирусов (45,3%); 95% доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил 32,2–58,7%.

Репликативная активность вирусов хронических гепатитов при ПРП наблюдалась чаще при ХГД – 55,6%, что достоверно ($p < 0,05$) выше частоты репликации при ХГВ и ХГС и составило 40% и 31,2% соответственно.

Больные раком печени ($n = 125$) в исходе хронического вирусного гепатита были распределены на три группы в зависимости от этиологии: 1-я группа – больные с ХГВ (48 чел. или 38,4%); 2-я группа – пациенты с ХГС (41 чел. или 32,8%) и 3-я группа – больные с ХГД (36 чел. или 28,8%). Наибольшее количество больных с раком печени отмечено при ХГД среди лиц в возрасте 40–49 лет (52,8%), при ХГВ – 50–59 лет (37,5%) и среди пациентов с ХГС – в возрасте 60–69 лет (53,7%).

Анализ молекулярно-биологической структуры вирусов показал, что у 38 обследованных больных на фоне формирования рака печени сохранялась репликация вирусов. Более чем у половины из 17 обследованных больных с ХГД репликативную

Таблица 1

Показатели выявления первичного рака печени и частота репликации у лиц с циррозом печени

Группа	Всего больных		Количество выявлений ПРП		Частота репликации	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ХГВ	68	19,2	10	14,7	4	40,0
ХГД	143	40,4	27	18,9	15	55,6
ХГС	143	40,4	16	11,2	5	31,2
Итого	354	100	53	14,9	24	45,3

активность проявляла РНК HDV – 64,7% (11 чел.), в трети случаев микст-репликация РНК HDV и ДНК HBV обнаружена у 35,3% (6 чел.). Среди пациентов с ХГВ (n = 13) ДНК HBV в ПЦР обнаружена в 76,9% случаев (10 человек). Репликация РНК-НСV сохранена у всех 8 обследованных больных раком печени при ХГС.

Генотипирование HBV показало, что в 66,7% случаев обнаруживался генотип D и у 33,3% больных – генотип A HBV. При вирусном ГД из 6 обследованных с микст-репликацией HBV и HDV у 4 больных HBV представлен генотипом D, у 2 больных – генотипом A, и в этой группе больных изоляты вируса D принадлежали в 4 случаях к I и в 2 – к II генотипам HDV. Из 6 больных с репликацией ДНК HBV изоляты вируса у 4 пациентов принадлежали к генотипу D, у 2 больных – к генотипу A. Исследование изолятов HCV показало, что у 4 пациентов с ХГС в 100% случаев был обнаружен Ib генотип HCV.

Среди 12 обследованных лиц с репликацией ДНК HBV преобладал генотип D – выявлялся в 2 раза чаще, чем генотип A. При репликации РНК-HDV I генотип обнаружен в 66,7% случаев, II генотип – в 33,3%. Изоляты РНК-НСV у 4 больных были представлены генотипом Ib. Установлено, что репликация вирусов гепатитов B, C и D сохраняется у больных с ХГ на стадии рака печени.

Изучение сроков развития рака печени у больных с ХВГ показало, что при ХГД с микст-репликацией (p<0,05) рак развивается быстрее, чем при монореplikативной форме HDV, при ХГВ

рак формируется в среднем через 23,7 года, при ХГС – в течение 21,4 года (табл. 2).

Тяжесть течения и степень выраженности основных клинических проявлений при ХВГ с исходом в первичный рак печени были наиболее выражены у больных с ХГД. В данной группе у пациентов наблюдалась достоверно значимая гиперхолестеринемия ($6,3 \pm 0,2$ ммоль) и значительное повышение среднего уровня альфа-фетопротейна ($407,1 \pm 46,4$ МЕ/мл), тогда как в группе с ХГВ данные показатели составили $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $290,9 \pm 35,2$ МЕ/мл, в группе ХГС – $4,5 \pm 0,3$ ммоль/л и $279,6 \pm 45,5$ МЕ/мл. Во всех группах, независимо от этиологии гепатита, прослеживались статистически значимые нарушения белково-синтетической функции печени (снижение уровня альбумина до $22,5 \pm 0,9$ г/л) и снижение уровня ПТИ (до $55,0 \pm 0,8\%$).

Уровень заболеваемости вирусным гепатитом B на территории РС (Я) в допрививочный период был одним из самых высоких в России. Массовая иммунизация, начатая с 1996 г., позволила сформировать иммунную прослойку среди населения Якутии и повлияла на динамику эпидемического процесса заболеваемости острым гепатитом B.

На конец 2017 г. охват детей в возрасте 1 года вакцинацией против гепатита B составил 98,8% (2013 г. – 99,1%, 2014 г. – 99,2%, 2015 г. – 99,0%, 2016 г. – 98,8%), своевременно 3-кратную вакцинацию по достижении 12 месяцев получили 98,6%. Охват вакцинацией лиц в возрасте 18 – 35 лет уве-

Таблица 2

Сроки развития рака печени у больных с репликативной активностью ХВГ (n=35)

Этиологический фактор	Репликативная активность	Длительность развития, годы	Количество больных	
			абс.	%
ХГД (n = 17)	HDV	21,2	11	64,7
	HDV и HBV	6,7	6	35,3
ХГВ (n = 10)	HBV	23,7	10	100,0
ХГС (n = 8)	HCV	21,4	8	100,0

личился с 94,9% в 2010 г. до 98,3% в 2017 г., а лиц в возрасте 36 – 59 лет – с 87,6% до 97,1% соответственно.

Широкомасштабная вакцинация против гепатита В, диспансерное наблюдение и проведение этиотропного лечения при ХВГ В, С и D являются значимыми мероприятиями в снижении риска возникновения цирроза и рака печени [13]. Нами разработана организационная модель профилактики и лечения ХВГ с циррозом и раком печени в РС (Я). Модель предусматривает 3 основных звена профилактики (рис. 4).



Рис. 4. Организационная модель профилактики и лечения ХВГ с циррозом и ПРП

Основным компонентом организационной модели будет Республиканский гепатологический центр, координирующий работу врачей по всей республике через взаимодействие с филиалами, расположенными в каждой из зон.

В рамках его создания крайне необходимо развитие лабораторной службы с созданием централизованной лаборатории, организационно и методически объединяющей различные скрининговые лаборатории лечебно-профилактических учреждений республики. Увеличение числа случаев тяжелых осложнений ХВГ с циррозом и раком печени определяет необходимость улучшения оснащения инфекционных стационаров оборудованными палатами интенсивной терапии.

Большое практическое значение имеют рекомендации по профилактике вирусных гепатитов и их неблагоприятных исходов, включая подготовку и принятие долгосрочных целевых республиканских программ, 100% скрининг в группах риска, комплекс мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактике, информационно-образовательная работа с различными группами населения (члены семей больных хроническими вирусными гепатитами, медицинские работники, молодежь и т. д.). Важным компонентом является повышение уровня специальных знаний медицинского персонала, прежде всего врачей, руководителей муниципальных и федеральных учреждений, медицинских

психологов, в том числе с помощью дистанционных образовательных программ. С 2001 г. в РС (Я) проводятся республиканские гепатошколы для врачей, создан и преподается элективный курс по вирусным гепатитам для студентов Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Принципами деятельности организационной модели являются комплексная диагностика и мониторинг населения, согласованность действий врачей различных специальностей, доступность и всеобщий охват медицинской помощью, учёт сложной транспортной логистики в регионе, медико-социальная поддержка пациента и его ближайшего окружения.

Заключение

Изучение заболеваемости ХВГ В, С и D в РС (Я) в течение длительного периода позволило уточнить частоту различных нозологических форм болезни (хронические гепатиты, цирроз и рак печени). Высокий уровень заболеваемости ХВГ В, С и D среди населения РС (Я) напрямую связан с частотой выявления рака печени у больных с гемоконтактными вирусными гепатитами. У больных хроническим гепатитом рак печени выявлен в 38,4% случаев при ХГВ, в 32,8% случаев в исходе ХГС и в 28,8% случаев при ХГD, с сохранением репликативной активности вирусов у 2/3 обследованных больных. Репликативная активность вирусов при хронических гепатитах с гепатокарциномой наблюдалась чаще при ХГD – 55,6%; это достоверно ($p < 0,05$) выше частоты репликации при ХГВ и ХГС, что составляло 40% и 31,2% соответственно.

Сложившаяся эпидемическая ситуация по вирусным гепатитам и большое количество неблагоприятных исходов в РС (Я) диктуют необходимость внедрения в систему организации медицинской помощи новой организационной модели профилактики ХВГ и рака печени.

Рекомендуется организация специальных мобильных бригад, проводящих не только комплексный медико-социальный мониторинг населения с семейно-ориентированным подходом, но и оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь лицам, вовлеченным в эпидемический процесс.

Литература

1. Слепцов, С.С. Аэропорт Оймякон – история и судьбы / С.С. Слепцов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Якутск: Медиа-холдинг Якутия, 2019. – 408 с.
2. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед наук: 14.00.10 / Алексеева Марфа Николаевна. – СПб, 2002. – 285 с.
3. Петрова, П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова. – Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.

4. Слепцова, С.С. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, Т.Т. Бугаева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012, Том 4, № 2. — Санкт-Петербург, 2012. — С.109-116.

5. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) / Н.Д. Ющук и соавт. // Терапевтический архив 12 — 2013. — С. 79-85.

6. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 288 с.

7. Гепатология Севера / П.М. Иванов [и др.]. — Якутск: Сфера, 2012. — 304 с.

8. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. available at: /en/ <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017>.

9. Fedeli U., Grande E., Grippo F., Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. World J Gastroenterol. 2017; 23 (10): 1866–71. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1866.

10. Ющук, Н.Д. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. / Н.Д. Ющук [и др.]. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2018, том 7, № 4. — М., 2018. — С. 8–14.

11. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. — М., 2017. — 208 с.: ил.

12. Ivaniushina, V. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia /V. Ivaniushina, N. Radjef, M. Alexeeva et. al. //J. Gen. Virol. — 2000. — Vol.82 — Pt. II. — P. 2709-2718.

13. European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J.Hepatol 2018;69: 182-236.

References

1. Sleptsov, S.S. Aeroport Oymyakon — istoriya i sud'by / S. S. Sleptsov. — 2-e izd., pererab. i dop. — Yakutsk: Mediaholding Yakutiya, 2019. — 408 s.

2. Alekseeva, M.N. Virusnye gepatity v Respublike Sakha (Yakutiya): dis. ... d-ra med nauk: 14.00.10 / Alekseeva Marfa Nikolaevna. — SPb, 2002. — 285 s.

3. Petrova, P.G. Ekologo-fiziologicheskie aspekty adaptatsii cheloveka k usloviyam Severa / P.G. Petrova. — Yakutsk: Dani AlmaS, 2011. — 272 s.

4. Sleptsova, S.S. Virusnye gepatity V i D kak osnovnye faktory formirovaniya tsirroza i pervichnogo raka pecheni v Respublike Sakha (Yakutiya) / S.S. Sleptsova, A.G. Rakhmanova, T.T. Bugaeva // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012, Том 4, № 2. — Санкт-Петербург, 2012. — С.109-116.

5. Bremya virusnykh gepatitov v Rossiyskoy Federatsii i puti ego snizheniya v dolgosrochnoy perspektive (na primere gepatita S) / N.D. Yushchuk i soavt. // Terapevticheskiy arkhiv 12 — 2013. — С. 79-85.

6. Abdurakhmanov D.T. Khronicheskiy gepatit V i D. — М.: GEOTAR-Media, 2010.- 288 с.

7. Gepatologiya Severa / P.M. Ivanov [i dr.]. — Yakutsk: Sfera, 2012. — 304 s.

8. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. available at: /en/ <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017>.

9. Fedeli U., Grande E., Grippo F., Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. World J Gastroenterol. 2017; 23 (10): 1866–71. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1866.

10. Yushchuk, N.D. Bremya smertnosti ot virusnykh gepatitov V i S: metodologiya otsenki i pokazateli v Moskve v 2015–2017 gg. / Yushchuk N.D., Zayrat'yants O.V., Znoyko O.O. i soavt. // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie, 2018, том 7, № 4. — Москва, 2018. — С. 8-14.

11. Parenteral'nye virusnye gepatity i ikh iskhody v Respublike Sakha (Yakutiya) / Sleptsova S.S. — М., 2017. — 208 с.: ил.

12. Ivaniushina, V. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia /V. Ivaniushina, N. Radjef, M. Alexeeva et. al. //J. Gen. Virol. — 2000. — Vol.82 — Pt. II. — P. 2709-2718.

13. European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J.Hepatol 2018;69: 182-236.

Авторский коллектив:

Слепцова Снежана Спиридоновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

Слепцов Спиридон Спиридонович — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и медико-социальных-исследований Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, к.б.н., доцент; тел.: 8(4112)32-19-81, факс 8(4112)32-19-81, e-mail: sachaja@yandex.ru

Андреев Максим Николаевич — студент 6 курса Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, e-mail: max_andreev@mail.ru

Игнатьева Маргарита Егоровна — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), к.м.н.; тел.: 8(4112)35-16-45, тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: fevralina-puma2010@mail.ru

Будацыренова Любовь Владимировна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия); тел.: 8(4112)35-16-45, тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: budacyrenoval@mail.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, ПРИ ПОДГОТОВКЕ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Кольцова^{1,2}, П.В. Сафонова¹, В.Ю. Рыбников³

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

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

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никуфорова, Санкт-Петербург, Россия

Psychological problems of HIV-infected patients in preparing to the start of antiretroviral therapy

O.V. Koltsova^{1,2}, P.V. Safonova¹, V.Yu. Rybnikov³

¹ Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить и проанализировать трудности у пациентов с ВИЧ-инфекцией перед началом антиретровирусной терапии, требующие особого внимания специалистов в процессе консультирования, а также оценить потребности пациентов в психологической помощи.

Материалы и методы: проанализированы данные анкетирования и психометрического скрининга по шкале «The Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale» 365 ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе 155 (42,5 %) женщин, участвовавших в групповом психологическом консультировании при подготовке к началу антиретровирусного лечения с июля 2017 г. по июль 2018 г. Средний возраст – 37,2 лет.

Результаты: трудности в связи с ВИЧ-инфекцией, отмечаемые пациентами перед началом терапии, по частоте ответов распределились следующим образом: 1) «необходимость скрывать диагноз» – 27,1 % ответов, 2) «находить время на посещение врача» – 26,6 %; 3) «депрессия и/или тревога» – 26,0 %; 4) «необходимость использовать презервативы» – 19,5 %; 5) «ограничения в трудоустройстве» – 10,1 %; 6) «сообщение диагноза партнеру» – 8,5 %. Реже встречаются указания на «трудности взаимодействия с врачом» (4,4 %), «невозможность работать по специальности» (4,4 %) и «отвержение со стороны близких» (4,1 %). Мониторинг приверженности лечению ВИЧ-инфекции показал, что 31,8 % пациентов не склонны начинать прием препаратов сразу после рекомендации врача, а 13,4 % откладывают начало терапии более чем на полгода.

Заключение: при подготовке к началу антиретровирусной терапии пациент нуждается в помощи для планирования времени, связанного с лечением. Снижению рискованного сексуального поведения способствует разговор об отношении и готовности пациента к использованию презерватива, что, в свою очередь, помогает преодолеть страх раскрытия диагноза партнеру. Психологический скрининг позволяет выявлять

Abstract

Objectives: to find out and analyze the problems of HIV-infected patients which require additional attention of specialists during counseling before the start of antiretroviral therapy as well as to assess patients' needs in psychological help.

Materials and methods: the data are collected by the questionnaire and psychometrical screening using The Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale from 365 HIV-infected patients, including 155 (42,5 %) females who took part in the group psychological counseling for preparing to the start of antiretroviral therapy from July 2017 to July 2018. The average age was 37.2 years old.

Results: the difficulties due to HIV-infection, which are mentioned by patients before the therapy start, are ranged by the frequency of their answers as follows: 1) «need to conceal HIV diagnosis» – 27,1 % answers, 2) «lack of time for visiting the doctor» – 26,6 %; 3) «depression and/or anxiety» – 26,0 %; 4) «need to use condom» – 19,5 %; 5) «restrictions in employment» – 10,1 %; 6) «disclosure of HIV diagnosis to the partner» – 8,5 %. Less common are «difficulties to interact with the doctor» (4,4 %), «impossibility to work in the specialty» (4,4 %) and «the rejection from significant others» (4,1 %). The monitoring of HIV treatment adherence showed that 31,8 % of patients were not ready to start taking medications right after the doctor's recommendations, and 13,4 % postpone the start of treatment for more than half a year.

Conclusion: in preparation for the start of antiretroviral therapy a patient needs the assistance in time scheduling required for treatment. The discussion with patients about their attitudes towards condom use and their self-efficacy to use condom helps patients to overcome their fear of HIV diagnosis disclosure and therefore reduces their risky sexual behavior. Psychological screening helps revealing psychological tension and allows offering the consultation of psychiatrist or psychologist with the purpose to correct mental state as well as to facilitate patient's efforts to develop adherence to continual treatment.

психологическую напряженность и предлагать консультации психиатра и психолога для коррекции состояния и облегчения усилий по формированию приверженности непрерывному лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, психологическая помощь, консультирование по вопросам приверженности лечению, психическая напряженность, стигматизация.

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, ВИЧ-инфекция воспринимается как тяжелое заболевание, ассоциированное с витальной угрозой, и по этой причине получение ВИЧ-положительного статуса вызывает у человека стрессовую реакцию, которая без должной психологической поддержки может перейти в длительное кризисное состояние. Пациентам с ВИЧ-инфекцией приходится перестраивать свою жизнь, приспособившись к регулярному посещению врачей и прохождению обследований в Центре СПИД, пожизненному приему лекарств, применению дополнительных мер предосторожности в сексуальных контактах, а в некоторых случаях — к смене профессии или места жительства.

Часто по причине отсутствия выраженных физических симптомов в совокупности со стигматизирующим фактором ВИЧ-инфекции (угрозой социальному положению), обращение за медицинской помощью может быть отложенным. Мысли о возможных тяжелых последствиях болезни, а зачастую — о смерти, вызывают реакцию тревоги и со временем переходят в состояние тревоги и страха, приводя к нарушению способности адаптации. Нередко пациенты начинают лечение ВИЧ-инфекции лишь тогда, когда их физическое самочувствие значительно ухудшается. На фоне соматических симптомов формируются новые психологические проблемы разного спектра, которые могут становиться дополнительными факторами дистресса.

Можно ли своевременно выявлять и смягчать расстройство адаптации у ВИЧ-инфицированных пациентов? Как последовательно выстраивать медико-психологическую помощь, отвечая потребностям пациентов?

Цель исследования — определение трудностей у пациентов с ВИЧ-инфекцией перед началом антиретровирусной терапии (АРВТ), требующих особого внимания специалистов в процессе консультирования, а также выявление потребностей в психологической помощи.

Материалы и методы

С 2010 г. при подготовке к началу АРВТ в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе

Key words: HIV-infection, psychological help, counseling on treatment adherence, psychological tension, stigmatization.

со СПИД (далее — Центр СПИД) в рамках Школы здоровья для пациентов организовано групповое психосоциальное консультирование пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так называемый «тренинг приверженности АРВТ» инициировали и проводят психологи Центра СПИД два раза в неделю. Число участников каждого группового занятия — 10–20 человек.

Групповой подход стимулирует вовлеченность пациентов в обсуждение самых разных вопросов, связанных с непрерывным пожизненным лечением ВИЧ-инфекции. Пациенты получают не только представление о приверженности терапии, но и психологическую поддержку, необходимую для принятия диагноза, уменьшения тревоги, связанной с началом лечения, и снижения страха стигматизации [1]. Длительность группового консультирования составляет около 2 ч, что позволяет психологу дать наиболее полную информацию о преимуществах АРВТ, обсудить поведенческие проблемы (профилактика передачи ВИЧ партнеру, отношение к алкоголю и др.). Одним пациентам достаточно получить базовую информацию о терапии, чтобы соблюдать правила лечения и успешно поддерживать непрерывность приема лекарств, другим пациентам нужны разъяснения по режиму приема лекарств, организации для себя регулярного питания, помощь в планировании визитов в Центр СПИД и другим вопросам.

Перед началом занятия психолог просит пациентов заполнить специально созданную для тренинга 2-страничную анкету и скрининговый тест SSD-12, предупреждая, что эти сведения необходимы для учета их индивидуальных особенностей при решении вопроса о выборе стратегии лечения, а также для анализа данных с тем, чтобы совершенствовать работу тренинга по приверженности АРВТ.

Вопросы анкеты составлены так, чтобы помочь пациенту выразить свои трудности, возникшие после установления положительного ВИЧ-статуса, мнение по поводу использования презервативов, уточнение по вопросам распорядка дня, ожидания и надежды в отношении терапии. К каждому вопросу предлагаются готовые утверждения. Если ни одно из предложенных утверждений не подходит, есть возможность в свободной форме напи-

сать свой ответ. Заполнение анкеты зачастую помогает пациентам сформулировать свои вопросы по теме лечения ВИЧ-инфекции для последующего группового обсуждения.

Психодиагностический скрининг позволяет выявить пациентов, нуждающихся в психологической помощи [2, 3]. Шкала SSD-12 (The Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale) разработана А. Toussaint et al. для оценки психологической напряженности, связанной с соматической симптоматикой, состоит из 12 утверждений. Ответы оцениваются от 0 до 4 баллов, по частоте проявления симптома (0 – никогда, 1 – редко, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – очень часто). Общая сумма баллов SSD-12 достоверно ассоциирована с тяжестью соматических симптомов, общей тревожностью и депрессивными симптомами. Первоначальная оценка показала, что SSD-12 имеет достаточную надежность и является ценным инструментом для исследования и для клинической практики [4].

В исследование включены 365 ВИЧ-инфицированных пациентов, участвовавших в групповом консультировании при подготовке к АРВТ в период с июля 2017 г. по июль 2018 г. Проанализированы результаты анкетирования, психометрического скрининга и мониторинга наблюдения в течение 6 месяцев после консультации.

Для статистического анализа использовалась программа IBM SPSS Statistics v.24 (описательные статистики, таблицы сопряженности, критерий хи-квадрат Пирсона, критерий Крускала – Уоллиса, критерий Манна – Уитни; однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Результаты и обсуждение

Среди участников женщины составили 42,5% (155/365). Средний возраст пациентов – 37,2 лет (от 19 до 62 лет).

Количество CD4 лимфоцитов является одним из биологических показателей, указывающих, насколько ослаблен иммунитет. В 14% случаев у пациентов отмечалась выраженная иммуносупрессия (CD4 – менее 200 кл/мкл), в 44,4% – умеренная иммуносупрессия (200 – 499 кл/мкл), у остальных – количество CD4 лимфоцитов находилось в пределах нормы (более 500 кл/мкл). Традиционные показания к началу АРВТ (по анализам крови количество CD4 < 350 кл/мкл и количество РНК ВИЧ > 100 000 копий/мкл) [5] имели 49,6% (181/365) пациентов. Эти показатели являются пограничными, когда затягивание начала терапии является риском развития сопутствующих соматических заболеваний и нарастанием социальных и психологических проблем [6, 7]. В настоящее время врачи рекомендуют начинать лечение ВИЧ-инфекции независимо от лабораторных показателей (CD4 и вирусной на-

грузки), по принципу «выявил – лечи», согласно последним клиническим рекомендациям [8, 9]. Несмотря на это, почти треть пациентов (31,8%) не склонны начинать прием АРВТ сразу после рекомендации врача, а каждый восьмой пациент (13,4%) откладывает начало терапии более чем на полгода (рис. 1). Особое внимание следует обратить на пациентов, имеющих прямые показания для начала терапии. 38,1% (69/181) таких пациентов откладывают начало лечения вообще, и среди таковых 31,9% (22/69) пациентов откладывают старт лечения на значительный период, то есть более чем на полгода.

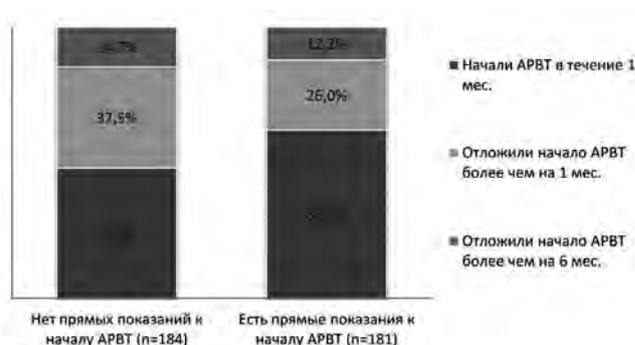


Рис. 1. Наличие прямых показаний к АРВТ и сроки начала лечения

Трудности, связанные с ВИЧ-инфекцией, по самоотчету пациентов

Пациентам было предложено отметить один или несколько готовых ответов на вопрос о трудностях, связанных с ВИЧ-инфекцией. Можно выделить четыре аспекта, которые встречаются наиболее часто, а именно: 1) необходимость скрывать диагноз; 2) находить время на посещение врача; 3) депрессия и/или тревожные состояния; 4) необходимость использовать презервативы (рис. 2). 95 пациентов (26,0%) не выбрали в анкете ни один из вариантов ответов по данному вопросу.

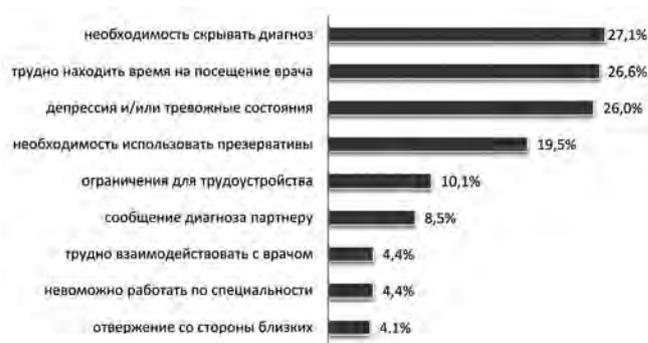


Рис. 2. Частота выбора ответов на вопрос: «Есть ли у Вас трудности в связи с ВИЧ?»

Необходимость скрывать диагноз «ВИЧ-инфекция»

Согласно опросу, пациенты чаще всего раскрывают свой положительный ВИЧ-статус партнеру и медицинским работникам (рис. 3).

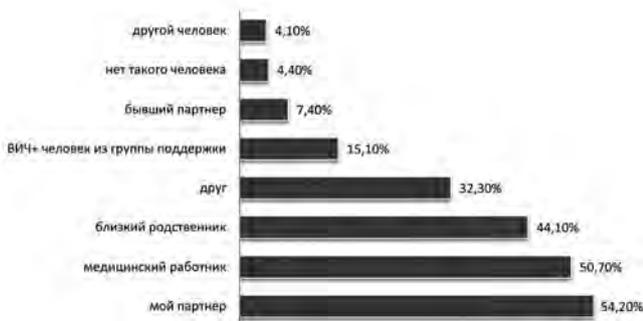


Рис. 3. Частота выбора ответов на вопрос: «С кем Вы можете говорить о ВИЧ?»

Нераскрытие диагноза мешает получать поддержку. Поэтому специалисту полезно обсуждать с ВИЧ-инфицированным пациентом преимущества раскрытия диагноза близким с тем, чтобы стимулировать вовлечение родственников и/или партнеров в процесс сопровождения лечения пациента.

Страх раскрытия диагноза может формировать внутренний запрет к обращению за медицинской помощью не только в многопрофильные медицинские центры, но и в специализированные, такие как Центры СПИД или инфекционные больницы. Актуальным для обсуждения является вопрос сохранения медицинской тайны, конфиденциальности обращения за помощью и не только ответственности людей, живущих с ВИЧ, перед законом, но и об их правовой защищенности [10, 11].

Страх раскрытия своего диагноза окружающим может привести к нарушению или даже потере значимых межличностных отношений, в дальнейшем — к социальной самоизоляции [12]. Важно стимулировать пациентов к раскрытию диагноза

людям, от которых они могут получить поддержку, с кем они могут свободно говорить о своем заболевании и его лечении.

Трудность находить время на посещение врача

По мнению 38,9% (142/365) пациентов, своевременное получение препаратов требует наибольших усилий в планировании личного времени.

В процессе консультирования перед началом АРВТ необходимо инициировать обсуждение вопроса планирования времени на посещение врача, подчеркивая важность контакта с определенным доктором (в СПб Центре СПИД лечащий врач инфекционист определяется по району регистрации пациента). Информация о режиме работы Центра, расписании лечащего врача, работе процедурных кабинетов, сроках записи на прием к врачу поможет оптимизировать временные затраты, связанные с лечением. Это особенно важно для жителей мегаполиса, которым приходится учитывать не только время, но и денежные расходы на дорогу в Центр СПИД.

Соблюдение режима приема препаратов требует усилий у 38,6% (141/365) пациентов, организация для себя более регулярного питания — у 18% (69/365). Пациентов полезно информировать о том, что формирование любого навыка требует времени.

Депрессия или тревожные состояния

Максимально значимая разница между средними суммарными показателями шкалы SSD-12 отмечается между группами пациентов с наличием и отсутствием жалоб на тревожные или депрессивные состояния (табл. 1).

АРВТ позитивно отражается на качестве жизни, что, в свою очередь, может улучшать психическое состояние, особенно при раннем начале АРВТ [13]. Если человек жалуется на тревогу или депрессию, ему следует обратиться к психиатру или психотерапевту. Однако пациенты могут не предъявлять подобных жалоб. Психодиагностический скри-

Таблица 1

Показатели SSD-12 и самооценка психического здоровья

Оценка психического здоровья у пациентов с ВИЧ-инфекцией	Суммарный показатель по SSD-12			P
	M	SD	SE	
Не имеют жалоб на тревогу и/или депрессию (n = 281)	12,25	7,449	0,444	0,000
Предъявляют жалобы на тревогу и/или депрессию (n = 84)	20,04	9,354	1,021	
Нет заключения психиатра (n = 67)	12,97	9,213	1,126	0,000
Психически здоровые (n = 140)	12,14	7,730	0,653	
Имеется психическое расстройство (n = 154)	16,18	8,563	0,681	

SSD-12 = Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale, диапазон общей суммы баллов: 0 – 48; M – среднее, SD – стандартное отклонение, SE – стандартная ошибка среднего, p – значимость различий между группами.

нинг по шкале SSD-12 позволяет выявить реакцию напряжения у ВИЧ-инфицированных пациентов. Общая сумма баллов SSD-12 достоверно ассоциирована с выраженностью соматизации, общей тревожности и депрессивных симптомов. Поэтому использование результатов тестирования по данной методике позволяет определить факторы, налагающие значительную психологическую нагрузку на пациентов, в том числе для тех, кто, по заключению психиатра, «психически здоров», «без актуальной психической патологии». Таким пациентам необходимо предлагать психологическую помощь.

Необходимость использовать презервативы

Использование презервативов относится к одной из наиболее часто упоминаемых трудностей, связанных с ВИЧ-инфекцией. Лишь 63,3% пациентов признают их обязательное использование при всех сексуальных контактах и всего 6,6% отметили, что планируют использовать презерватив в ближайшем сексуальном контакте. Каждый четвертый пациент не дал ответа на вопрос о презервативах (табл. 2).

Таблица 2

Частота выбора ответов на вопрос «Как Вы относитесь к использованию презервативов?», % (абс.)

Ответы на вопрос об использовании презервативов	Частота выбора
Обязательно нужны при всех контактах	63,3% (231)
Нет необходимости, когда партнёр ВИЧ-положительный	13,4% (49)
Секс с презервативом невозможен или крайне неудобен	1,6% (6)
Нужно использовать только с непостоянным партнёром	9,0% (33)
Нужно использовать с постоянным партнёром	6,3% (23)
Использование зависит от отношения к ним партнёра	3,3% (12)
Планирую использовать при ближайшем сексуальном контакте	6,6% (24)
Мне трудно настаивать на применении презерватива	0,8% (3)
Не использовал ранее, были попытки, но навыка нет	3,0% (11)
Ни один из ответов не выбран	7,1% (26)

Центр СПИД может быть единственным местом, где пациент говорит на тему безопасного секса и обсуждает со специалистом защитные функции презерватива и риски передачи ВИЧ при незащищенных половых контактах. Для некоторых пациентов, особенно женщин, трудной является

ситуация обсуждения необходимости использовать презерватива из-за страха негативного отношения партнера-мужчины [14], а также его отказа использовать презерватив [15]. Поэтому тренинги навыков использования презерватива, как и навыков обсуждения использования презерватива с партнером, а также разговор об отношении и готовности пациента к использованию презерватива являются эффективными приемами, направленными на снижение рискованного сексуального поведения [16, 17].

Связь диагноза «ВИЧ-инфекция» с занятостью пациентов

66% пациентов имеют среднее и высшее профессиональное образование (рис. 4). Работают на постоянной основе 241 (66%) пациент, 2 (0,5%) – учатся, 79 (21,6%) – временно не работают, 16 (4,4%) – ведут домашнее хозяйство (в том числе – 7 мужчин). 7 (1,9%) человек проходят реабилитацию в наркологических центрах. У 10 (3,7%) пациентов установлена инвалидность. 14 (3,8%) человек не дали определенного ответа по вопросу занятости.

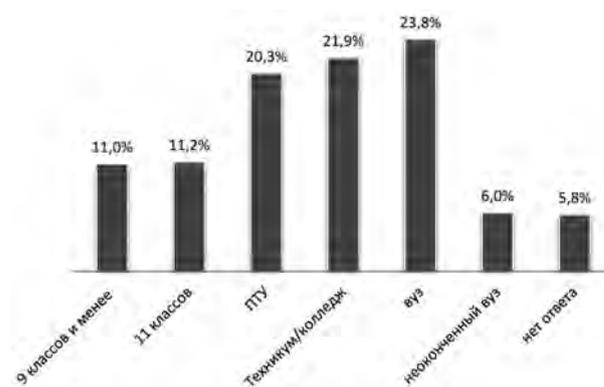


Рис. 4. Образование пациентов, участников исследования

57,3% (71/124) всех неработающих пациентов имеют показания к началу АРВТ, что значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе работающих, среди которых 45,6% (110/241) нуждаются в начале лечения по клиническим показаниям. Из тех, кто не работает, 23,4% (29/124) считают, что их заболевание ограничивает трудоустройство или мешает работать по специальности, тогда как в группе работающих только 6,6% (16/241) пациентов придерживаются подобного мнения ($p < 0,001$). Часто в силу недостаточной социально-правовой осведомленности ВИЧ-инфицированные пациенты боятся проходить медицинское обследование при устройстве на работу, так как считают, что при оформлении медицинской книжки работодателю станет известен диагноз и на этом основании ему будет отказано в приеме на работу.

Нами не выявлено связи между наличием/отсутствием занятости у пациентов и сроками начала АРВТ (начало АРВТ в течение 1 месяца после осмотра специалистов или начало лечения более чем через 1 месяц).

Пациенты, самостоятельно отметившие в анкете жалобы на тревожные и/или депрессивные состояния, примерно в одинаковых долях представлены среди работающих и неработающих пациентов (21,6% и 25,8% соответственно). Люди с психическими расстройствами по заключению психиатра значительно чаще встречаются среди неработающих ВИЧ-инфицированных пациентов (рис. 5).

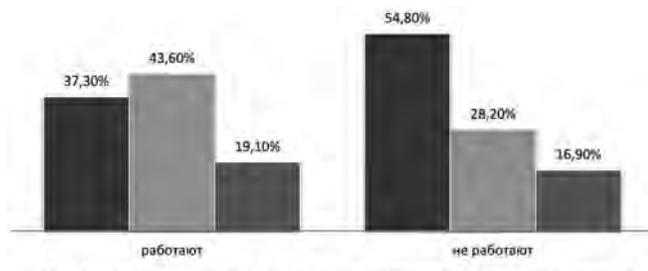


Рис. 5. Связь занятости ВИЧ-инфицированных пациентов с их психическим статусом по заключению психиатра ($p < 0,01$)

Заключение

Данное исследование позволило определить ведущие темы, на которых должен сфокусировать внимание специалист при подготовке пациентов с ВИЧ-инфекцией к началу АРВТ и которые важно обсуждать, как при индивидуальном, так и при групповом консультировании. Основными трудностями, которые испытывают пациенты в связи с ВИЧ-инфекцией и которые препятствуют формированию потенциальной приверженности лечению, являются страх последствий раскрытия диагноза, планирование времени, связанного с терапией, состояния депрессии и тревоги, а также необходимость использования презерватива. Фактор занятости косвенным образом может свидетельствовать о психологической адаптации. Активное выявление психологического неблагополучия с помощью методики SSD-12 позволяет своевременно предложить пациенту психологическую помощь, направленную на облегчение его усилий по формированию приверженности лечению. Консультация психолога должна быть предусмотрена не только на этапе подготовки к АРВТ, но и в период адаптации к лечению в формате мониторинга приверженности к терапии. Психологическая помощь может быть особенно рекомендована пациентам, имеющим прямые показания к старту АРВТ, но откладывающим начало лечения.

Литература

1. Кольцова, О.В. «Школа пациента» — пространство для создания у ВИЧ-инфицированных пациентов сознательной установки на ответственное поведение / О.В. Кольцова [и др.] // Альманах «Инфекционные болезни — 2015» / под общ. ред. А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева. — СПб.: Изд-во ВВМ, 2015. — С. 141–147.
2. Кольцова, О.В. Скрининговая оценка уровня дистресса и выраженности психопатологических симптомов у ВИЧ-инфицированных пациентов / О.В. Кольцова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 35–41.
3. Кольцова, О.В. Личностные особенности и поддержание непрерывности лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов / О.В. Кольцова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16: психология, педагогика. — 2013. — Выпуск 4. — С. 49–59.
4. Toussaint A, Murray AM, Voigt K, Herzog A, Gierk B, Kroenke K, Rief W, Henningsen P, Löwe B. Development and Validation of the Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale (SSD-12). *Psychosomatic Medicine*. 2016. Vol. 78 (1): 5-12.
5. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский, [и др.]. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 6.
6. Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, et al. Patients who present late to HIV care and associated risk factors in Nigeria. *HIV Med*. 2014 Aug;15(7):396-405.
7. Parcesepe AM, Tymejczyk O, Remien R, et al. Psychological distress, health and treatment-related factors among individuals initiating ART in Oromia, Ethiopia. *AIDS Care*. 2018 Mar;30(3):338-342.
8. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Министерство здравоохранения РФ, 2017. (Электронный ресурс: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzroslye.pdf> Дата обращения: 13.02.2019).
9. Doherty M. New directions in the 2015 WHO Consolidated ARV Guidelines. 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2015), Vancouver, Canada. SUSA0608, 2015.
10. Федеральный закон от 30 марта 1995 г. N 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».
11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
12. Nachega JB, Morroni C, Zuniga JM, et al. HIV-related stigma, isolation, discrimination, and serostatus disclosure: a global survey of 2035 HIV-infected adults. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012 May-Jun;11(3):172-8.
13. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS*. 2017 Apr 24;31(7):953-963.
14. Красносельских, Т. В. Установки в отношении защищенного секса у посетителей учреждений венерологического профиля / Т.В. Красносельских [и др.] // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 45–52.
15. Langen TT. Gender power imbalance on women's capacity to negotiate self-protection against HIV/AIDS in Botswana and South Africa. *Afr Health Sci*. 2005;5(3):188–197.
16. Anderson ES, Wagstaff DA, Heckman TG, et al. Information-Motivation-Behavioral Skills (IMB) Model: testing direct and mediated treatment effects on condom use among women in low-income housing. *Ann Behav Med*. 2006; 31 (1): 70-79.

17. Polacsek, M. Correlates of condom use stage of change: implications for intervention / M. Polacsek, D. D. Celentano, P. O'Campo, J. Santelli // AIDS Educ Prev. 1999; 11 (1): 38-52.

References

1. Koltsova O.V. «Shkola pazienta» – prostranstvo dlya sozdaniya u VICH-infizirovannykh pazientov soznatelnoy ustanovki na otvetstvennoe povedenie / O.V. Koltsova, L.A. Senkovski, P.V. Safonova, A.V. Gaysina, A.G. Khanevskaya // Almanakh «Infecziionnye bolezni – 2015» / pod redakciey A.G. Rakhmanovoy, A.A. Yakovleva. – SPb: Izd. VVM, 2015. – S. 141-147. [In Russian].
2. Koltsova O.V. Skringovaya otsenka urovnya distressa i vyrazhennosti psichopatologicheskikh simptomov u VICH-infizirovannykh pazientov / O.V. Koltsova, A.V. Gaysina, V.Yu. Rybnikov, V.V. Rassokhin // VIHC-infecziya i immunosupressii, 2013. – T.5, № 2. S. 35 – 41. [In Russian].
3. Koltsova O.V. Lichnostnye osobennosti i podderzhanie nepreryvnosti lecheniya u VICH-infizirovannykh pazientov / O.V. Koltsova, P.V. Safonova, V.Yu. Rybnikov, M.A. Shtern // Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 16: psichologiya, pedagogika. – 2013. – Vypusk 4. – S.49 – 59. [In Russian].
4. Toussaint A, Murray AM, Voigt K, Herzog A, Gierk B, Kroenke K, Rief W, Henningsen P, Löwe B. Development and Validation of the Somatic Symptom Disorder – B Criteria Scale (SSD-12). Psychosomatic Medicine. 2016. Vol. 78 (1): 5-12.
5. Pokrovskiy V.V. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bolnykh VIHC-infecziy / V.V. Pokrovskiy, [i dr.]. // Epidemiologiya i infecziionnye bolezni. Aktualnye voprosy. – 2014. – № 6. [In Russian].
6. Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, et al. Patients who present late to HIV care and associated risk factors in Nigeria. HIV Med. 2014 Aug;15(7):396-405.
7. Parcesepe AM, Tymejczyk O, Remien R, et al. Psychological distress, health and treatment-related factors among individuals initiating ART in Oromia, Ethiopia. AIDS Care. 2018 Mar;30(3):338-342.
8. Klinicheskie rekomendazii. VICH-infecziya u vzroslykh. Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2017. (Elektronnyy resurs: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzroslye.pdf> Data obraszheniya: 13.02.2019). [In Russian].
9. Doherty M. New directions in the 2015 WHO Consolidated ARV Guidelines. 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2015), Vancouver, Canada. SUSA0608, 2015.
10. Federalnyi zakon ot 30 marta 1995 g. N 38-FZ "O preduprezhdenii rasprostraneniya v Rossiyskoy Federazii zabolevaniya, vyzyvaemogo virusom immunodefizita cheloveka (VICH-infecziy)". [In Russian].
11. Federalnyi zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ «Ob osnovakh ohrany zdoroviya grazhdan v Rossiyskoy Federazii». [In Russian].
12. Nacheha JB, Morroni C, Zuniga JM, et al. HIV-related stigma, isolation, discrimination, and serostatus disclosure: a global survey of 2035 HIV-infected adults. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2012 May-Jun;11(3):172-8.
13. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. AIDS. 2017 Apr 24;31(7):953-963.
14. Krasnoselskikh T.V. Ustanovki v otnoshenii zaschischnogo seksa u posetiteley uchrezhdeniy venerologicheskogo profilya / T.V. Krasnoselskikh, A.V. Shabolts, R.V. Skochilov, N.V. Nold, N. Abdala, A.P. Kozlov // Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. – 2010. – T. 2, № 2. – S. 45-52. [In Russian].
15. Langen TT. Gender power imbalance on women's capacity to negotiate self-protection against HIV/AIDS in Botswana and South Africa. Afr Health Sci. 2005;5(3):188 – 197.
16. Anderson ES, Wagstaff DA, Heckman TG, et al. Information-Motivation-Behavioral Skills (IMB) Model: testing direct and mediated treatment effects on condom use among women in low-income housing. Ann Behav Med. 2006; 31 (1): 70-79.
17. Polacsek, M. Correlates of condom use stage of change: implications for intervention / M. Polacsek, D. D. Celentano, P. O'Campo, J. Santelli // AIDS Educ Prev. 1999; 11 (1): 38-52.

Авторский коллектив:

Кольцова Ольга Владимировна – заведующая отделом медицинской и социальной психологии Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ассистент кафедры общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к. психол. н.; тел.: 8(812)407-83-15, e-mail: ovkoltsova@yandex.ru

Сафонова Полина Владимировна – психолог Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к. психол. н.; тел.: 8(812)407-83-10, e-mail: polinasafonova@mail.ru

Рыбников Виктор Юрьевич – заместитель директора по научной и учебной работе Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, д.м.н., д. психол. н., профессор; тел.: 8(812)541-85-16, e-mail: nauka@arterm.spb.ru

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

А.В. Пермякова¹, Н.С. Поспелова¹, Е.В. Мелехина²

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

The clinical and laboratory algorithm for the diagnosis of acute cytomegalovirus infection in children

A.V. Permjakova¹, N.S. Pospelova¹, E.V. Melekhina²

¹Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оптимизировать лабораторную диагностику цитомегаловирусной инфекции у детей путем определения клинических и лабораторных предикторов, соответствующих острой стадии инфекции.

Материалы и методы: представлены результаты амбулаторного наблюдения 65 детей с цитомегаловирусным мононуклеозом в возрасте от 1 до 3 лет. Маркеры герпес-вирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 типа) определяли методом ПЦР-real time (кровь, слюна) и серологически (IgM, IgG).

Результаты: установлено, что острая цитомегаловирусная инфекция может как протекать в виде инфекционного мононуклеоза, так и быть атипичной, сопровождаясь длительной лихорадкой и выраженной лимфаденопатией в большинстве случаев. Косвенными лабораторными маркерами острой цитомегаловирусной инфекции являются нейтропения и гипоиммуноглобулинемия IgA и IgG. Острая цитомегаловирусная инфекция сопровождается выделением вируса как в кровь, так и в слюну практически у всех пациентов, причем значения медиан вирусной нагрузки различны: для крови 3,9 lg копий ДНК/мл, для слюны – 4,9 lg копий ДНК/мл. С помощью математического моделирования определено «пороговое» значение вирусной нагрузки для слюны, равное 4,1 lg копий ДНК/мл, соответствующее 65,0% вероятности развития острой ЦМВИ.

Заключение: проведенное исследование позволило обосновать алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста, включающий в себя наиболее значимые клинико-лабораторные предикторы, а также рассчитанное «пороговое» значение вирусной нагрузки для слюны, равное 4,1 lg копий ДНК/мл. Определение вирусной нагрузки в слюне пациентов можно использовать как дополнительный диагностический критерий при атипичной форме острой цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирус, дети, вирусовыделение, полимеразная цепная реакция, вирусная нагрузка, диагностический алгоритм.

Abstract

The aim of the study is to optimize the laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection in children by finding clinical and laboratory predictors corresponding to the acute stage of infection.

Materials and methods. The results of 65 children age from 1 to 3 years outpatient of with cytomegalovirus mononucleosis are presented. Markers of herpes virus infections (CMV, EBV, HHV-6 type) were determined by PCR-real time (blood, saliva) and serologically (IgM, IgG).

Results. It has been established that acute cytomegalovirus infection can occur both in the form of infectious mononucleosis and be atypical accompanied by prolonged fever and severe lymphadenopathy in most cases. Indirect laboratory markers of acute cytomegalovirus infection are neutropenia and hypoimmunoglobulinemia IgA and IgG. Acute cytomegalovirus infection is accompanied by the virus shedding in both blood and saliva in almost all patients and the median values of the viral load are different: 3,9 lg DNA copies / ml for blood, 4,9 lg DNA copies / ml for saliva. Using mathematical modeling, the "cut off" value of viral load for saliva was determined to be 4,1 lg DNA copies / ml corresponding to 65.0% of the probability of developing acute CMV infection.

Conclusion. The study made it possible to substantiate the algorithm for diagnosing acute cytomegalovirus infection in young children which includes the most significant clinical laboratory predictors, as well as the calculated "cut off" value of viral load for saliva equal to 4,1 lg DNA copies / ml. Determining the viral load in the saliva of patients can be used as an additional diagnostic criterion for the atypical form of acute cytomegalovirus infection.

Key words: cytomegalovirus, children, virus shedding, polymerase chain reaction, viral load, diagnostic algorithm.

Введение

Актуальность совершенствования диагностики цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) обусловлена ее широким распространением в детской популяции, ростом инфицированности, разнообразием и неспецифичностью симптоматики, затрудняющими постановку диагноза по клиническим данным. Диагностика ЦМВИ основывается на анализе клинико-эпидемиологических данных с обязательным лабораторным подтверждением, являющимся решающим диагностическим приемом. Одним из методов подтверждения цитомегаловирусной инфекции, обладающим высокой прогностической ценностью, является ПЦР в реальном времени. Поскольку качественная и полуколичественная методики ПЦР однозначно не различают латентную, персистирующую и реактивированную инфекции, предпочтение отдается количественной ПЦР-real time, которая позволяет корректно проводить количественное тестирование (определение вирусной нагрузки, ВН), что имеет важное значение для терапевтической тактики [1].

Цель исследования — оптимизация клинико-лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В проспективном исследовании по типу «случай — контроль» в течение 2013–2018 гг. принимали участие 455 детей 1–3 лет, наблюдавшиеся амбулаторно по поводу острого респираторного заболевания. У всех исследуемых определяли маркеры цитомегаловируса и других герпес-вирусов (ВЭБ, ВГЧ-6 типа) серологически (IgM, IgG) и методом ПЦР-real time (кровь, слюна). Согласно классификации отечественных авторов, маркерами острой формы цитомегаловирусной инфекции считали обнаружение ДНК вируса в крови, причем при отсутствии анти-IgG определяли первичную инфекцию, при наличии анти-IgG — реактивацию [2]. Наличие ДНК вируса в слюне, без ДНК-емии, расценивалось как проявление латентной формы инфекции. Согласно цели исследования, формировали две группы: основную, с острой ЦМВИ (ПЦР крови «+», анти-ЦМВ IgM «±») в виде инфекционного мононуклеоза, и сравнения (ПЦР крови «-», анти-ЦМВ IgM «-»). Всего маркеры ЦМВ-инфекции обнаружены у 77,2% (351/455) детей с острым респираторным заболеванием, причем у 65 из них ДНК ЦМВ определялась в крови, что послужило поводом для включения их в основную группу исследования. Клиническая картина острого заболевания у детей основной группы соответствовала инфекционному мононуклеозу. Группу сравнения составили 43 ребенка с острым респираторным заболеванием, у которых ДНК

ЦМВ в крови не определялась, анти-ЦМВ IgM отсутствовали. Контрольную группу составили 45 клинически здоровых детей того же возраста. Критерии включения в группы исследования: возраст 1–3 года; информированное согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелая врожденная патология, острые формы инфекции, вызванные другими герпес-вирусами или бактериальными возбудителями (коклюш и пр.).

Клиническое обследование проводилось по общепринятым методикам: сбор жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр. Лабораторное обследование выполнялось по стандартному плану: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. У всех пациентов определяли маркеры герпес-вирусных инфекций: методом ПЦР-real time в крови (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) и слюне (ЦМВ), серологически — антитела классов IgM к ЦМВ, ВЭБ, IgG к ЦМВ. ПЦР в режиме реального времени проводили на анализаторе IQ-5 Cycler («BioRad», США) с использованием набора реагентов «АмплиСенс®CMV-скрин/монитор-FL». Количество ДНК цитомегаловируса в исследуемых образцах (вирусную нагрузку) измеряли числом копий на миллилитр, результат выражали в виде логарифма $N \log_{10}$, где N — это степень, в которую возводится 10. Значения вирусной нагрузки ЦМВ ранжировали по следующей схеме: $VH \geq 6,0 \lg$ — высокая вирусная нагрузка, $4,0 \lg \leq VH < 6,0 \lg$ — средняя вирусная нагрузка, $VH < 4,0 \lg$ — низкая вирусная нагрузка [3].

Количественные данные, полученные в результате исследования, описывали при помощи следующих характеристик: среднее значение (M), ошибка среднего (m). Связи между номинальными и порядковыми переменными рассчитывали с использованием критериев хи-квадрат (χ^2). Рассчитывали чувствительность (Se) и специфичность (Sp) количественного ПЦР-метода для исследуемых сред. Для построения математической модели использовали регрессионный анализ, применяли логистическую регрессию. Обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10, Deductor Studio, Biostat.

Результаты и обсуждение

Классический комплекс симптомов мононуклеоза в виде длительной лихорадки, интоксикации, выраженной лимфаденопатии, затруднения носового дыхания отмечался у половины детей основной группы — 49,2% (32/65). Лимфатические узлы были увеличены, в основном за счет подчелюстной и заднешейной группы, размером не бо-

лее 2 см, безболезненные при пальпации, случаев генерализованной лимфаденопатии отмечено не было. У 12,5% (4/32) детей был отмечен синдром сиалоаденита, с выраженной болезненностью при глотании и при пальпации слюнных желез. Затруднение носового дыхания не сопровождалось полной обструкцией. При фарингоскопии отмечалась яркая гиперемия миндалин и дужек. На задней стенке глотки – «зернистость», миндалины у всех больных были отёчны, увеличены до 2–3 степени, но наложения на миндалинах встречались у 15 из 32 детей (46,8%) и держались в среднем 3 дня. Умеренная гепатомегалия отмечена у 28,1% (9/32) детей. Увеличения селезенки не было выявлено.

У остальных детей (50,8% 33/65) основной группы клиническая картина мононуклеоза была стертой, без полного развертывания классического симптомокомплекса, а именно на фоне локализованной лимфаденопатии в 75,7% случаев (25/33) и лихорадки более 5 дней в 65,0% случаев (21/33) заболевание протекало по типу острого трахеобронхита (54,5%, 18/33), двустороннего отита (45,4%, 15/33), фаринготонзиллит отмечен у 30,0% (10/33) детей, случаев гепатомегалии в этой группе не было. В группе сравнения острое респираторное заболевание протекало по типу ларинготрахеита у 35,0% (15/43) детей, бронхита – у 19,0% (8/43), фаринготонзиллита – у 16,0% (7/43), отита (синусита и/или гайморита) – у 28,0% (12/43) детей, признаки бронхообструктивного синдрома отмечены в 12,0% (5/43) случаев. Локализованная лимфаденопатия отмечена у 16,0% (7/43) детей, длительность лихорадочного периода составляла 1–3 дня у 51,0% (22/43) пациентов, 4–6 дней – у 49,0% (21/43), гепатомегалии в группе сравнения отмечено не было. При анализе лабораторных отклонений установлены статистически значимые различия для нейтропении (46,1% в основной группе против 16,2% в группе сравнения, $p=0,001$) и гипоиммуноглобулинемии (IgA 49,0% против 30,2%, $p=0,001$ и IgG 51,0% против 18,6%, $p=0,03$). При изучении анамнестических данных между детьми основной группы и группы сравнения достоверных различий установлено не было, все они одинаково часто болели острыми респираторными заболеваниями (среднее число эпизодов за предшествующие 6 месяцев составило от 3 до 8), что характерно для данного возраста. Однако рецидивирующий гнойный отит достоверно чаще отмечен в анамнезе детей основной группы (41,5% против 4,6% в группе сравнения, $p=0,001$).

При серологическом обследовании установлено, что анти-ЦМВ IgG в основной группе определялись в 57,0% (37/65) случаев, в группе сравнения – в 81,0% (35/43) случаев, среди здоровых детей – в 82,0% (38/45) случаев при среднеарифметических значениях без достоверных различий. Анти-ЦМВ IgM определялись у 55,4% (36/65) детей

только в основной группе. Методом ПЦР-real time в крови всех пациентов основной группы определялась ДНК цитомегаловируса: значения вирусной нагрузки распределились неравномерно в диапазоне от 2,6 до 4,8 lg копий ДНК/мл, медиана вирусной нагрузки в крови составила $3,4 \pm 0,1$ lg копий ДНК/мл, доля низких значений – 83,0% (54/65), средних – 17,0% (11/65), высоких значений не было. В группе сравнения и среди здоровых детей ДНК цитомегаловируса в крови не обнаружена. В слюне детей основной группы ДНК ЦМВ определена у 99,0% (64/65), в группе сравнения – у 69,7% (30/43), среди здоровых – у 60,0% (28/46). Медианы вирусной нагрузки имели достоверные отличия для основной группы и группы сравнения: $4,9 \pm 0,1$ lg копий ДНК/мл против $2,9 \pm 0,1$ lg копий ДНК/мл, $p=0,001$, среди здоровых медиана вирусной нагрузки в слюне составила $2,9 \pm 0,1$ lg копий ДНК/мл. Достоверные отличия определены при ранжировании значений вирусной нагрузки: высокая степень определялась только в слюне детей основной группы – 20,0% (13/65). В слюне детей группы сравнения и у здоровых все значения вирусной нагрузки были низкими и средними. Надежность метода ПЦР для определения цитомегаловирусной инфекции по слюне оценили, рассчитав чувствительность (Se) и специфичность (Sp), которые составили 98,0% и 36,0%. Низкое значение показателя специфичности не дает возможности использовать слюну для идентификации больных острой ЦМВИ. Для повышения точности необходимо рассчитать значение вирусной нагрузки, соответствующее острой стадии инфекции. С этой целью воспользовались математическим моделированием, которое осуществляли при помощи регрессионного анализа.

Независимой переменной для модели (предиктором) определили значение вирусной нагрузки, выраженное десятичным логарифмом, зависимой переменной – наличие острой формы ЦМВИ у пациента (да/нет). Получили линейное уравнение регрессии: $y = -6,68 + 1,75x$, где x – значение десятичного логарифма вирусной нагрузки. Далее рассчитывали значения вероятности наличия острой ЦМВИ. Критерием выбора порогового значения (cut off) определили баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$: $Cut\ off = \min |Se - Sp|$. Оптимальный порог для значений вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в слюне составил $cut\ off = 4,11\lg$ ($Se = 0,85$, $Sp = 0,83$). Таким образом, согласно построенной модели, острой ЦМВИ будут соответствовать значения $VH \geq 4,11\lg$ ДНК ЦМВ в слюне, вероятность острой ЦМВИ в этом случае составляет 65,0%. Максимальная специфичность теста (определение подлинно больного пациента), согласно моделированию, будет достигаться при $VH \geq 5,0\lg$ ДНК ЦМВ в слюне.

Далее решали задачу вероятностного прогнозирования острой цитомегаловирусной инфекции. Для окончательной модели отбор производили из 11 эмпирически выбранных клинико-anamnestических и лабораторных данных (предикторов), на основании показателя значимости ($p \leq 0,05$) и величины OR (отношение шансов), при значении которой больше 1 делали вывод, что предиктор способствует увеличению шансов наличия острой ЦМВИ (табл. 1).

В окончательную модель вошли 4 предиктора с достоверной значимостью: лимфаденопатия, нейтропения, сочетанная гипоиммуноглобулинемия Ig A и IgG и указание в анамнезе на гнойные заболевания ЛОР-органов (табл. 2).

Лимфаденопатию определяли при увеличении в размерах 2 и более анатомически смежных групп лимфоузлов. Нейтропению определяли при снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже 1500/мкл. Гнойные заболевания ЛОР-органов, та-

кие как острый гнойный отит, аденоидит, мастоидит, учитывали при частоте их развития более 3 раз за последний год.

Для каждого из полученных 4 предикторов ($x_{1,2,3,4}$) составили уравнение регрессии и вычислили вероятность (p) зависимой переменной – острой ЦМВИ. Так, например, для x_1 (лимфаденопатия): $p = e^{-2.1+2.4}/1 + e^{-2.1+2.4} = 2,5/3,5 = 0,7$, ($p = 71,0\%$); для x_2 (нейтропения) $p = e^{-2.1+2.1}/1 + e^{-2.1+2.1} = 2,2/3,2 = 0,68$, ($p = 68,0\%$); для x_3 (гнойные заболевания ЛОР-органов в анамнезе) $p = e^{-2.1+2.0}/1 + e^{-2.1+2.0} = 2,1/3,1 = 0,67$, ($p = 67,0\%$); для x_4 (сочетанная гипоиммуноглобулинемия) $p = e^{-2.1+2.0}/1 + e^{-2.1+2.0} = 2,1/3,1 = 0,67$ ($p = 67,0\%$), где p – теоретическая вероятность острой ЦМВИ. Модель статистически значима ($p = 0,000$). Оценены параметры модели: чувствительность (Se), выражающая долю пациентов с острой ЦМВИ, точно идентифицированных в

Таблица 1

Клинико-лабораторные предикторы математической модели

№ п/п	Предиктор	Значимость	Отношение шансов (OR)	Использование в окончательной модели
Объективные данные				
1	Лимфаденопатия	0,004	24,3	Использован
2	Нейтропения	0,0002	11,1	Использован
	Гипоиммуноглобулинемия G	0,05	8,8	Использован
3	Анемия	0,2	7,4	Не использован
4	Гипоиммуноглобулинемия A	0,01	2,9	Использован
5	Лихорадка более 7 дней	0,6	0,5	Не использован
6	Затяжное течение заболевания	0,2	0,3	Не использован
Анамнестические данные				
8	Рецидивирующие гнойные заболевания ЛОР-органов	0,0008	7,5	Использован
9	Регулярное посещение детского дошкольного учреждения (ДДУ)	0,9	7,3	Не использован
10	Рекуррентные респираторные заболевания	0,6	2,7	Не использован
11	Аллергический синдром	0,87	1,2	Не использован

Таблица 2

Сводные данные по регрессионной модели острой ЦМВИ

Предикторы математической модели	(OR = e^b) Отношение шансов	95% ДИ OR	Значимость	Коэффициент Вальда	Коэффициент логистической регрессии (b)
Лимфаденопатия (x_1)	11,4	2,9;44	0,0005	12,2	2,4 (b_1)
Нейтропения (x_2)	8,2	2,6;25,3	0,0003	13,2	2,1 (b_2)
Гнойные заболевания ЛОР-органов в анамнезе (x_3)	7,5	2,6;21,2	0,0002	14,3	2,0 (b_3)
Гипоиммуноглобулинемия сочетанная (x_4)	7,5	1,8;32,2	0,006	7,5	2,0 (b_4)
Константа	-2,1				

процессе моделирования, $Se = 77,0\%$, специфичность (Sp), выражающая долю пациентов без острой ЦМВИ, которые точно идентифицированы моделью, $Sp = 85,0\%$. Чувствительность и специфичность предикторов, в свою очередь, оценили при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой ($AUC = 0,9$) сделан вывод о высоком качестве модели.

Вышеперечисленные клинико-лабораторные предикторы не являются специфичными для ЦМВИ и могут быть присущи и другим герпес-вирусным инфекциям (ВЭБ, ВГЧ-6 типа и пр.) [4]. Поэтому в клинической практике они обязательно должны быть дополнены таким специфичным лабораторным маркером, как величина вирусной нагрузки ДНК цитомегаловируса, с определением «порогового», отсекающего значения.

Диагностический алгоритм для верификации острой ЦМВИ в амбулаторных условиях дополнили показателем вирусной нагрузки для слюны $ВН \geq 4,11g$ ДНК ЦМВ/мл, соответствующим высокой вероятности заболевания.

Таким образом, для осуществления пошагового алгоритма диагностики острой формы ЦМВИ, особенно при атипичном ее течении, предлагается определение вышеперечисленных 4 предикторов. Если ни один из них не определяется, то острая форма ЦМВИ маловероятна. При положительном ответе (хотя бы 1 предиктор) рекомендуется провести исследование слюны методом ПЦР-real time, при определении вирусной нагрузки выше «порогового» значения ($ВН \geq 4,11g$ копий ДНК/мл) следует перейти к следующему шагу алгоритма – исследованию крови пациента методом ПЦР на наличие ДНК ЦМВ, а также определению анти-ЦМВ IgG и анти-ЦМВ IgM серологически. При наличии ДНК ЦМВ в крови делают вывод об острой ЦМВИ. При отсутствии ДНК ЦМВ в крови, но при определении вирусной нагрузки в слюне выше «порогового» значения острая ЦМВИ маловероятна, рекомендуется произвести дальнейший диагностический поиск в отношении других герпес-вирусных инфекций (ВЭБ, ВГ-6) (рис.).

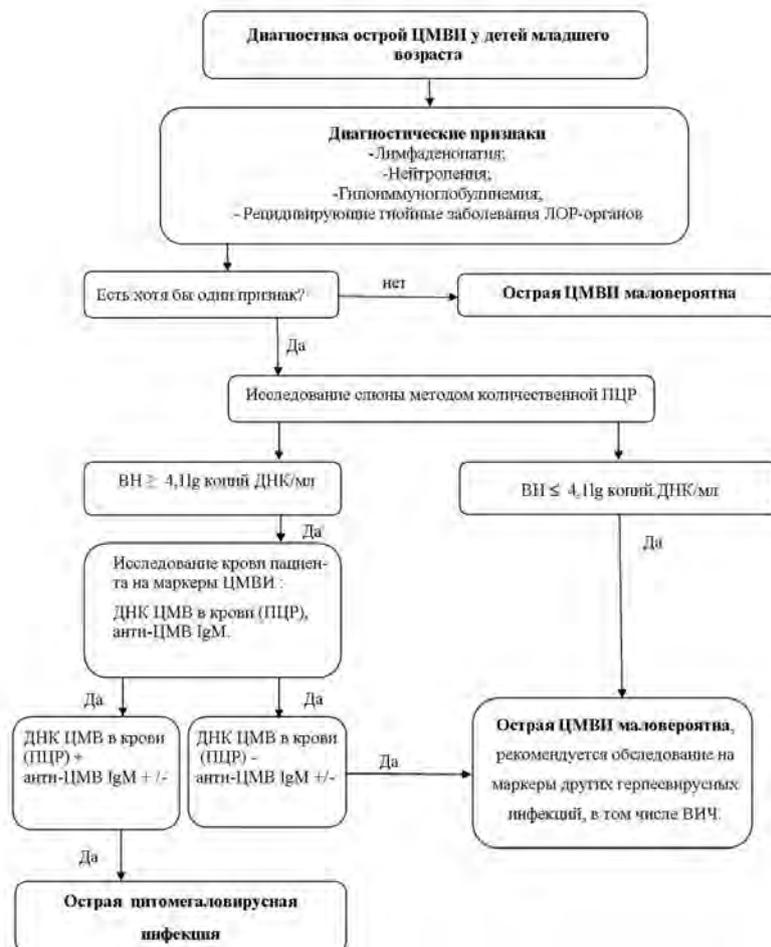


Рис. Алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что острая цитомегаловирусная инфекция у детей 1–3 лет может как протекать в виде инфекционного мононуклеоза, так и быть атипичной, сопровождаясь длительной лихорадкой и выраженной лимфаденопатией в большинстве случаев. Косвенными лабораторными маркерами острой ЦМВИ являются нейтропения (46,1%) и гипоиimmunoglobулинемия IgA (49,0%) и IgG (51,0%). Острая цитомегаловирусная инфекция сопровождается выделением вируса как в кровь, так и в слюну практически у всех пациентов, причем значения медиан вирусной нагрузки различны: для крови 3,9 lg копий ДНК/мл ($p=0,00$), слюны 4,9 lg копий ДНК/мл ($p=0,00$). Проведенное исследование позволило обосновать алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста, включающий в себя наиболее значимые предикторы, а также рассчитанное «пороговое» значение вирусной нагрузки для слюны, равное 4,1 lg копий ДНК/мл. Определение вирусной нагрузки в слюне пациентов можно использовать как дополнительный диагностический критерий атипичных форм острой цитомегаловирусной инфекции.

Литература

1. Калугина, М.Ю. Проблемы диагностики и лечения заболеваний, вызванных β -герпесвирусами, на современном этапе / М.Ю. Калугина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 11–17.

2. Герпес-вирусная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение): Методические рекомендации / Н.В. Каражас [и др.]. – М.: Спецкнига, 2007. – 28 с.

3. Пат. № 2566074, Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей / Леготина Н.С., Львова И.И., Дерюшева А.В., опубл. 20.10.2015, БИ № 29.

4. Львова, И.И. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусной инфекции 6 типа у иммунокомпрометированных детей, наблюдавшихся в детской поликлинике / И.И. Львова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 35–39.

References

1. Kalugina M.Ju., Karazhas N.V., Meljohina E.V., Bosh'jan R.E., Rybalkina T.N., Feklisova L.V. et al. Problems of diagnosis and treatment of diseases caused by β -herpesviruses, at the present stage. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2015; 17(1): 11-17 (in Russian).

2. Karazhas N.V., et al. Herpes virus infections in children (epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention): a method. recommendations : *Speckniga*, 2007: 28 (In Russian).

3. Legotina N.S., L'vova I.I., Derjusheva A.V. Method of estimating efficiency of therapy of chronic cytomegaloviral infection in children. Russian Federation patent RU 2566074; 2015 Oct 20 (In Russian).

4. L'vova I.I., Derjusheva A.V., Legotina N.S., Sidor E.V. Clinical and laboratory features of HHV-6 infection in immunocompromised children followed up at the children's polyclinic. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2013; 4: 35-39 (in Russian).

Авторский коллектив:

Пермякова Анна Владимировна — доцент кафедры детских инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: 8(342)244-05-35

Поспелова Наталья Сергеевна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера; тел.: 8(342)244-05-35

Мелехина Елена Валериевна — старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н., доцент; тел.: 8(495)672-11-58

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РСВ–БРОНХИОЛИТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Д.Ю. Овсянников¹, Н.М. Агарков², Д.И. Кича¹, Р.В. Проценко², И.В. Кршеминская¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Юго-Западный государственный университет, Курск, Россия

Clinical, laboratory and radiological features of RSV-bronchiolitis in premature infants

D.Yu. Ovsyannikov¹, N.M. Agarkov², D.I. Kitcha¹, R.V. Protsenko², I.V. Krsheminskaya¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² South-West State University, Kursk, Russia

Резюме

Введение: респираторно-синцитиальный вирусный (РСВ) бронхиолит – тяжелое поражение органов дыхания, которое часто встречается среди недоношенных детей, но недостаточно изучено в данной группе новорожденных.

Цель: анализ клинических и лабораторных особенностей течения РСВ-инфекции у недоношенных детей.

Материалы и методы: проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование 40 недоношенных детей с РСВ-бронхиолитом, верифицированным реакцией иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакцией.

Результаты: среди больных РСВ-бронхиолитом достоверно преобладают дети с гестационным возрастом 29–32 и 33–35 недель и массой тела 1000–1499 и 1500–2499 г. У пациентов заболевание часто сопровождалось отсутствием температуры, симптомами бронхиальной обструкции, крепитации, развитием дыхательной недостаточности II–III ст в 77,5% случаев, тяжелым течением, потребностью в кислородотерапии (80%), госпитализации в ОРНТ (50%).

Заключение: недоношенные дети представляют группу риска по развитию РСВ-бронхиолита.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит, недоношенные дети, клинические особенности, лабораторные особенности.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире рождается преждевременно 15 миллионов детей, что составляет 10% от всех новорожденных, и количество их увеличивается почти во всех странах. В 2015 г. в Российской Федерации 76,7 тыс. (4,2%) беременностей закончились преждевременно, родилось 110 943 ребенка с массой тела менее 2500 г, что составило 6,02% от всех новорожденных, причем 73 052 (4%) из них – это живорожденные недоношенные дети (менее 37 недель беременности) [1].

Недоношенные дети, наряду с детьми с гемодинамически значимыми врожденными поражениями

Abstract

Introduction: Respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis is a severe respiratory lesion, which is often found among premature infants, but has not been sufficiently studied in this group of newborns.

The aim of the study was to analyze clinical and laboratory features of the course of RSV infection in premature infants.

Materials and methods. Clinical, laboratory and x-ray examination of 40 premature infants with RSV-bronchiolitis verified by immunofluorescence reaction and polymerase chain reaction was carried out. **Research result.** Among patients with RSV-bronchiolitis, children with gestational age of 29–32 and 33–35 weeks and body weight of 1000–1499 and 1500–2499 grams predominate significantly. In patients, the disease was often accompanied by a lack of temperature, symptoms of bronchial obstruction, crepitation, development of respiratory failure II–III CT in 77,5% of cases, severe need for oxygen therapy (80%), hospitalization in ORNT (50%).

Conclusion. Premature infants constitute a risk group for the development of RSV bronchiolitis.

Key words: respiratory syncytial viral bronchiolitis, premature infants, clinical features, laboratory features.

ми сердца (ВПС), относятся к группе высокого риска развития тяжелой инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), обусловленной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). РСВ является частой причиной ИНДП и госпитализации у младенцев и детей раннего возраста. Среди младенцев до 1 года частота госпитализаций в связи с РСВ-инфекцией выше у детей с БЛД, ВПС и недоношенных детей с гестационным возрастом (ГВ) 29–30 недель и составляет 388,4; 92,2 и 65,9 на 1000 детей-лет соответственно [2]. У недоношенных детей с ГВ 36 недель частота госпитализации в связи с РСВ-инфекцией варьирует, по разным данным, от 12 до 28% [3–5].

По данным L.E. Weisman [2], от 40 до 49% бронхолитов, 44% случаев внебольничных пневмоний и 63% внутрибольничных пневмоний у детей до 1 года связаны с РСВ-инфекцией. Частота развития бронхолита при данной инфекции среди детей в возрасте до 1 года достигает 30–77%, в то время как среди детей в возрасте 1–4 лет – лишь 3–4% [6].

В Европе от 60% до 90% госпитализацией детей в связи бронхолитом приходится на РСВ-инфекцию [6]. У детей грудного возраста ей обусловлено до 8% госпитализаций по поводу бронхолита и до 60% – пневмонии [7].

РСВ-инфекция у недоношенных из-за незрелости бронхолегочной системы и несовершенства иммунной системы имеет определенную специфику. Вместе с тем, результаты отечественных и зарубежных исследований по изучению особенностей клинической картины РСВ-инфекции не позволяют создать единое представление о течении заболевания в современных условиях у недоношенных пациентов, так как содержат разнородные данные [8–10].

Цель исследования – анализ клинических и лабораторных особенностей течения РСВ-инфекции у недоношенных детей.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные анализа историй болезни 40 недоношенных детей в возрасте от 9 суток до 6,5 месяцев, перенесших острый РСВ-бронхолит, и последующего наблюдения этих детей в условиях консультативно-диагностического отделения с дневным стационаром Детской инфекционной клинической больницы № 6 г. Москвы.

Критерием включения в группу «Острый РСВ-бронхолит» являлся острый бронхолит у недоношенного ребенка, РСВ-этиология которого была подтверждена методом реакции иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции.

Критериями исключения из данной группы явились: острый РСВ-бронхолит у ребенка с ГВ возрастом при рождении более 37 недель, острый бронхолит любой другой этиологии, кроме РСВ.

С целью установления анамнеза жизни и заболевания проводилось интервьюирование родителей, анализировалась медицинская документация, результаты наблюдения детей в других медицинских учреждениях (выписка из родильного дома; выписка со второго этапа выхаживания/отделения патологии новорожденных; выписка из стационара, где ребенок получал лечение в связи с острым РСВ-бронхолитом).

У всех пациентов были проанализированы следующие данные:

– анамнез жизни (пол, ГВ при рождении, масса тела при рождении, вид и длительность кислородо-

терапии в периоде новорожденности и постнеонатальном периоде);

– анамнез заболевания (дата начала заболевания, возраст на момент начала заболевания, условия инфицирования, особенности клинических проявлений в дебюте заболевания);

– наличие дополнительных факторов тяжелого течения РСВ-бронхолита – многоплодная беременность, рождение за 6 месяцев до начала РСВ-сезона; задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР); раннее искусственное вскармливание, синдром Дауна. При этом ЗВУР диагностировали при отставании в массе или росте более чем на 2 стандартных отклонения и ниже среднего значения для данного ГВ либо в случае, когда масса тела при рождении была ниже 10 перцентилей. Наличие ЗВУР оценивалось на основании таблиц T.R. Fenton, J.H. Kim [11];

– течение заболевания (клинические проявления, тяжесть и длительность заболевания);

– результаты лабораторно-инструментального обследования (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки);

– проводимая терапия (госпитализация в ОРИТ, кислородотерапия, антибактериальная терапия, бронхолитическая терапия, иммунотерапия, гормональная терапия).

У 15 (37,5%) пациентов первые признаки заболевания появились во время нахождения в отделении выхаживания новорожденных; 1 ребенок заболел через 48 ч после выписки из стационара; 2 ребенка – во время плановой госпитализации для реабилитации в связи с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). Таким образом, в 18 случаях РСВ-бронхолит был расценен как нозокомиальный, а остальные 22 ребенка были госпитализированы из дома.

Для оценки тяжести течения РСВ-бронхолита и определения показаний для госпитализации использовалась шкала M.H. Gorelick и S.B. Singh. [12] (табл. 1). Определялся средний балл по данной шкале у недоношенных детей. Критерием необходимости стационарного лечения считали сумму баллов по данной шкале более 3.

Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с острым РСВ-бронхолитом включало: общий клинический анализ крови, определение СРБ, SpO₂, посев мокроты у ряда больных, рентгенографию органов грудной клетки.

В качестве маркеров бактериальной инфекции расценивались:

– лейкоцитоз > 15 × 10⁹/л;

– нейтрофилез > 10 × 10⁹/л;

– нейтрофильный индекс > 0,2. Под нейтрофильным индексом понимали отношение молодых форм нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, промиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов) к зрелым формам (сегментоядерные нейтрофилы);

– СРБ > 5 мг/л.

Таблица 1

Шкала оценки тяжести течения бронхолитита [12]

Признаки	Число баллов		
	0	1	2
Возраст больного, мес.	Старше 3	Меньше 3	–
Срок гестации к рождению, недели	Более 37	34 – 36	Менее 34
Общее состояние	Удовлетворительное	Тяжелое	Выражена интоксикация
Частота дыхания, мин	Менее 60	60 – 69	Более 70
Сатурация кислорода	Более 97	95 – 96	Менее 95
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	Отсутствуют	Имеются	–

Общий объем выполненных исследований представлен в таблице 2.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и StatSoft. STATISTICA 10. Для всех качественных показателей рассчитаны частоты встречаемости признака, а для каждого из количественных показателей во всей выборке и в исследуемых группах были рассчитаны среднее значение со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$), наименьшее и наибольшее значения, медиана и интерквартильный размах (ИКР).

Статистическую значимость различий между частотными показателями групп с ожидаемыми

частотами 5 и более оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса ввиду малого объема наблюдений. При наличии значений ожидаемых частот 5 и менее применяли точный критерий Фишера.

Проверка на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро – Уилка. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Демографическая характеристика пациентов представлена в таблицах 3, 4.

Таблица 2

Сводная таблица лабораторных и инструментальных исследований, проведенных у детей с РСВ-бронхолитом (n=40)

Исследования	Число больных	Количество пациентов, у которых выполнено исследование, абс.
Общий клинический анализ крови	40	40
Биохимический анализ крови	40	40
Определение SpO ₂	40	40
Посев мокроты	40	6
Обследование на РСВ	40	40
Рентгенография органов грудной клетки	40	40

SpO₂ – сатурация кислорода.

Таблица 3

Демографическая характеристика недоношенных детей с РСВ-бронхолитом (n=40)

Признак		Количество детей, абс. (%)
Пол	Женский	21 (52,5)
	Мужской	19 (47,5)
ГВ, нед.	ГВ при рождении менее 28 недель	4 (10)
	ГВ при рождении 29 – 32 недели	18 (45)
	ГВ при рождении 33 – 35 недель	17 (42,5)
	ГВ при рождении 36 – 37 недель	1 (2,5)
Масса тела при рождении, г	ЭНМТ при рождении (<1000 г)	5 (12,5)
	ОНМТ при рождении (1000 – 1499 г)	15 (37,5)
	НМТ при рождении (1500 – 2499 г)	16 (40,0)
	Нормальная масса тела при рождении (>2500 г)	4 (10,0)

ГВ – гестационный возраст, ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении, ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении, НМТ – низкая масса тела при рождении.

Таблица 4

Демографическая характеристика пациентов

Показатель	Min	Медиана [ИКР]	Max
ГВ, нед.	26,0	31,0 [29,0–34,5]	37,0
Масса тела при рождении, г	760,0	1630,0 [1160,0–2300,0]	3170,0
Возраст на момент заболевания, сут.	9,0	65,0 [33,0–113,5]	194,0

Min – минимальное значение признака, Max – максимальное значение признака, ИКР – интерквартильный размах.

Как видно из представленных в таблицах 3 и 4 результатов, среди больных РСВ-бронхиолитом преобладали дети с ГВ при рождении 29–32 недель и 33–25 недель, что достоверно выше по сравнению с долей детей с ГВ менее 28 недель. Достоверных различий по полу среди больных РСВ-бронхиолитом не отмечалось. У большинства пациентов с РСВ-бронхиолитом наблюдалась ОНМТ и НМТ, репрезентивно ниже процент пациентов с ЭНМТ.

Наблюдавшиеся пациенты, кроме недоношенности, имели и дополнительные факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции: 1 ребенок родился с синдромом Дауна, 10 – от многоплодной беременности, 11 – за 6 месяцев до начала РСВ-сезона, 15 – с ЗВУР, 17 – с внутриутробной пневмонией, 26 находились на грудном вскармливании менее 2 месяцев.

Наибольшая заболеваемость РСВ-бронхиолитом отмечалась, по нашим данным, в марте, апреле и октябре в целом за период с 2011 по 2015 г. (табл. 5).

У большинства больных заболевание начиналось постепенно, манифестировало ухудшением общего состояния (вялость, снижение аппетита),

появлением катаральных явлений (чихание, ринит, кашель). Появлялась и нарастала одышка, цианоз. Апноэ в дебюте заболевания отмечалось у 16 (40%) детей с постконцептуальным возрастом (ПКВ) менее 44 недель. У большинства детей (25 из 40) температура тела не повышалась, у 11 заболевание сопровождалось субфебрилитетом, фебрильная лихорадка была зарегистрирована лишь у 4 детей. Аускультативная картина заболевания характеризовалась симптомами бронхиальной обструкции – удлинением выдоха, сухими свистящими, влажными мелкопузырчатыми хрипами, крепитацией, а также ослаблением/асимметрией дыхания.

По данным литературы, первичная РСВ-инфекция с поражением нижних дыхательных путей имеет следующие симптомы: кашель (75–100%), лихорадка (35–89%), ринит, свистящее дыхание (75–78%), затруднение дыхания (38–95%) [9, 10, 13–15]. У детей, включенных в наше исследование, течение заболевания также сопровождалось появлением катаральных явлений (кашель, ринит); сопоставимой частотой развития лихорадки (у 37,5% детей) и одышки (у 95% детей) и частым возникновением апноэ (у 40% детей). По данным

Таблица 5

Сезонное распределение случаев РСВ-бронхиолита у недоношенных детей (n=40)

Месяц/год	2011	2013	2014	2015	Всего за период наблюдения, абс. (%)
	Число заболевших, абс.				
Январь	0	2	0	0	2 (5)
Февраль	0	1	0	2	3 (7,5)
Март	0	7	3	0	10 (25)
Апрель	0	5	4	3	12 (30)
Май	0	1	1	0	2 (5)
Июнь	0	0	0	0	0
Июль	0	0	0	0	0
Август	0	0	0	0	0
Сентябрь	0	0	0	0	0
Октябрь	9	1	0	0	10 (25)
Ноябрь	0	0	0	0	0
Декабрь	0	1	0	0	1 (2,5)

М.С. Кнеубер [16], апноэ развивается у 10–25% детей, госпитализированных по поводу острого бронхоолита. Частота возникновения эпизодов апноэ обратно пропорциональна возрасту. В группу наивысшего риска входят младенцы с ГВ менее 32 недель и/или ПКВ менее 44 недель [16]. ПКВ большинства (93,7%) детей с апноэ в нашем исследовании был менее 44 недель, а 62,5% детей родились с ГВ менее 32 недель.

Клиническая картина РСВ-бронхоолита характеризовалась наличием крепитации (48,6%). Согласно европейским рекомендациям, крепитация является основным признаком, необходимым для постановки диагноза «Бронхоолит» [17]. Однако определение крепитации при аускультации у пациентов в сочетании с рентгенологическими изменениями в виде участков снижения пневматизации могло быть обусловлено и течением пневмонии. Необходимые для постановки диагноза «Пневмония» симптомы (фебрильная лихорадка в течение 3 и более дней), физикальные (локальное ослабле-

ние дыхания и притупление перкуторного звука) и гематологические изменения, характерные для бактериальной инфекции, при РСВ-бронхоолите, как правило, отсутствуют [18]. В таком случае только вирусологическое обследование позволяет установить верный диагноз.

Тяжесть состояния больных определялась развитием дыхательной недостаточности (ДН), которая проявлялась одышкой с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, в тяжелых случаях – цианозом, и характеризовалась снижением SpO_2 . В соответствии с классификацией ДН С.Н. Авдеева [19], снижение SpO_2 до 90–94% было расценено как ДН I степени (у 6 детей), до 75–89% – ДН II степени (у 12 детей), <75% – ДН III степени (у 19 детей). В связи с этим 32 (80%) детям потребовалась кислородотерапия, в том числе 10 (25%) детей находились на ИВЛ.

Общая характеристика клинического течения РСВ-бронхоолита у недоношенных детей приведена в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика РСВ-бронхоолита у недоношенных детей (n=40)

Признак	Число детей, абс.		%
Респираторные симптомы	Одышка	38	95,0
	Крепитация	17	42,5
	Апноэ	16	40,0
ДН	Нет	3	7,5
	I ст. (SpO_2 90–94%)	6	15,0
	II ст. (SpO_2 75–89%)	12	30,0
	III ст. (SpO_2 <75%)	19	47,5
Температура тела	Нормальная	25	62,5
	Субфебрилитет	11	27,5
	Фебрильная лихорадка	4	10,0
Кислородотерапия	Не требовалась	8	20,0
	Требовалась	32	80,0
Госпитализация в ОРИТ	Не требовалась	20	50,0
	Требовалась	20	50,0
ИВЛ	Не требовалась	30	75,0
	Требовалась	10	25,0
Возраст на момент начала заболевания	Диапазон	9–194	
	М±m, сут.	79,1±9,1	
	Медиана	65,0	
Количество баллов по шкале Gorelick	Диапазон	4–9	
	М±m	6,5±0,3	
	Медиана	7,0	
Длительность заболевания	Диапазон	5–36	
	М±m, сут.	16,8±1,4	
	Медиана	14,5	

При лабораторном обследовании определяли показатели, расцениваемые в качестве маркеров бактериальной инфекции, — лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у 14 пациентов, нейтрофилез $>10 \times 10^9/\text{л}$ — у 7, повышение нейтрофильного индекса более 0,2 — у 1. Уровень СРБ выше 5 мг/л был зафиксирован у 11 детей, при этом повышение уровня СРБ более 30 мг/л не было отмечено ни у одного из пациентов (табл. 7).

Таблица 7

Лабораторные признаки бактериальной инфекции у наблюдавшихся детей, число детей (n=40)

Показатель	n = 40	%
Лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$	14	35,0
Нейтрофилез более $10 \times 10^9/\text{л}$	7	17,5
Нейтрофильный индекс более 0,2	1	2,5
Повышение СРБ более 5 мг/л	11	27,5

Бактериальная инфекция, которая, как известно, редко осложняет РСВ-бронхиолит, была диагностирована у 12 (30%) наблюдавшихся детей и проявлялась пневмонией (у 10 детей) и пиелонефритом (у 2 детей). Данные литературы о частоте бактериальных осложнений РСВ-инфекции разнятся. V. Bento [20] в своей работе показал, что частота вторичных бактериальных осложнений составляет 29,6% [20]. На долю пневмоний, по данным разных авторов, приходится от 3 до 71% [9, 21, 22]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) наиболее часто наблюдаются в случае бактериальной коинфекции у детей с бронхиолитом в возрасте менее 60 дней [23, 24]. В нашем исследовании ИМВП были диагностированы у 2 детей в возрасте 23 суток жизни и в возрасте 4 месяцев 10 дней жизни.

Рентгенологическая картина РСВ-бронхиолита характеризовалась перибронхиальными изменениями и усилением легочного рисунка — у 26 (65%) детей, эмфизематозным вздутием легких — у 24 (60%) детей, гиповентиляцией — у 15 (37,5%), проявлениями интерстициального отека — у 4 детей (10%). Сегментарная инфильтрация и/или ателектазы были обнаружены у 18 (45%) детей. У 4 (10%) детей рентгенограмма органов грудной клетки соответствовала норме. Наиболее часто описываемые рентгенологические изменения включают гиперинфляцию (50–75%), ателектазы, инфильтративные (10–25%) и перибронхиальные изменения (50–85%) [25]. Иногда рентгенологическая картина соответствует норме (10%). По результатам нашего исследования были получены сходные данные — у 4 (10%) детей рентгенограмма органов

грудной клетки не выявила патологических изменений.

Как известно, тяжесть РСВ-бронхиолита зависит от возраста на момент заболевания, состояния организма к моменту заражения, наличия ассоциации с другими вирусами и бактериями [26]. За рубежом для оценки тяжести острого бронхиолита предложена шкала М.Н. Gorelick, S.B. Singh [12]. При оценке данных наблюдавшихся пациентов по этой шкале средний балл в выборке составил $6,5 \pm 0,3$, число баллов распределилось следующим образом: 4 балла имели 7 детей, 5 баллов — 7 детей, 6 баллов — 5 детей, 7 баллов — 7 пациентов, 8 баллов — 8 детей, 9 баллов — 6 пациентов (рис.).



Рис. Распределение недоношенных детей с РСВ-бронхиолитом в зависимости от количества баллов по шкале М.Н. Gorelick, S.B. Singh [12]

Все наблюдавшиеся дети требовали лечения в условиях стационара, причем 20 (50%) детей нуждались в лечении в условиях ОРИТ. Дети получали лечение в условиях стационара в связи с тяжелым течением РСВ-бронхиолита. В этой связи необходимо отметить, что у всех пациентов оценка по шкале М.Н. Gorelick, S.B. Singh [12] была более 3 баллов. Тяжесть состояния у 19 (47,5%) пациентов была обусловлена ДН III степени. Госпитализация в ОРИТ потребовалась 20 (50%) пациентам, ИВЛ — 10 (25%). Частота оказания помощи в ОРИТ в нашем исследовании оказалась значительно выше по сравнению с данными зарубежных авторов [27–29]. Максимальная частота госпитализации в ОРИТ, по данным A. Greenough [28], отмечается в группе недоношенных детей — до 40%. Кроме того, тяжелое течение бронхиолита подразумевает проведение вспомогательной вентиляции или ИВЛ [30]. Полученные нами данные о частоте ИВЛ у недоношенных детей, переносящих бронхиолит, согласуются с данными литературы [28].

Заключение

Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей протекает тяжело за счет развития дыхательной недостаточности, требуя лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (50%), проведения кислородотерапии (80%) и искусственной вентиляции легких (25%). Бактериальная инфекция осложняет течение респираторно-синцитиального вирусного бронхиолита в 30% случаев.

Литература

1. Почивалов, А.В. Бронхолегочная дисплазия: диагностика, профилактика / А.В. Почивалов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2017. — Т. 20, № 3. — С. 110–114.
2. Weisman L.E. Respiratory Syncytial Virus: Pathogenesis and Disease Burden / L.E. Weisman // Consultant for Pediatrics. — December 2008 (Supplement). — P. 3-9.
3. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital from 1988 to 1999 / R. Berner, F. Schwoerer, R.F. Schumacher, et al. // Eur J Pediatr. — 2001. — №160. — P. 541-547.
4. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis — a prospective birth-cohort study / B.L. Bloemers, A.M. Van Furth, M.E. Weijerman, et al. // Pediatrics. — 2007. — №120 (4). — P. 1076-1081.
5. Weigl J.A. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany / J.A. Weigl, W. Puppe, H.J. Schmitt. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — № 20. — P. 452-459.
6. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ber eine nderung der Arzneimittel-Richtlinien Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008. — URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64064/Beschluss-des-Gemeinsamen-Bundes%C2%ADaus%C2%ADschusses-ueber-eine-Aenderung-der-Arzneimittel-Richtlinie-in-Anlage-4-Therapiehinweis-zu-Palivizumab-vom-19-Juni-2008>
7. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996 / D.K. Shay, R.C. Holmann, R.D. Newman, L.L. Liu, J.W. Stout, L.J. Anderson // JAMA. — 1999. — P. 1440–1446.
8. Кожевникова, Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей / Е.Н. Кожевникова, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. — М., 2007. — Т. 5, №4. — С. 15–21.
9. Epidemiology of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in hospitalized children in Greece / T. Georgakopoulou, et al. // 30th Annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases: book of abstracts, Thessaloniki, Greece, May8-12, 2012 / EPD. — Thessaloniki, 2012. — P. 669.
10. Langley G.F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children / G.F. Langley, L.J. Anderson // The Pediatric Infection Disease Journal. — 2011. — № 6. — P. 510–515.
11. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // BMC Pediatrics: open access journal. 20 Apr. 2013. — URL: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>
12. Gorelick M.H., Singh B.S. Неотложные состояния при патологии дыхательной системы: пер. с англ. под ред. Н.П. Шабалова. / Секреты неотложной педиатрии // М.: МЕД-пресс-информ. — 2006. — С. 277-291.
13. Цыбалова, Л.М. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста / Л.М. Цыбалова [и др.] // Лечащий врач. — 2015. — № 4. — С. 2–7.
14. The burden of respiratory syncytial virus in young children / Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. // N Engl J Med. — 2009. — № 360 (6). — P. 588-598.
15. Wilkesmann A. Humane- Metapneumovirus und Respiratory-Syncytial- virus Infektionen. Ein Vergleich des klinischen Verlaufs bei hospitalisierten Kindern: дис. ... канд. мед. наук. / A. Wilkesmann. — Bonn: Friedrich-Wilhelms-Universität. — 2006.
16. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-H binger AM, Müller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis JR, Simon A; DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course [электронный ресурс] / Pediatr Infect Dis J. 2007 Jun;26(6):485-91 — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17529864>
17. Kneyber M.C. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea / M.C. Kneyber, A.H. Brandenburg, R. de Groot, K.F. Joosten, P.H. Rothbarth, A. Ott et al. // Eur L Pediatr. — 1998. — № 1576. — P. 331–335.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [электронный ресурс] // URL: www.sign.ac.uk (cited January 16, 2009) (дата обращения 27.01.12).
19. Баранова, А.А. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению / под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — М.: Союз педиатров России, 2011. — С. 33-37.
20. Авдеев, С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии / С.Н. Авдеев ; под ред. А.Г. Чучалина // Респираторная медицина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 2 — С. 658-668.
21. Bento V. RSV infection — risk factors, complications and treatment in two Portuguese hospitals / V. Bento, R. Machado, M. Ferreira // The Pediatric Infection Disease J. — 2010. — № 10. — P. 932–938.
22. Бабаченко, И.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей: проблемы и решения / И.В. Бабаченко, О.М. Ибрагимова, В.Б. Ровный // X Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»: матер. конф. — М., 2011. — С. 6–7.
23. Баранов, А.А. Острый бронхиолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — №12 (4). — С. 441–446.
24. Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections / D.A. Levine, S.L. Platt, P.S. Dayan, et al. // Pediatrics. — 2004. — № 113(6). — P. 1728-1734.
25. Titus M.O. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection / M.O. Titus, S.W. Wright // Pediatrics. — 2003. — № 112(2). — P. 282-284.
26. Wagner T. Bronchiolitis. / T. Wagner // Pediatric in Review. — 2009. — N. 30. — P. 385-394.
27. Чешик, С.Г. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение / С.Г. Чешик,

Р.В. Варгания // Детские инфекции. — 2004. — №1. — С. 43–46.

28. Баранов, А.А. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2011. — № 8 (6). — С. 61–66.

29. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection / A. Gre-enough, S. Cox, J. Alexander, W. Lenney, et al. // Arch Dis Child. — 2001. — № 85. — P. 463-468.

30. Population-based rates of severe respiratory syncytial vi-rus infection in children with without risk factors, and outcome in a tertiary care setting / M. Eriksson, R. Bennet, M. Rotzen-Ostlund, M. von Sydow, B.Z. Wirgart // Act. paediatr J. — 2002. — № 91. — P. 593-598.

31. Лозано, Х.М. Бронхиолит Доказательная медицина. Ежегодный международный справочник «Детские болез-ни» / Х.М. Лозано, Э. Уанг ; перевод с английского языка. — М.: Медиа Сфера, 2003. — Ч.3. — С. 1028–1042.

References

1. Pochivalov A.V. Bronchopulmonary dysplasia: diagnosis, prevention / A.V. Pochivalov, E.I. Pogorelova, L.V. Moshurova, O.A. Panina // Applied informational aspects of medicine. -2017. — V. 20, № 3. — P. 110–114. (In Russ.)

2. Weisman L.E. Respiratory Syncytial Virus: Pathogenesis and Disease Burden / L.E. Weisman // Consultant for Pediatrics. — December 2008 (Supplement). — P. 3-9.

3. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital from 1988 to 1999 / R. Berner, F. Schwoerer, R.F. Schumacher, et al. // Eur J Pediatr. — 2001. — №160. — P. 541-547.

4. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis — a prospective birth-cohort study / B.L. Bloemers, A.M. Van Furth, M.E. Weijerman, et al. // Pediatrics. — 2007. — №120 (4). — P. 1076-1081.

5. Weigl J.A. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany / J.A. Weigl, W. Puppe, H.J. Schmitt. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — № 20. — P. 452-459.

6. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ber eine nderung der Arzneimittel-Richtliniein Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. — Juni 2008. — URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64064/Beschluss-des-Gemeinsamen-Bundes%C2%ADaus%C2%ADschusses-ueber-eine-Aenderung-der-Arzneimittel-Richtlinie-in-Anlage-4-Therapiehinweis-zu-Palivizumab-vom-19-Juni-2008>

7. Bronchiolitis associated hospitalizations among US-children, 1980-1996 / D.K. Shay, R.C. Holmann, R.D. Newman, L.L. Liu, J.W. Stout, L.J. Anderson // JAMA. — 1999. — P. 1440–1446.

8. Kozhevnikova E.N. Clinical and epidemiological features and treatment of MS-viral infection in children / E.N. Kozhevnikova, A.V. Gorelov // Infectious diseases. — M., 2007. — V. 5, №4. — P. 15-21. (In Russ.)

9. Epidemiology of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in hospitalized children in Greece / T. Georgakopoulou, et al. // 30th Annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases: book of abstracts, Thessaloniki, Greece, May8-12, 2012 / EPD. — Thessaloniki, 2012. — P. 669.

10. Langley G.F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children / G.F. Langley, L.J. Anderson // The Pediatric Infection Disease Journal. — 2011. — № 6. — P. 510–515.

11. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants [URL] / T.R. Fenton, J.H. Kim // BMC Pediatrics: open access journal. 20 Apr. 2013. — URL: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>

12. Gorelick M.H., Singh B.S. Emergency conditions in the pathology of the respiratory system: Per. from English by ed. N.P. Shabalova. / Secrets of emergency pediatrics // M.: MEDpress-inform. — 2006. — P. 277-291. (In Russ.)

13. Tsybalova L.M. The value of MS virus infection in the epidemiology and etiology of ARVI in young children / L.M. Tsybalova, E.A. Smorodintseva, L.S. Karpov and others. // The attending physician. — 2015. — №4. — P. 2-7. (In Russ.)

14. The burden of respiratory syncytial virus in young children / Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. // N Engl J Med. — 2009. — № 360 (6). — P. 588-598.

15. Wilkesmann A. Humane- Metapneumovirus und Respiratory-Syncytial- virus Infektionen. Ein Vergleich des klinischen Verlaufs bei hospitalisierten Kindern: / A. Wilkesmann. — Bonn: Friedrich-Wilhelms-Universitat. — 2006.

16. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-H binger AM, M ller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis JR, Simon A; DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course[URL] / Pediatr Infect Dis J. 2007 Jun;26(6):485-91 — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17529864>

17. Kneyber M.C. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea / M.C. Kneyber, A.H. Brandenburg, R. de Groot, K.F. Joosten, P.H. Rothbarth, A. Ott et al. // Eur L Pediatr. — 1998. — № 1576. — P. 331–335.

18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [URL] // URL: www.sign.ac.uk (cited January 16, 2009) (дата обращения 27.01.12).

19. Baranova A.A. Febrile syndromes in children: recommendations for diagnosis and treatment / under total. ed. A.A. Baranova, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze. — M.: Union of Pediatricians of Russia, 2011. — P. 33-37. (In Russ.)

20. Avdeev S.N. Respiratory failure: definition, classification, approaches to diagnosis and therapy / S.N. Avdeev / Ed. A. G. Chuchalina. // Respiratory medicine. — M.: GEOTAR-Media, 2007. — V.2 — P. 658-668. (In Russ.)

21. Bento V. RSV infection — risk factors, complications and treatment in two Portuguese hospitals / V. Bento, R. Machado, M. Ferreira // The Pediatric Infection Disease J. — 2010. — № 10. — P. 932–938.

22. Babachenko I.V. Respiratory syncytial viral infection in children: problems and solutions / I.V. Babachenko, O.M. Ibragimova, V.B. Rovnyi // X Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia "Actual issues of infectious diseases and vaccine prophylaxis in children": Mater. conf. — M., 2011. — P. 6-7. (In Russ.)

23. Baranov A.A. Acute bronchiolitis in children. Modern approaches to diagnosis and therapy / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko et al. // Pediatric Pharmacology. — 2015. — N. 12 (4). — P. 441-446.]

24. Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections / D.A. Levine, S.L. Platt, P.S. Dayan, et al. // Pediatrics. — 2004. — № 113(6). — P. 1728-1734.

25. Titus M.O. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection / M.O.

Titus, S.W. Wright // Pediatrics. — 2003. — № 112(2). — P. 282-284.

26. Wagner T. Bronchiolitis. / T. Wagner // Pediatric in Review. — 2009. — N. 30. — P. 385-394.

27. Cheshik S.G. Respiratory syncytial viral infection: clinical presentation, diagnosis, treatment / S.G. Cheshik, R.V. Vartanyan // Children's infections. — 2004. — №1. — P. 43-46. (In Russ.)

28. Baranov A.A. Factors determining the length of hospitalization of children with severe respiratory syncytial viral infection in Russia / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Kulichenko, et al. // Pediatric Pharmacology. — 2011. — N. 8 (6). — P. 61-66. (In Russ.)

29. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection / A. Greenough, S. Cox, J. Alexander, W. Lenney, et al. // Arch Dis Child. — 2001. — № 85. — P. 463-468.

30. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with without risk factors, and outcome in a tertiary care setting / M. Eriksson, R. Bennet, M. Rotzen-Ostlund, M. von Sydow, B.Z. Wirgart // Act. paediatr J. — 2002. — № 91. — P. 593-598.

31. Lozano H.M. Bronchiolitis / H.M. Lozano, E. Whang. // Evidence based medicine. Annual international reference book «Children's diseases». Translation from English. — M.: Media Sphere, 2003. — Part. 3. — P. 1028-1042. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Овсянников Дмитрий Юрьевич — заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел.: 8(499)154-44-59, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Агарков Николай Михайлович — профессор кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-740-96-13, e-mail: vitalaxen@mail.ru

Кича Дмитрий Иванович — профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел.: +7-920-704-90-62, e-mail: d_kicha@mail.ru

Проценко Роман Викторович — аспирант кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета; тел.: +7-910-740-96-13, e-mail: vitalaxen@mail.ru

Кршеминская Ирина Владимировна — врач Российского университета дружбы народов, к.м.н.; Москва, Россия, тел.: +7-920-704-90-62

УСКОРЕННЫЙ МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ И МИКРОМИЦЕТОВ В ГЕМОКУЛЬТУРАХ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

В.Н. Чеботкевич¹, Э.А. Мартенс², С.В. Сидоренко², Е.Е. Киселева¹, С.С. Бессмельцев¹

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

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

Accelerated method of identification of bacteria and micromycetes in hemocultures in children using multiplex PCR in real time

V.N. Chebotkevich¹, E.A. Martens², S.V. Sidorenko², E.E. Kiseleva¹, S.S. Bessmeltsev¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: оценить эффективность и клиническую значимость ускоренного метода идентификации микроорганизмов в гемокультурах у детей с использованием мультиплексной ПЦР в режиме реального времени.

Материалы и методы: всего было исследовано 72 образца крови, полученных от 62 детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью ПЦР в реальном времени, а также с использованием классических культуральных микробиологических методов.

Результаты: исходя из частоты выявления и клинической значимости патогенов, выделяемых от больных, была сформирована панель тест-систем для их идентификации с помощью ПЦР в реальном времени. Показано, что эффективность метода идентификации бактерий и микромицетов с помощью ПЦР в реальном времени по сравнению с микробиологическим методом составила 86,7%. Установлено значительное сокращение времени идентификации возбудителей (с 48 ч до 5–7 ч). Кроме того, использование данного метода позволяет в эти же сроки выявлять ряд генов антибиотикорезистентности (в частности, гены приобретенных карбапенемаз и метициллин-резистентности стафилококков).

Заключение: разработанный метод идентификации микроорганизмов в крови с использованием ПЦР в реальном времени показал свою эффективность, клиническую значимость и возможность использования при оказании медицинской помощи педиатрическим пациентам. Его применение значительно сокращает сроки получения результатов и, таким образом, позволяет начать своевременную этиотропную терапию.

Ключевые слова: инфекции кровотока, ПЦР, ПЦР-РВ, педиатрические пациенты, дети.

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and clinical significance of an accelerated method for the identification of microorganisms in blood cultures in children using real-time multiplex PCR.

Materials and methods: A total of 72 blood samples were obtained from 62 children aged 3 months to 16 years. The identification of the isolated cultures, according to the proposed method, was carried out in real-time PCR and also using classical culture microbiological methods.

Results: Based on the frequency of detection and the clinical significance of pathogens isolated from children, a panel of test systems was formed to identify them by means of real-time PCR. It was shown that the effectiveness of the developed method for identification of bacteria and micromycetes by real-time PCR was 86,7% as compared with the microbiological method. A significant reduction in the time of identification of pathogens (from 48 hours to 5–7 hours) was demonstrated. In addition, the use of this method allows, at the same time, to identify a number of antibiotic resistance genes (in particular, the genes of acquired carbapenemases and methicillin-resistant staphylococci).

Conclusion: The developed method with real-time PCR for detecting and identifying microorganisms in the blood has shown its effectiveness, clinical significance and the possibility of using it for pediatric patients. Its use significantly shortens the time frame for obtaining results and, thus, allows timely initiation of etiotropic therapy.

Key words: blood flow infections, PCR, PCR-RT, children

Введение

Инфекции кровотока являются тяжелыми и опасными осложнениями у взрослых пациентов и детей. Так, смертность пациентов с сепсисом в педиатрических отделениях интенсивной терапии США составляет 26,4% [1]. Особое значение в современных условиях имеет проблема менингитов у детей. Так, частота гнойного менингита (ГМ) в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от ГМ при тяжелом течении у детей раннего возраста может достигать 45% [2]. Основными возбудителями ГМ у детей в возрасте от 1 – 3 месяцев до 5 лет являются *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, а также *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. У детей старше 5 лет и взрослых подавляющее число менингитов обусловлено *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* [2].

Особое значение имеет ранняя этиологическая диагностика генерализованных инфекций, поскольку отсроченное начало этиотропного лечения ассоциируется с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами, в частности при ГМ [3]. Поэтому крайне актуальной является разработка ускоренных методов диагностики инфекций. Внедрение автоматических анализаторов позволило сократить время появления роста гемокультуры. Однако длительность процедуры идентификации выделенных гемокультур и определения чувствительности к антибиотикам существенно ограничивает ценность микробиологического культурального метода.

В последние годы активно идет поиск молекулярных методов, позволяющих осуществлять прямую детекцию и идентификацию возбудителей в клиническом материале, а также молекулярных методов ускоренного анализа гемокультур. Разрабатываются методики и наборы реагентов для выявления ряда возбудителей инфекций кровеносного русла, а также выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности.

Цель исследования – оценить эффективность и клиническую значимость ускоренного метода идентификации микроорганизмов в гемокультурах у детей с использованием мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Материалы и методы

Всего было исследовано 72 положительных образца крови, полученных от 62 детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Образцы отбирались в отделении реанимации на первые сутки, при поступлении в отделение, во флаконы VacT/ALERT в соответствии

с инструкцией производителя. Основную группу обследованных больных составляли пациенты с инфекциями центральной нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит), инфекциями дыхательных путей (бронхиты, бронхолиты, обструктивный бронхит, пневмония) и кишечными инфекциями (гастроэнтерит, энтероколит, энтерит).

Культивирование посевов крови осуществляли в автоматическом анализаторе «VacT/ALERT@3D» (BioMerieux, Франция). Фенотипическую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили стандартными методами в соответствии с действующей документацией [4]. Параллельно с фенотипической идентификацией проводили идентификацию положительных гемокультур с помощью метода мультиплексной ПЦР в реальном времени. Была проанализирована частота выявления и клиническая значимость микробов и микромицетов, выделяемых от детей. На основании этих данных для их идентификации была сформирована панель из тест-систем отечественного производителя (ООО «ИнтерЛабСервис»). Панель включает наборы для выявления следующих микроорганизмов: бактерии семейства Enterobacteriaceae, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (выявление до уровня рода); *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*; а также грибы рода *Candida* (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). Также в панель включены наборы для выявления генов антибиотикорезистентности: выявление ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, а также метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.*, выявление генов приобретенных карбапенемаз класса металло-β-лактамаз (групп VIM, IMP, NDM), выявление генов приобретенных карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных. Часть наборов сертифицирована и коммерчески доступна, а часть находится на стадии сертификации.

Выделение бактериальной ДНК из гемокультуры проводили набором для экстракции нуклеиновых кислот «ДНК-сорб-АМ» (ООО «ИнтерЛабСервис», ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) в модификации (добавлено предварительное центрифугирование образца для получения рабочего осадка; лизис клеток проводится без присутствия сорбента; увеличен до 200 мкл объем ТЕ-буфера, добавляемого при растворении ДНК) [5].

Результаты и обсуждение

Использование автоматических гемокультураторов позволило значительно сократить время проведения микробиологического анализа и устанавливать бактериемию даже на фоне интенсивной антибактериальной терапии (за счет сорбента антибиотиков в питательной среде). Уже на первые

сутки удавалось выделять этиологически значимые микроорганизмы, а также грибы рода *Candida*. Появление роста спустя 2 суток и позднее, как правило, указывало на контаминацию, что соответствует мнению других исследователей по этому вопросу [6]. Учитывая, что клинически значимые изоляты давали рост в автоматическом анализаторе в течение первых суток, а идентификация микроорганизмов с помощью ПЦР – РВ занимает 5 – 7 ч, результат анализа может быть получен в течение 24 – 36 ч, в то время как использование классического микробиологического метода (фенотипическая диагностика) занимает около 48 ч и результат анализа может быть получен не ранее чем через 72 ч. Кроме того, использование ПЦР-РВ позволяет в эти же сроки выявлять ряд генов антибиотикорезистентности (в частности, гены приобретенных карбапенемаз и метициллин-резистентности стафилококков).

Результаты параллельного исследования гемокультур микробиологическим и методом ПЦР-РВ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты параллельного исследования проб, полученных от пациентов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней микробиологическим и молекулярным методами

Микробиологический метод (n = 72)	ПЦР-РВ (n = 72)
<i>S.epidermidis</i> – 33	MRCoNS – 26 MSCoNS – 7
<i>S.hominis</i> – 8	MRCoNS – 6 MSCoNS – 2
<i>S.hominis</i> + <i>C.albicans</i> – 1 <i>S.haemolyticus</i> – 2	MSCoNS + <i>C. albicans</i> – 1 MRSA – 1 MRCoNS – 1
<i>S.aureus</i> + <i>C.consicus</i> – 2	MRSA – 2, а <i>C.consicus</i> – Не определен
<i>S.parasanguinis</i> – 1 <i>S.salivarius</i> – 1 <i>S.pneumoniae</i> – 1	<i>Streptococcus</i> spp. – 1 <i>Streptococcus</i> spp – 1 <i>S.pneumoniae</i> – 1
<i>N.meningitidis</i> – 3	<i>N.meningitidis</i> – 3
<i>Haemophilus influenzae</i> – 1	<i>Haemophilus influenzae</i> – 1
<i>E.coli</i> – 2	<i>E.coli</i> – 2
<i>K.pneumoniae</i> – 5	<i>K.pneumoniae</i> – 5
<i>E.faecium</i> – 1	<i>Enterococcus</i> spp. – 1
<i>E.faecalis</i> – 3	<i>Enterococcus</i> spp. – 3
<i>Trucella otitidis</i> – 1	Не определен
<i>M.luteus</i> – 1	Не определен
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> – 2	Не определен
<i>A.baumannii</i> – 1 <i>A.nosocomialis</i> – 2	<i>A.baumannii</i> – 1 Не определен
<i>Candida (Clavyspora) lusitaniae</i> – 1	Не определен

Чаще всего микробиологическим методом были выявлены коагулазонегативные стафилококки (КНС): *Staphylococcus epidermidis* – 33, *Staphylococcus hominis* – 9, *Staphylococcus haemolyticus* – 2. В двух посевах выявлен *Staphylococcus aureus*. Методом ПЦР-РВ было выявлено 34 метициллин-резистентных КНС (MRCoNS), 10 метициллин-чувствительных КНС (MSCoNS) и в 3 случаях – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Несовпадение микробиологического и ПЦР-РВ результатов отмечено только в одном случае (*Staphylococcus haemolyticus* и MRSA соответственно). Надо отметить, что ранее мы также встречались с подобным результатом [7]. В указанном исследовании бактериологическим методом был определен *Staphylococcus epidermidis*, а методом ПЦР-РВ – MSSA (метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*), данный образец был секвенирован по гену 16S рРНК и идентифицирован как *Staphylococcus aureus*.

Совпадение результатов фенотипической и молекулярной видовой идентификации установлено в отношении основных инфекционных агентов: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Касательно *Enterococcus* spp. ПЦР-РВ позволяет проводить идентификацию только до уровня рода. Из трех штаммов бактерий рода *Acinetobacter* идентифицировали один – *Acinetobacter baumannii*, поскольку только он входит в предлагаемую панель. Отрицательный результат для всех использованных наборов получен для посевов, идентифицированных фенотипически как *Micrococcus luteus*, *Trucella otitidis*, *Candida lusitaniae*. *Micrococcus* spp. не входит в панель ПЦР-РВ, так как микрококки – представители нормальной микрофлоры кожи и часто являются контаминантами образцов крови [8]. В то же время надо отметить, что КНС также часто являются контаминантами, однако могут вызывать тяжелые случаи сепсиса у иммуносупрессированных онкогематологических больных [9]. Метициллин-резистентные КНС широко распространены в ОРИТ и поэтому представляют опасность в первую очередь для иммунокомпрометированных пациентов [10]. *Trucella otitidis* и *Candida lusitaniae* циркулируют в крови крайне редко и не входят ни в одну из коммерчески доступных тест-систем.

Сравнение результатов, полученных с помощью молекулярного и микробиологического методов, представлено в таблице 2.

Таблица 2

Микроорганизмы, выявленные микробиологическим и молекулярным методами в 72 пробах, полученных от пациентов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Микроорганизм	Микробиологический метод	Молекулярный метод
КНС	44	43
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2
<i>Campylobacter consicus</i>	2	0
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Candida (Clavyspora) lusitanae</i>	1	0
<i>Streptococcus spp.</i>	3	3
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1
<i>Escherichia coli</i>	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5
<i>Enterococcus spp.</i>	4	4
<i>Trucella otitidis</i>	1	0
<i>M.luteus</i>	1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	1
Итого	75	65

Показано, что результаты выявления микроорганизмов молекулярно-биологическим и микробиологическим методами статистически не отличаются. Сравнение методов было проведено с использованием точного критерия Фишера в программе R (p -value = 0.9855; двусторонний тест).

Ограничением используемой панели является отсутствие тест-системы для выявления с помощью ПЦР-РВ *Stenotrophomonas maltophilia*. Данный микроорганизм рассматривается сейчас как возбудитель нозокомиальных инфекций, как у взрослых, так и у детей [11], и должен быть включен в панель используемых тест-систем.

В двух случаях микробиологическими методами были выделены смешанные культуры — *Staphylococcus hominis* + *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* + *Campylobacter consicus*. В первом случае результаты микробиологического и ПЦР-РВ методов совпадали, а во втором — совпадение в идентификации только *Staphylococcus aureus*. *Campylobacter consicus* был выявлен в нашем исследовании дважды у одного и того же пациента, в обоих эпизодах в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Показано, что микроорганизмы рода *Campylobacter* играют важную роль в этиологии бактериальных кишечных инфекций у детей. Для выявления возбудителя в фекалиях в

качестве экспресс-метода рекомендуется использовать метод ПЦР, позволяющий своевременно проводить адекватную этиотропную терапию [12].

Таким образом, удалось установить конкордантность результатов микробиологического и молекулярно-биологического методов для 65 из 75 выделенных патогенов. Принимая эффективность культурального метода за 100%, эффективность разработанного метода составила 86,7%.

Инфекции кровотока являются тяжелыми осложнениями многих заболеваний, как у взрослых, так и у детей, и требуют быстрой диагностики и безотлагательного этиотропного лечения. У детей наибольшую опасность представляют генерализованные формы менингококковой инфекции, которые наблюдаются у детей до 14 лет в 10 раз чаще, а у детей до 4 лет — в 22 раза чаще, чем у взрослых [13]. По результатам многолетнего микробиологического мониторинга этиологии бактериальных гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге установлено, что *Neisseria meningitidis* обнаруживается в 50–70% случаев, *Haemophilus influenzae* в 17,1–37,2% и *Streptococcus pneumoniae* в 7,1–22,9% [14]. Дифференцировка этих возбудителей может быть осуществлена с помощью предлагаемого метода ПЦР-РВ.

Грозным осложнением инфекции кровеносного русла является развитие сепсиса. Летальность от сепсиса высока. Kumar A. et al. [15] показали, что каждый час задержки адекватной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке приводит к повышению летальности на 7,6%. Аналогичные результаты были получены и при сепсисе у детей [16]. Молекулярная идентификация возбудителей сепсиса в гемокультурах позволяет существенно сократить время получения результата за счет детекции микроорганизмов на ранней стадии культивирования при низкой концентрации возбудителей, а также за счет одновременной детекции филогенетических маркеров и генов антибиотикорезистентности.

Был разработан алгоритм диагностики сепсиса у иммуносупрессированных онкогематологических больных. Апробация методики показала ее эффективность для расшифровки этиологии сепсиса у пациентов крупного многопрофильного стационара [5]. При этом, наряду с диагностикой инфекций кровеносного русла, проводилось выявление вирусов группы герпеса (вируса простого герпеса 1,2 типов, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна — Барр) в крови. Это позволило выявить клинически важные факты о развитии бактериемии и сепсиса у онкогематологических больных на фоне активации герпес-вирусной инфекции [9]. Велика роль вирусной инфекции и при тяжелом сепсисе у детей. По данным эпидемиологического исследования по

программе SPROUT (Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies), охватывающей 128 педиатрических отделений интенсивной терапии в 26 странах мира, у 19% детей с тяжелым сепсисом, наряду с антибактериальной терапией, потребовалось противовирусное лечение [16]. Разработанная панель для выявления и идентификации микроорганизмов в крови показала свою эффективность и возможность использования для педиатрических пациентов.

Заключение

Разработанный метод позволяет идентифицировать бактерии и микромицеты в гемокультурах. Возможно расширение и быстрая корректировка панели детектируемых возбудителей и маркеров антибиотикорезистентности. Применение разработанного метода значительно сокращает сроки получения результатов и, таким образом, позволяет начать своевременную этиотропную терапию.

Литература

1. Ruth A. McCracken C.E., Fortenberry J.D. et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 Nov; 15 (9): 828-838.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Практическая медицина*. — 2017. — №111 ('10). — С. 7–15.
3. Скрипченко, Н.В. Гнойные менингиты у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц. — СПб: СИНЭЛ, 2017. — 404 с.
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. Ссылка активна на 31.08.2018 г. — <http://www.alppp.ru/law/zdravoohranenie--fizicheskaja-kultura-i-sport--turizm/zdravoohranenie/64/prikaz-minzdrava-sssr-ot-22-04-1985--535.html>
5. Киселева, Е.Е. Алгоритм выявления и видовой идентификации бактерий в крови с использованием ПЦР / Е.Е. Киселева // *Вестник гематологии*. — 2017. — Т. XIII, №1. — С. 19–24.
6. Багирова, Н.С. Бактериemia истинная и ложная: значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры / Н.С. Багирова // *Клиническая Лабораторная Диагностика*. — 2015. — Т. 60, № 8. — С. 55–61.
7. Матосова, С.В. Апробация методики на основе ПЦР в режиме реального времени для расшифровки этиологии септических состояний / С.В. Матосова [и др.] // *Вестник гематологии*. — 2014. — Т. X, № 4. — С. 39.
8. Hall K.K., Lyman J.A. Updated review of blood culture contamination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (4): 788-802.
9. Chebotkevich, V.N., Bessmeltsev S.S., Kiseleva E.E. et al. Bloodstream infections and herpesvirus activation following intensive chemotherapy of adult oncohematological patients. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016; 5 (4(17)): 21-31.
10. Widerström M., Wiström J., Edebro H. et al. Colonization of patients, healthcare workers, and the environment with healthcare-associated *Staphylococcus epidermidis* genotypes in an intensive care unit: a prospective observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 743.

11. Nayyar C., Thakur P., Tak V., Saigal K. *Stenotrophomonas maltophilia*: An Emerging Pathogen in Paediatric Population. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11 (1): 8-11.

12. Лачкова, Л.В. Клинико-патогенетические особенности и тактика терапии кампилобактериоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.10) / Л.В. Лачкова; НИИ-ДИ. — СПб, 2006. — 24 с

13. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. Информационно-аналитический обзор. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ 2016.

14. Кветная, А.С. Стратегия микробиологической диагностики бактериальных гнойных менингитов / А.С. Кветная, Л.И. Железова // *Материалы 7-й Российско-итальянской конф. «Актуальные вопросы социально значимых вирусных инфекций»*. — Великий Новгород, 2009. — С. 68–72.

15. Kumar A., Roberts D., Wood E.K. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589-1596.

16. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J. et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1147–1157.

References

1. Ruth A. McCracken C.E., Fortenberry J.D. et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 Nov; 15 (9): 828-838.
2. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Skripchenko E.Ju. [et al.] *Nejroinfekcii u detej v sovremennyh uslovijah. Prakticheskaja medicina*. 2017; ('10 (111)): 7-15 (In Russian).
3. Skripchenko N.V., Lobzin Ju.V., Vil'nic A.A. *Gnojnye meningity u detej. Rukovodstvo dlja vrachej*. SPb: SINJeL, 2017: 404 p. (In Russian).
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. — <http://www.alppp.ru/law/zdravoohranenie--fizicheskaja-kultura-i-sport--turizm/zdravoohranenie/64/prikaz-minzdrava-sssr-ot-22-04-1985--535.html> (In Russian).
5. Kiseleva E.E. *Algoritm vyjavleniya i vidovoj identifikacii bakterij v krovi s ispol'zovaniem PCR*. *Vestnik gematologii*. 2017; XIII (1): 19-24 (In Russian).
6. Bagirova N.S. *Bakteriemiya istinnaya i lozhnaya: znachenie kriteriev ocenki klinicheskoy znachimosti polozhitel'noj gemokul'tury*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (8): 55-61 (In Russian).
7. Matosova S.V., Savochkina Y.A., Gavrilov S.N. et al. *Aprobaciya metodiki na osnove PCR v rezhime real'nogo vremeni dlya rasshifrovki ehtiologii septicheskikh sostoyanij*. *Vestnik gematologii*. 2014; X (4): 39 (In Russian).
8. Hall K.K., Lyman J.A. Updated review of blood culture contamination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (4): 788-802.
9. Chebotkevich, V.N., Bessmeltsev S.S., Kiseleva E.E. et al. *Bloodstream infections and herpesvirus activation following intensive chemotherapy of adult oncohematological patients*. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016; 5 (4(17)): 21-31.
10. Widerström M., Wiström J., Edebro H. et al. *Colonization of patients, healthcare workers, and the environment with healthcare-associated Staphylococcus epidermidis genotypes in an intensive care unit: a prospective observational cohort study*. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 743.

11. Nayyar C., Thakur P., Tak V., Saigal K. Stenotrophomonas maltophilia: An Emerging Pathogen in Paediatric Population. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017; 11 (1): 8-11.

12. Lachkova L.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti i taktika terapii kampilobakterioza u detej; avtoref.dis. ... kand. med. nauk (14.00.10). NIIDI.SPb, 2006: 24 p. (In Russian).

13. Meningokokkovaya infekciya i gnojnye bakterial'nye meningity v Rossijskoj Federacii. Informacionno-analiticheskij obzor. Central'nyj NII ehpidemiologii Rospotrebnadzora RF 2016.

14. Kvetnaya A.S., Zhelezova L.I. Strategiya mikrobiologicheskoj diagnostiki bakterial'nyh gnojnyh meningitov. Materialy 7-oj Rossijsko-ital'yanskoj konf. "Aktual'nye voprosy social'no znachimyh virusnyh infekcij". Velikij Novgorod, 2009: 68-72 (In Russian).

15. Kumar A., Roberts D., Wood E.K. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34 (6): 1589-1596.

16. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J. et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Preva-

Авторский коллектив:

Чеботкевич Виталий Николаевич — руководитель лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующая лабораторией медицинской микробиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-36-73, e-mail: eamartens@yandex.ru

Сигоренко Сергей Владимирович — руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)347-49-13, e-mail: sidorserg@gmail.com

Киселева Екатерина Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-29-58; e-mail: venefika989@gmail.com

Бессмельцев Станислав Семенович — заместитель директора по научной работе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-67-80; e-mail: bsshem@hotmail.com

БОКАПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Н.В. Сивец, Н.П. Шмелева, Т.П. Лапо

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

Bocaparvovirus infection in children in the republic of Belarus: molecular and epidemiological aspects

N.V. Sivets, N.P. Shmeleva, T.P. Lapo

The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Резюме

Цель: изучить молекулярно-эпидемиологические аспекты бокапарвовирусной инфекции у госпитализированных детей в Республике Беларусь.

Материалы и методы: исследования проводились в рамках дозорного надзора за гриппом и другими возбудителями острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в период 2010–2018 гг. Исследовали назофарингеальных мазки (3907), сыворотки крови (149) госпитализированных детей от 0 до 18 лет с симптомами ОРВИ, а также лимфоэпителиальную ткань аденоидов методом ПЦР в реальном времени (Rotor Gene 6000, Corbett research, Австралия) на наличие ДНК/РНК респираторных вирусов: гриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, риновируса, аденовируса, бокапарвовируса и коронавируса. Полногеномное секвенирование ДНК бокапарвовируса проводили с использованием коммерческого набора «Genome Lab DTCS Quick Start Kit» (Beckman Coulter, США). Электрофорез и анализ продуктов реакции выполняли на автоматическом капиллярном ДНК-анализаторе Beckman Coulter «CEQ 8000» (Beckman Coulter, США).

Результаты: генетический материал респираторных вирусов выявлен в 2781 случае (71,2%). Бокапарвовирус был выявлен у 337 (12,1%) пациентов. При анализе внутригодовой динамики бокапарвовирусной инфекции отмечен подъем заболеваемости в осенний период. Наиболее восприимчивыми к данной инфекции являются дети в возрасте от 2 до 4 лет. Длительность вiremии у данных пациентов варьировала от 6 до 15 дней. Согласно данным филогенетического анализа, белорусские вирусы HBoV1BLR/Mogilev/241/14, HBoV1BLR/Minsk/10/14, HBoV1BLR/Minsk/11/14, HBoV1BLR/Gomel/285/15 объединялись в отдельную группу и показали генетическое родство с референс-вирусом ST2. Анализ первичной структуры белорусских бокапарвовирусов показал наличие ряда аминокислотных замен.

Заключение: бокапарвовирус стал четвертым вирусом по частоте встречаемости, наряду с другими респираторными вирусами. Бокапарвовирусная инфекция может иметь тяжелое течение. Все аминокислотные замены располагались в функционально-значимых регионах генома вируса.

Ключевые слова: бокапарвовирус человека, полимеразная цепная реакция, частота выявления, возрастная структура, сезонность, секвенирование, филогенетический анализ.

Abstract

Objective: To study molecular and epidemiological aspects bocaparvovirus infection at the hospitalized children in Republic of Belarus.

Materials and methods: the studies were as part of a sentinel surveillance of influenza and other agents of acute respiratory viral infections (ARVI) in the period 2010 – 2018. Investigated nasopharyngeal swabs (3907), serum (149) hospitalized children from 0 to 18 years with symptoms of ARVI, as well as lymphoepithelial tissue of adenoids by real-time PCR (Rotor Gene 6000, Corbett research, Australia) for the presence of respiratory DNA/RNA viruses: influenza, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, rhinovirus, adenovirus, metapneumovirus, bocaparvovirus, and coronaviruses. The full genomic DNA sequencing of the bocaparvovirus was performed using the commercial kit «Genome Lab DTCS Quick Start Kit» (Beckman Coulter, USA). Electrophoresis and analysis of the reaction products were performed on a Beckman Coulter CEQ 8000 automated capillary DNA analyzer (Beckman Coulter, USA).

Results: the genetic material of respiratory viruses was detected in 2781 cases (71,2%). Bocaparvovirus was detected in 337 (12,1%) patients. Bocaparvovirus infection showed an increase in the incidence rate in the autumn period. The most susceptible to this infection are children aged 2 years to 4 years. The duration of viremia in these patients ranged from 6 to 15 days. Phylogenetic analysis, the Belarusian viruses HBoV1BLR/Mogilev/241/14, HBoV1BLR/Minsk/10/14, HBoV1BLR/Minsk/11/14, HBoV1BLR/Gomel/285/15 were combined into a separate group and showed genetic similarity with the ST2 virus. Analysis of the primary structure of the Belarusian bocaparvoviruses showed the presence of amino acid substitutions.

Conclusion: Bocaparvovirus became the fourth virus in frequency of occurrence along with other respiratory viruses. Bocaparvovirus infection may have a severe course. All amino acid substitutions were located in functionally significant regions of the virus genome.

Key words: human bocaparvovirus, polymerase chain reaction, detection rate, age structure, seasonality, sequencing, phylogenetic analysis.

Введение

Применение технологии молекулярного скрининга для обнаружения новых вирусов в клиническом материале у пациентов с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) позволило сотрудникам Каролинского института (Швеция) в 2005 г. открыть бокапарвовирус человека (HBoV1) [1], который, согласно современной классификации Международного комитета по таксономии вирусов, отнесли к семейству Parvoviridae, подсемейству Parvovirinae, роду Восарпарвовирус. Генетическое родство HBoV1 человека с двумя парвовирусами животных: бычьим парвовирусом (**bo**vine parvovirus) и парвовирусом собак (**ca**nine minute virus), являющимися основателями рода, а также выявление бокапарвовируса у свиней, горилл, шимпанзе и морских львов подтверждает гипотезу о том, что бокапарвовирус человека имеет зоонозное происхождение [2]. Использование технологии молекулярного скрининга также позволило в 2009 и 2010 гг. открыть новые генотипы бокапарвовируса человека: HBoV2, HBoV3 и HBoV4. В отличие от ранее описанного HBoV1, новые генотипы были выявлены в образцах фекалий человека с симптомами гастроэнтерита [3 – 5].

Вирионы HBoV1 представляют собой изометрические частицы с кубической симметрией диаметром 25 нм, лишённые липопротеиновой оболочки. Геном вируса содержит одноцепочечную линейную отрицательную молекулу ДНК длиной около 5300 п.н., которая кодирует неструктурные белки (NS1, NS2, NS3, NS4, NS70 и NP1) и 3 структурных полипептида VP1, VP2 и VP3. Структурные белки образованы путем альтернативного сплайсинга, с помощью которого вирус при наличии маленького генома увеличивает отдельные виды мРНК, которые транслируются в большое количество различных белков. Симметрично на концах генома вируса расположены инвертированные концевые повторы (Inverted Terminal Repeat, ITR) в размере 32 – 52 п.н., которые участвуют в репликации и интеграции ДНК вируса в геном клетки хозяина. Схематическое изображение генома бокапарвовируса человека представлено на рисунке 1 [2, 6].

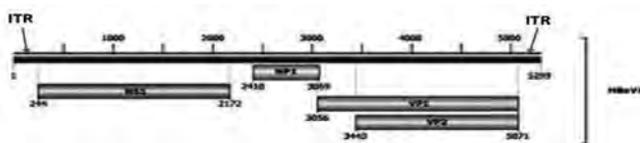


Рис. 1. Схематическое изображение генома бокапарвовируса человека [2]

Способность образовывать шпилечные структуры позволяет вирусу после перенесенного заболевания длительное время персистировать в организме хозяина. Геном вируса в зависимости от стадии инфекционного процесса может быть в трех формах: эписомы (кольцевая молекула) – латентная стадия инфекции, суперспирализованной молекулы – подготовка к репликации при наличии благоприятных условий, линейной молекулы ДНК при развитии клинических симптомов. Формы молекулы ДНК на разных стадиях бокапарвовирусной инфекции приведены на рисунке 2 [7, 8].

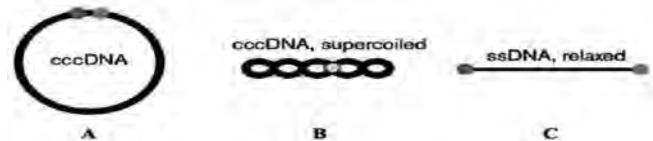


Рис. 2. Формы молекулы ДНК на разных стадиях бокапарвовирусной инфекции (А – кольцевая, В – суперспирализованная, С – линейная) [8]

С момента открытия HBoV1 опубликовано большое количество исследований и показана активная циркуляция возбудителя во всем мире. Однако, несмотря на имеющиеся данные о бокапарвовирусной инфекции, многие аспекты заболевания остаются недостаточно изученными. Частота выявления HBoV1 в различных исследованиях значительно варьирует и зависит от многих факторов: чувствительности метода диагностики, выборки пациентов, географического местоположения исследования и т.д. В настоящее время для выявления бокапарвовирусной инфекции используются молекулярные методы диагностики (полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование). Выявление вируса в клиническом материале на основе классических вирусологических методов (выделение вируса на культуре клеток) в настоящее время является затруднительным, так как отсутствует простая биологическая модель для культивирования вируса. Проведенные нами ранее исследования показали циркуляцию HBoV1 на территории нашей страны, однако из-за короткого периода наблюдений выявить молекулярно-эпидемиологические аспекты бокапарвовирусной инфекции не представлялось возможным [9, 10].

Цель исследования – изучить молекулярно-эпидемиологические аспекты бокапарвовирусной инфекции у госпитализированных детей в Республике Беларусь.

Материалы и методы

Исследования проводились в рамках дозорного надзора за гриппом и другими ОРВИ в со-

ответствии с Санитарными нормами, правилами и гигиеническими нормативами «Требования к проведению эпидемиологического надзора за острыми респираторными инфекциями в Республике Беларусь» № 132 от 12.10.2010 г. в период с октября 2010 г. по октябрь 2018 г. Материалом для исследования служили назофарингиальные мазки (3907 мазка) от госпитализированных детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей в возрасте от 0 до 18 лет из всех административных районов страны. Мазки собирали в транспортную среду производства «АмплиСенс» (Российская Федерация) и хранили при температуре -20°C до проведения исследования, образцы парных сывороток крови (149 пар) были получены в острую фазу заболевания и в период выздоровления. Венозную кровь без антикоагулянтов отстаивали при комнатной температуре ($+15...+20^{\circ}\text{C}$) до полного образования сгустка. После образования сгустка сыворотку центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин на центрифуге Biosan LMC – 4200R (Латвийская Республика). После центрифугирования сыворотку собирали в стерильные пробирки и хранили при температуре -20°C до начала исследования.

Исследования образцов лимфоэпителиальной ткани аденоидов соматически здоровых пациентов в возрасте от 2 до 18 лет после проведения аденотомии (66 образцов) проводили в соответствии с нормативно-правовым регулированием биомедицинских исследований и клинической медицины в Республике Беларусь в период с октября 2015 г. по октябрь 2016 г. Ткань аденоидов помещали в стерильные пробирки, содержащие 2 мл транспортной среды следующего состава: раствор Хенкса, 0,5% бычий сывороточный альбумин (БСА), 4% раствор гентамицина сульфата (250 мг/л), нистатин ($0,5 \times 10^6$ МЕ/л). Из ткани аденоидов готовили 10% суспензию, которую использовали для выделения нуклеиновых кислот. Полученную суспензию хранили при температуре -20°C до проведения исследования. Доставка материала для исследований осуществлялась с соблюдением холодовой цепи в соответствии с инструкцией «Комплексная диагностика гриппа» № 121-1210 от 18.01.2011 г. Каждый образец сопровождался направлением, содержащим паспортные данные пациента, дату заболевания и забора материала, клинический диагноз. Клинический материал тестировали на наличие генетического материала следующих респираторных вирусов: гриппа типа А и типа В, парагриппа 1 – 4 типа (ПГ), респираторно-синцитиального вируса (РС), метапневмовируса (МПВ), риновируса (РВ), аденовируса (АД), коронавируса (КВ) и бокапарвовируса человека (БВ).

Выявление генетического материала респираторных вирусов проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene 6000

(Corbett research, Австралия) с использованием диагностических наборов «Influenza virus A/B-FL», «ОРВИ-скрин» производства «АмплиСенс» (Российская Федерация), «ФЛУ-ген», «ОРВИ-ген» производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Республика Беларусь). Выделение ДНК и РНК респираторных вирусов проводили с коммерческим набором «Рибо-сорб» производства «АмплиСенс» (Российская Федерация) и отечественным набором «НуклеСорб» производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Республика Беларусь). Для проведения реакции обратной транскрипции использовали комплект реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-L» производства «АмплиСенс», (Российская Федерация), «РЕВЕРТАЗА – М-MuLV-50» производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Республика Беларусь). Все исследования выполняли согласно инструкции производителя к данным наборам.

Секвенирование ДНК бокапарвовируса проводили из клинического материала пациентов с тяжелым течением ОРВИ с использованием коммерческого набора «Genome Lab DTCS Quick Start Kit» (Beckman Coulter, США). Электрофорез и анализ продуктов реакции выполняли на автоматическом капиллярном ДНК-анализаторе Beckman Coulter «SEQ 8000» (Beckman Coulter, США). Выравнивание нуклеотидных последовательностей основывалось на алгоритме Clustal W, встроенного в программу MEGA 6.0. Для построения филогенетических деревьев использовали метод максимального правдоподобия (ML) (Tamura K, 2007). Выбор модели построения филогенетического дерева основывали на самом низком байесовском значении информационного критерия (BIC). Все позиции, содержащие пробелы и отсутствующие данные, были исключены из анализа. Для моделирования эволюционных разностей скоростей между сайтами использовалось дискретное распределение Гамма, значения которого варьировали в зависимости от анализируемых последовательностей. Оценка достоверности реконструированной топологии филогенетических деревьев проводилась с помощью бутстреп-анализа (1000 репликаций) (Fleckenstein, 2004). В статье использовали международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин.

Статистический анализ результатов проводили с применением программного обеспечения Microsoft Excel. Определяли следующие величины: процентное выражение ряда данных. Определение частоты проявления качественных признаков основыва-

лось на сравнении эмпирических распределений с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными – при $p < 0,001$, недостоверными – при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках исследования (2010–2018 гг.) проанализировано 3907 назофарингеальных мазка. Генетический материал респираторных вирусов выявлен в 2781 случае (71,2%). В этиологической структуре всех верифицированных ОРВИ у госпитализированных детей преобладали негриппозные вирусы. Этиологическая структура ОРВИ за данный период исследований приведена на рисунке 3.

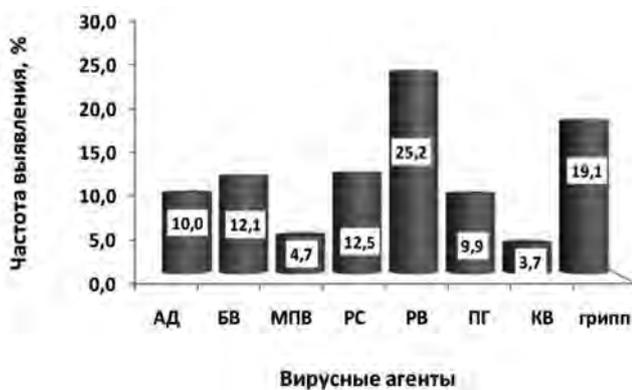


Рис. 3. Этиологическая структура ОРВИ за период 2010–2018 гг.

Ведущим инфекционным агентом стал риновирус, который был выявлен у 701 ребенка (25,2%). Следующим по частоте встречаемости в структуре ОРВИ являлся вирус гриппа – 532 (19,1%) пациента. Генетический материал других вирусов (РС-вируса, парагриппа 1–4 типа, аденовируса, метапневмовируса и коронавируса) детектировали у 347 (12,5%), 275 (9,9%), 278 (10,0%), 130 (4,7%) и 102 (3,7%) детей соответственно. Бокапарвовирус как этиологический агент острого респираторного заболевания обнаружен у 337 (12,1%) пациентов. НВов1 стал четвертым вирусом по частоте встречаемости, наряду с другими респираторными вирусами ($p < 0,05$).

Частота встречаемости НВов1 в этиологической структуре положительных образцов в зависимости от эпидемического сезона варьировала в пределах от 6,7% до 19,4%. Наиболее высокий уровень бокапарвовирусной инфекции зарегистрирован в сезон 2011–2012 гг. – 19,4%, самый низкий (6,7%) отмечен в 2013–2014 гг. За анализируемый период прослеживается четкая тенденция циклического течения эпидемического процесса при бокапарвовирусной инфекции с наличием периодов с высокими и низкими показателями заболеваемости. Частота выявления бокапарвовируса в этиологической структуре ОРВИ в период 2010–2018 гг. представлена на рисунке 4.

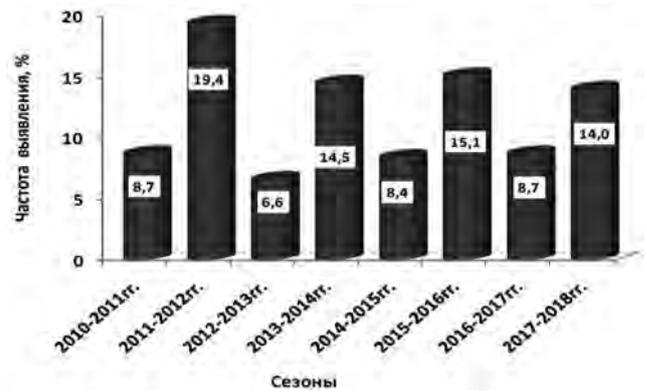


Рис. 4. Частота выявления бокапарвовируса в период 2010–2018 гг.

При анализе внутригодовой динамики бокапарвовирусной инфекции отмечен подъем заболеваемости в осенний период. Максимальная частота выявления НВов1 наблюдалась в ноябре. В мазках, забранных в период с января по май, а также в летний период, генетический материал бокапарвовируса выявлялся в виде спорадических случаев. Однако в Витебской, Могилевской и Минской областях пик активности вируса регистрировался в октябре (рис. 5).

В ходе исследования была определена возрастная группа риска по заболеваемости НВов1. Наиболее восприимчивыми к данной инфекции являются дети в возрасте с 2 до 4 лет. Из всех положительных находок 60,4% относились именно к данной возрастной категории. Отмечено снижение выявления ДНК бокапарвовируса в назофарингеальных мазках, полученных от детей возрастной группы 5–7 и 8–18 лет (рис. 6).

Для изучения диапазона нозологических проявлений бокапарвовирусной инфекции проведен анализ направлений, сопровождающих каждый клинический образец. При изучении нозологического спектра установлено, что бокапарвовирусная инфекция характеризуется поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей. По результатам наших исследований, практически во всех нозологических формах НВов1 чаще выявлялся в виде моноинфекции с преимущественным поражением нижних дыхательных путей и развитием клинической картины острого бронхита (32,2%) либо пневмонии (19,7%) ($p < 0,05$, критерий χ^2). Разнообразие нозологических форм при бокапарвовирусной инфекции представлено на рисунке 7.

В клинической практике одним из критериев тяжести респираторного заболевания являются процессы, вызванные циркуляцией вируса в крови (виремия). При развитии виремии усиливаются явления общего токсикоза и тяжесть состояния

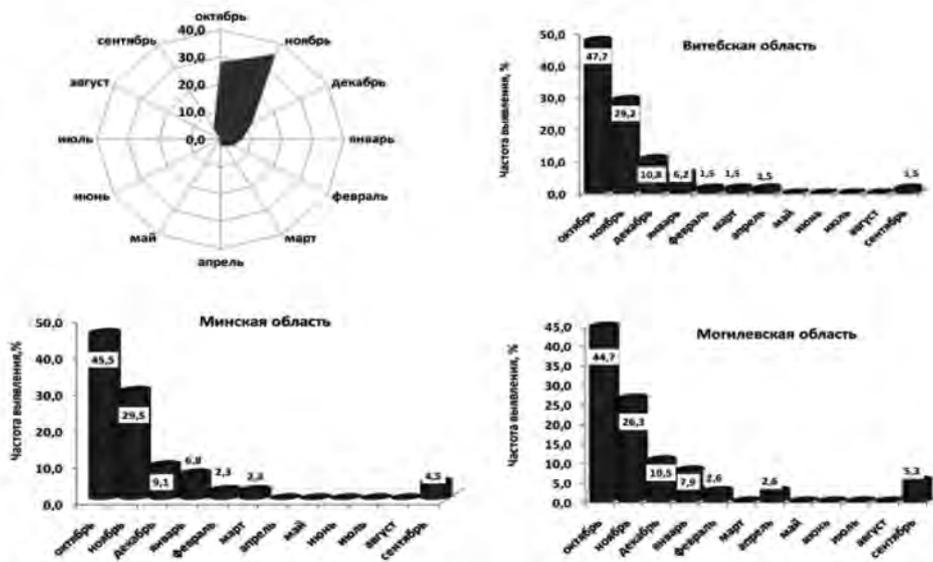


Рис. 5. Внутригодовая динамика бокапарвовирусной инфекции в период 2010 – 2018 гг.



Рис. 6. Частота выявления бокапарвовируса в разных возрастных группах

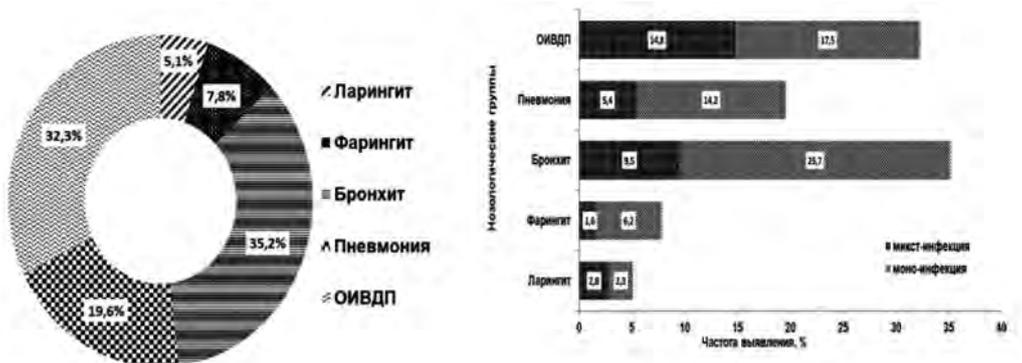


Рис. 7. Разнообразие нозологических форм бокапарвовирусной инфекции у госпитализированных детей

пациента. Для изучения частоты развития вирусемии при бокапарвовирусной инфекции исследованы 148 образцов парных сывороток крови пациентов, у которых в назофарингеальных мазках был выявлен генетический материал НВов1. В сыворотках, полученных в острую фазу заболевания (первые три дня от начала заболевания), наличие

генетического материала бокапарвовируса было выявлено в 81 (54,7%) образце, ДНК бокапарвовируса в образцах сыворотки крови на стадии выздоровления выявлена у 40 (27%) пациентов. Длительность вирусемии у данных пациентов варьировала от 6 до 15 дней. Как показали результаты исследования, НВов1 может активно циркулировать в пери-

ферической крови в течение длительного времени, что не исключает возможности последующей его персистенции в организме. В литературе описаны случаи присутствия НВов1 в респираторном тракте и выявления его при повторной госпитализации в течение 1–6 месяцев [8]. В наших исследованиях мы показали, что наиболее восприимчивыми к данной инфекции являются дети возрастной категории от 2 до 4 лет, высокая частота развития вирусии отмечена также в данной возрастной группе и составила 68,3% (рис. 8).

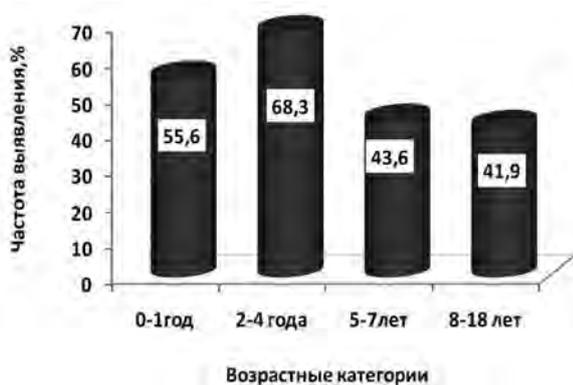


Рис. 8. Частота выявления НВов1 в сыворотках

Среди госпитализированных детей, в сыворотке которых выявлена ДНК вируса, 49 (60,5%) пациентов проходили лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) с клиническим диагнозом «Пневмония», в 2 случаях заболевание осложнилось развитием плеврита. Клинические проявления обструктивного бронхита с выраженным синдромом интоксикации и дыхательных расстройств наблюдались у 19 (23,4%) человек, с развитием тяжелой острой респираторной инфекцией в ОИТР лечение проходили 13 человек (16%) ($p < 0,05$, критерий χ^2).

Входными воротами для возбудителей ОРВИ являются верхние дыхательные пути, где респираторные вирусные антигены впервые вступают в контакт с защитными клетками человека, расположенными в таких лимфоэпителиальных органах, как аденоиды и небные миндалины. Выделение аденовируса и герпес-вируса из миндалин и аденоидов было описано в 1950-х гг. и 1960-х гг. [11, 12], однако появление чувствительных молекулярных методов позволило обнаружить многие другие вирусы в аденоидах и небных миндалинах. По данным литературы, бокапарвовирусы других видов имеют тропность к лимфоэпителиальной ткани верхних дыхательных путей и могут сохраняться в ней достаточно длительное время, приводя к хроническому воспалению этих тканей. Чтобы из-

учить частоту выявления НВов1 в лимфоэпителиальной ткани аденоидов у соматически здоровых детей, нами проанализировано 66 образцов лимфоэпителиальной ткани аденоидов, полученной после проведения аденотомии. В 39 из 66 образцов ткани (59,1%) выявлен генетический материал респираторных вирусов. Частота выявления респираторных вирусов в лимфоэпителиальной ткани аденоидов представлена на рисунке 9.

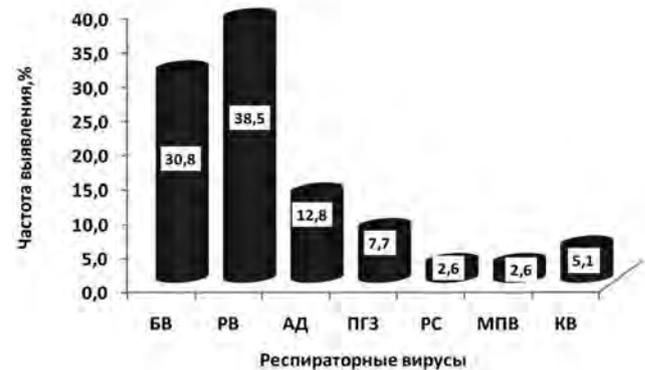


Рис. 9. Частота выявления респираторных вирусов в лимфоэпителиальной ткани аденоидов

По результатам наших исследований, в 38,5% случаев в лимфоидной ткани аденоидов выявлялся генетический материал риновируса, вторым по частоте выявления стал бокапарвовирус (30,8%). ДНК аденовируса выявлена в 12,8% образцов, РНК вируса парагриппа – в 7,7%. Респираторно-синцициальный вирус, метапневмовирус и коронавирус были выявлены в единичных образцах с частотой 2,6%, 2,6% и 5,1% соответственно. Образцы ткани аденоидов, в которых был выявлен НВов1, были получены от пациентов возрастной категории 3–7 лет. Таким образом, наличие генетического материала в лимфоидной ткани респираторных вирусов у соматически здоровых детей позволяет предположить участие респираторных вирусов, в том числе и бокапарвовируса, в развитии гиперплазии лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста, а также в развитии повторных реинфекций при снижении иммунного статуса пациентов.

Для выявления универсальных аминокислотных замен в геноме бокапарвовирусов, выявленных на территории страны, проведен анализ нуклеотидных последовательностей полного генома четырех бокапарвовирусов, от пациентов с обструктивным бронхитом (НВов1BLR/Minsk/10/14, НВов1BLR/Minsk/11/14) и тяжелым течением ОРВИ (НВов1BLR/Mogilev/241/14,

НВoV1BLR/Gomel/285/15). Полученные нуклеотидные последовательности белорусских бокапарвовирусов депонированы в Международную базу данных NCBI и имеют следующие коды доступа: MF376167, MF376168, MF376169, MF376170.

Филогенетический анализ показал, что вирусы, выявленные на территории страны, принадлежат к генотипу НВoV1. Гомология последовательностей белорусских бокапарвовирусов с референс-штаммом ST2 составила для НВoV1BLR/Minsk/10/14, НВoV1BLR/Mogilev/241/14, НВoV1BLR/Gomel/285/15 – 99,8%, для НВoV1BLR/Minsk/11/14 – 99,74%. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой консервативности среди бокапарвовирусов генотипа НВoV1, несмотря на географическую удаленность изолятов. Согласно данным филогенетического анализа, 3 белорусских ви-

руса НВoV1BLR/Mogilev/241/14, НВoV1BLR/Minsk/10/14, НВoV1BLR/Minsk/11/14 образовывали отдельную группу и показали генетическое родство с референс-вирусом ST2 (Швеция, 2005). НВoV1 BLR/Gomel/285/15 выявил генетическое родство с референс вирусом ST2, а также с НВoV1, выделенным в Египте (KU557404, 2017).

Анализ первичной структуры генома белорусских бокапарвовирусов показал наличие уникальных аминокислотных замен. Особый интерес представили несинонимичные замены, которые привели к замене аминокислот как в структурных, так и в неструктурных белках вирусов.

Филограмма на основе анализа полного генома белорусских бокапарвовирусов, референс-штаммов и бокапарвовирусов из других стран мира изображена на рисунке 10.

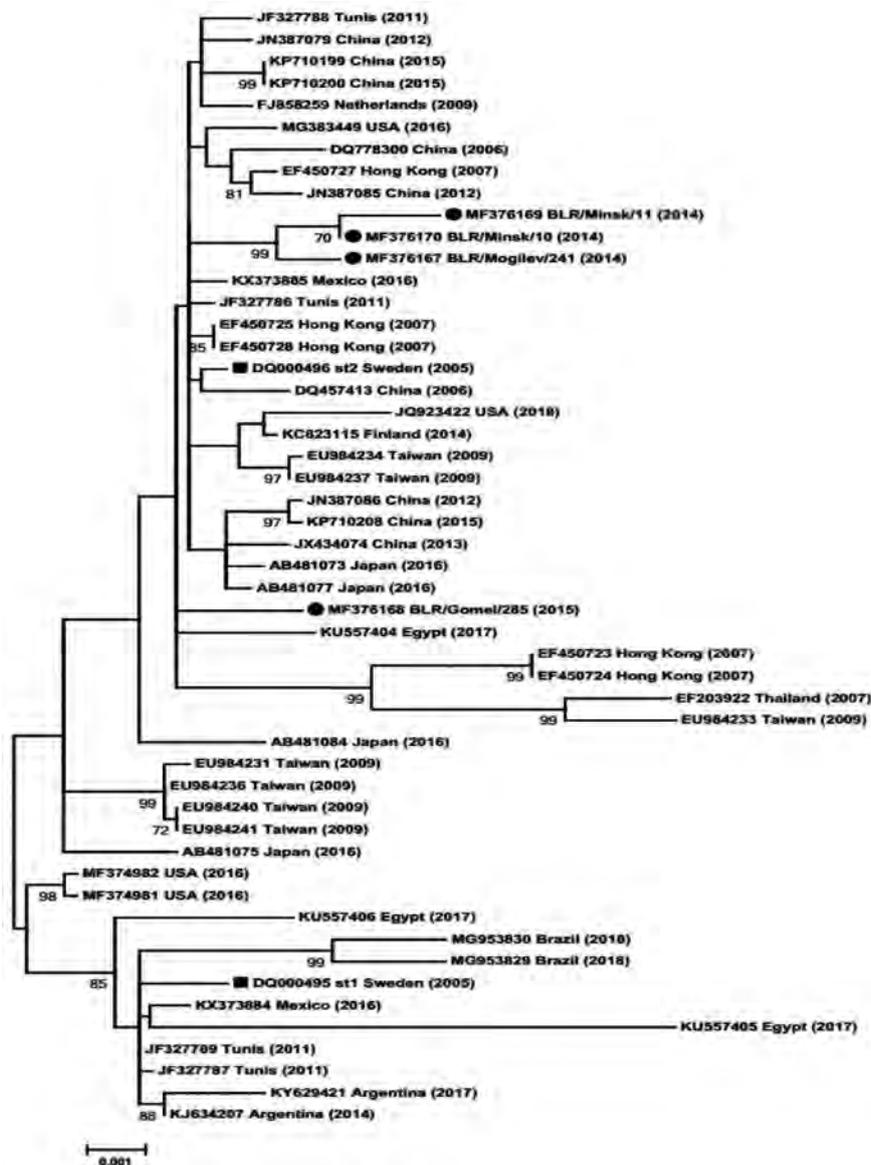


Рис. 10. Филограмма полного генома бокапарвовирусов (● – белорусские вирусы, ■ – референс-вирусы)

Неструктурный белок NS1 является многофункциональным белком, который проявляет эндонуклеазную и геликазную активность, необходимую для инициации и направления репликации вирусной ДНК, играет роль в вирусной упаковке и трансактивации нескольких промоторов. Анализ первичной структуры белка NS1 белорусских бокапарвовирусов показал следующие аминокислотные замены: HBoV1BLR/Minsk/10/14 (P157S, N184T, F208L, C420G, Q438P, W465G, D598E), HBoV1BLR/Minsk/11/14 (P157S, C420G, Q438P, W465G, D598E), HBoV1BLR/Mogilev/241/14 (P157S, N184T, F208L), HBoV1BLR/Gomel/285/15 (P157S). Анализ локализации аминокислотных замен у изучаемых возбудителей показал, что 6 из 7 аминокислотных замен в белке NS1 располагались в области сайт-специфических доменов, отвечающих за эндонуклеазную и геликазную активность, и располагались в следующих позициях: P157S, N184T, F208L, C420G, Q438P, W465G. Замена аспарагиновой кислоты на глютаминовую кислоту в положении 598 белка NS1 вирусов HBoV1 BLR/Minsk/11/14 и HBoV1 BLR/Minsk/10/14 была локализована в С-терминальной части белка NS1, которая является трансактиваторным доменом и отвечает за функционирование неструктурного белка NP1 [13].

Наличие неструктурного протеина NP1 отличает представителей рода *Vocarpovovirus* от других представителей подсемейства *Parvovirinae*. Неструктурный белок NP1 играет важную роль в экспрессии мРНК, кодирующей структурные белки VP1/VP2/VP3. Анализ первичной структуры белка NP1 белорусских бокапарвовирусов показал наличие следующих аминокислотных замен: HBoV1 BLR/Minsk/10/14 (V152T), HBoV1 BLR/Mogilev/241/14 – (E79K, V152T), HBoV1 BLR/Gomel/285/15- (T136A), HBoV1 BLR/Minsk/11/14 – (V152T).

Структурный протеин VP1 представителей рода *Vocarpovovirus* играет важную роль в репликации вируса в ядре клетки и участвует в эндосомальном выходе новых вирионов. Структурный белок VP2 имеет высококонсервативные элементы вторичной структуры, которые используются для типирования между родами парвовирусов, а также переменные поверхностные петли, которые отвечают за специфический тропизм к клеткам хозяина и формирование антигенных свойств, белок VP3 участвует в сборке капсида вируса. Выявленные в ходе филогенетического анализа замены в нуклеотидных последовательностях структурных белков VP1/VP2/VP3 привели к следующим аминокислотным заменам: HBoV1BLR/Minsk/10/14 – (K189R, Y244H), HBoV1BLR/Minsk/11/14 – (Y244H, Q416E, R439K), HBoV1BLR/Mogilev/241/14 – (K189R, Y244H,

I643R,) HBoV1BLR/Gomel/285/15 – (P295S, K591E, C628S, T629S, R630G).

Заключение

Проведенное исследование показало, что HBoV1 играет важную роль в этиологии ОРВИ у детей, особенно в раннем детском возрасте от 2 до 4 лет. За данный период наблюдений показана активная циркуляция бокапарвовируса в осенний период и в виде спорадических случаев в весеннее, зимнее и летнее время на всей территории республики. Заболевание, ассоциированное с HBoV1, может иметь разнообразные клинические проявления с преимущественным поражением нижних дыхательных путей и протекать как в легкой, так и в тяжелой форме. При генерализации процесса и появлении вирусемии бокапарвовирусная инфекция имеет тяжелое течение и для лечения требуется госпитализация. Выявление ДНК HBoV1 в лимфоэпителиальной ткани аденоидов показывает возможность персистенции вируса в организме длительное время после перенесенного заболевания. Выявленные нами замены в геноме HBoV1 были локализованы в функционально значимых участках генома. Возможно, данные аминокислотные замены могут влиять на вирулентность вируса, а также на спектр рецепторных взаимодействий и тропизм вируса, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *P Natl Acad Sci* 2005 Jun; 102:12891 – 6.
2. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, De Donno A, Bagordo F, Zizza A. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol* 2016 Oct; 22(39):8684-8697.
3. Kapoor A, Mehta N, Esper F, et al. Identification and characterization of a new bocavirus species in gorillas. *PLoS ONE* 2010 July; 5(7): E11948.
4. Cheung AK, Wu G, Wang D, Bayles DO, Lager KM, Vincent AL. Identification and molecular cloning of a novel porcine parvovirus. *Arch Virol.* 2010 March; 155(5):801 – 806.
5. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog* 2009 Apr; 5(4):1-11.
6. Qiu J, Söderlund – Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol* 2016 Nov; 30:43 – 113.
7. Kapoor A, Hornig M, Asokan A et al. Bocavirus episome in infected human tissue contains non – identical termini. *PLoS ONE* 2011 Jun; 6: e21362.
8. Windisch W, Pieper M, et al. Latent infection of human Bocavirus accompanied by flare of chronic cough, fatigue and episodes of viral replication in an immunocompetent adult patient. *JMM* 2016 Aug; 3(4): e005052.
9. Шмелева, Н.П. Этиология ОРИ у детей на современном этапе / Н.П. Шмелева, Н.В. Сивец, Е.Н. Сергеев // *Мед. журн.* – 2011. – № 4. – С. 129–131.
10. Сивец, Н.В. Ассоциация респираторной патологии с бокавирусом человека / Н.В. Сивец, Н.П. Шмелева, Н.В.

Грибкова // Современные проблемы инфекционной патологии человека // Сб науч. тр. Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии / редкол. Г.М. Игнатъев (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2011. — С. 34–37.

11. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1954 Jan 84: 570–573.

12. Szalaty H, Dubowska-Inglot A. Isolation and typing of adenoviruses from adenoids. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1959. 7: 615–623.

References

1. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. P Natl Acad Sci 2005 Jun; 102:12891–6.

2. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, De Donno A, Bagordo F, Zizza A. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. World J Gastroenterol 2016 Oct; 22(39):8684-8697.

3. Kapoor A, Mehta N, Esper F, et al. Identification and characterization of a new bocavirus species in gorillas. PLoS ONE 2010 July; 5(7): E11948.

4. Cheung AK, Wu G, Wang D, Bayles DO, Lager KM, Vincent AL. Identification and molecular cloning of a novel porcine parvovirus. Arch Virol. 2010 March; 155(5):801–806.

5. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. PLoS Pathog 2009 Apr; 5(4):1-11.

6. Qiu J, Söderlund – Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. Clin Microbiol 2016 Nov; 30:43–113.

7. Kapoor A, Hornig M, Asokan A et al. Bocavirus episome in infected human tissue contains non – identical termini. PLoS ONE 2011 Jun; 6: e21362.

8. Windisch W, Pieper M, et al. Latent infection of human Bocavirus accompanied by flare of chronic cough, fatigue and episodes of viral replication in an immunocompetent adult patient. JMM 2016 Aug; 3(4): e005052.

9. Shmeleva N.P. Medicinskij zhurna. 2011. 4: 129 – 131 (in Russian).

10. Sivec N.V. Asociacija respiratornoj patologii s bokavirusom cheloveka / Sivec N.V., Shmeleva N.P., Gribkova N.V. [Association children’s respiratory pathology with human bocavirus] in Sbornik nauchnyh trudov Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka [Modern problems of human infectious pathology]. Minsk; 2011. P 34-37. (in Russian).

11. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1954 Jan 84: 570–573.

12. Szalaty H, Dubowska-Inglot A. Isolation and typing of adenoviruses from adenoids. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1959. 7: 615–623.

Авторский коллектив:

Сивец Наталья Валерьевна — научный сотрудник лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии; e-mail: sivets_n@mail.ru

Шмелева Наталья Петровна — заведующая лабораторией гриппа и гриппоподобных заболеваний Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии; e-mail: shmelevanataliya@mail.ru

Лапо Татьяна Петровна — младший научный сотрудник лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии; e-mail: tatyanalapo@gmail.com

УСТОЙЧИВЫЙ К МЕТИЦИЛЛИНУ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ЗООНОЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – НОВАЯ УГРОЗА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

А.Н. Ваганова¹, С.В. Борисенко¹, А.М. Сокурова², В.Н. Вербов¹

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

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

Livestock-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a New Impedance for Public Health

A.N. Vaganova¹, S.V. Borisenko¹, A.M. Sokurova², V.N. Verbov¹

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

MRSA представляет собой неоднородную группу в рамках вида *Staphylococcus aureus*. В составе данной группы выделяют, в зависимости от объекта паразитирования, три подгруппы: внутрибольничные варианты MRSA (hospital-associated MRSA, HA-MRSA), внебольничные MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA), MRSA, ассоциированные с сельскохозяйственными животными (livestock-associated MRSA, LA-MRSA), распространённые среди сельскохозяйственных животных. LA-MRSA широко распространены во многих странах. Существенной проблемой является распространение носительства LA-MRSA среди лиц, контактирующих с сельскохозяйственными животными. Взаимодействие популяций CA-MRSA и LA-MRSA приводит к получению LA-MRSA генов, ассоциированных с патогенностью для человека. В результате этого процесса возникают варианты LA-MRSA, способные распространяться среди людей. Эти стафилококки обладают способностью вызывать заболевания человека, в том числе внутрибольничные инфекции. Интенсификация животноводства, обуславливающая массовое и бесконтрольное применение антибиотиков, привела к формированию и повсеместному распространению LA-MRSA, характеризующегося, в отличие от CA-MRSA, множественной лекарственной резистентностью. Это обстоятельство делает практически невозможным элиминацию LA-MRSA из среды обитания человека и животных. Данное положение даёт основание признать, что одним из основных способов контроля за распространением LA-MRSA и вызываемых им заболеваний является мониторинг экологической, эпизоотической и эпидемиологической ситуаций среди поголовья сельскохозяйственных животных и населения.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, MRSA, сельскохозяйственные животные, устойчивость к антибиотикам, общественное здоровье, окружающая среда.

Abstract

MRSA is the polyphyletic group into *Staphylococcus aureus* species. In accordance to the hostal preference, this group is divided to three subgroups, i.e hospital-associated MRSA, HA-MRSA, which includes nosocomial staphylococci variants, community-associated MRSA, CA-MRSA, that is related to human environment and livestock-associated MRSA, LA-MRSA, that has zoonotic origin and commonly is associated with livestock. LA-MRSA is widespread in most countries. The serious problem is the spread of LA-MRSA carriage in humans that work in closely contact with livestock. Interaction between populations of CA-MRSA and LA-MRSA leads to acquisition of human pathogenicity-associated genes in zoonotic MRSA. The variants of LA-MRSA, that can spread between human arises as the result of this process. These staphylococci may be the cause of human diseases, including hospital-acquired infections. Intensification of animal husbandry determined massive and uncontrollable antibiotic usage and resulted to development and ubiquitous spread of LA-MRSA, that is, in contrast to CA-MRSA, is characterized by multiple drug resistance. This circumstance make practically impossible to eliminate LA-MRSA in human and livestock environment. In such considerations, monitoring of ecologic, epizootic and epidemiologic situation in human and livestock becomes one of the main ways to control the spread of MRSA and diseases, associated with it.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, livestock, antibiotic resistance, public health, environment.

Введение

Staphylococcus aureus — условно-патогенный микроорганизм, широко распространённый среди животных и людей. Высокая генетическая изменчивость бактерий данного вида, их способность к приобретению генов, ассоциированных с патогенностью и устойчивостью к противомикробным соединениям, привела к тому, что в настоящее время группа метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) рассматривается ВОЗ как патогены, представляющие высокую угрозу для здоровья населения.

MRSA устойчивы к большинству применяемых в здравоохранении антибиотиков — пенициллинам, оксацилину, эритромицину, клиндамицину и тетрациклину, реже встречается устойчивость к сульфаметоксазолу, триметоприму и гентамицину. Часть штаммов MRSA сохраняет чувствительность к цефтобипролу, цефтриаксону, ванкомицину, левофлоксацину и моксифлоксацину [1]. Эту группу стафилококков отличает наличие стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec SCCmec*). Данная группа мобильных генетических элементов характеризуется присутствием генов, обеспечивающих устойчивость MRSA к антибиотикам и тяжёлым металлам [2]. Устойчивость MRSA к антибиотикам β -лактаманного ряда, в частности к метициллину, определяется продуктом гена *mecA*, относящимся к пенициллин-связывающим белкам. Белки данной группы участвуют в синтезе клеточной стенки бактерий и являются мишенями воздействия антибиотиков бета-лактаманного ряда. В то же время продукт гена *mecA* устойчив к ингибирующему воздействию соединений, содержащих бета-лактамы кольца. В присутствии бета-лактаманов антибиотиков данный белок компенсирует функцию восприимчивых к их воздействию пенициллин-связывающих белков, обеспечивая поддержание жизнедеятельности стафилококков [3].

Ещё один ген пенициллин-связывающего белка, аналогичного по свойствам *mecA*, *mecC*, также может входить в состав генетических кассет SCCmec. Он характерен для некоторых изолятов золотистого стафилококка, выделенных у сельскохозяйственных животных. Особую опасность штаммы, содержащие *mecC* вместо *mecA*, представляют потому, что при использовании ПЦР для дифференциации MRSA от чувствительных к метициллину стафилококков эти штаммы не идентифицируются как MRSA. Подобные ложноотрицательные результаты диагностических исследований связаны с тем, что при использовании указанного метода идентификации MRSA проводится выявление гена *mecA*, значительно отличающегося от *mecC* по своей структуре. Данные различия стано-

вятся причиной ложноотрицательного результата исследования, что приводит к выбору ошибочной тактики лечения пациента [4].

MRSA представляют собой неоднородную группу, в которой принято выделять три подгруппы — внутрибольничные MRSA (*hospital-associated MRSA*, HA-MRSA), внебольничные MRSA (*community-associated MRSA*, CA-MRSA) и MRSA, ассоциированные с сельскохозяйственными животными (*livestock-associated MRSA*, LA-MRSA) [5].

LA-MRSA, как правило, колонизируют организм животных, не вызывая заболеваний, сопровождающихся выраженной симптоматикой, однако они могут приводить к развитию раневых инфекций у лошадей, маститов у коров, абортос и системных заболеваний у свиней [6]. Наиболее часто LA-MRSA выявляется на слизистой оболочке крыльев носа сельскохозяйственных животных, а также у контактирующих с ними людей. Впервые LA-MRSA, ассоциированные с заболеванием человека, были выделены из клинического материала от 2 больных в 2005 г. во Франции и Нидерландах. При этом больные не имели между собой контактов [7]. В последующие годы частота выделения стафилококков данной группы в странах Европы значительно выросла, при этом в Бельгии, Дании, Нидерландах, Испании и Словении доля случаев выявления LA-MRSA от общего числа случаев выделения MRSA от человека превышала 10% [8]. Изоляты MRSA, генетические особенности которых указывают на их зоонозное происхождение, также были выделены от пациентов и на территории России, случаи выделения были зарегистрированы в Санкт-Петербурге и Кургане [9].

Отмеченная в последние годы способность LA-MRSA передаваться не только от животных к человеку, но и между людьми, а также вызывать серьёзные, угрожающие жизни заболевания человека обуславливает необходимость изучения закономерностей его распространения, особенно в регионах с развитым животноводством. Поскольку до 86% работников животноводческих комплексов, находящихся в непосредственном и длительном контакте с сельскохозяйственными животными, могут быть носителями LA-MRSA, следует с особым вниманием относиться к риску распространения LA-MRSA с участием данного контингента, особенно в условиях лечебно-профилактических учреждений [10].

Цель исследования — освещение вопросов, связанных с происхождением LA-MRSA, их распространением, особенностями и отличиями LA-MRSA от стафилококков других групп и в первую очередь свойств MRSA данной группы, определяющих их опасность для человека. Высокая

распространённость LA-MRSA, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, отмечаемая в последние годы тенденция к адаптации этих стафилококков к колонизации организма человека, рост их распространённости среди населения и патогенетического потенциала определяют важность комплексного изучения патогенов данной группы.

Происхождение и разнообразие группы LA-MRSA

Наиболее распространённым и изученным в настоящее время вариантом LA-MRSA являются стафилококки клонального комплекса CC398. Клональные комплексы объединяют генетически близкие штаммы стафилококков, при их обозначении принято использовать аббревиатуру CC (от англ. «clonal complex») и номер, присвоенный данному клональному комплексу. Данный клональный комплекс объединяет как метициллин-резистентные стафилококки, так и стафилококки, чувствительные к метицилину, колонизирующие организм человека и сельскохозяйственных животных [8, 11]. Считается, что LA-MRSA CC398 возникли в результате переноса стафилококков, адаптированных к обитанию в организме человека в популяцию сельскохозяйственных животных, где они впоследствии приобрели устойчивость к антибиотикам бета-лактаминового ряда (MRSA-фенотип) путём получения генетических каскад SCCmec, содержащих ген *mecA* [10, 12]. Среди CA-MRSA, не ассоциированных с сельскохозяйственными животными, также встречаются представители клонального комплекса CC398. Они распространены повсеместно и способны вызывать инвазивные инфекции у людей. Эти стафилококки устойчивы к метицилину за счёт генов в составе генетических каскад SCCmec, независимо от линий клонального комплекса CC398, ассоциированных с сельскохозяйственными животными [13].

Приобретение генетических каскад SCCmec клональным комплексом LA-MRSA CC398 происходило неоднократно, поэтому в геномах изолятов LA-MRSA CC398 могут быть представлены каскады SCCmec двух классов, SCCmec IV или SCCmec V [10, 12]. Эти каскады также характерны для CA-MRSA, однако CA-MRSA, в отличие от LA-MRSA, обладают рядом генетических особенностей, связанных с адаптацией к колонизации органов и тканей человека, а также чувствительностью к большинству антибиотиков. В то же время MRSA, ассоциированные с внутрибольничными инфекциями, характеризуются присутствием каскад SCCmec I, II, или III типа [5].

В странах Европы, помимо LA-MRSA CC398, присутствуют LA-MRSA, относящиеся к клональным комплексам CC1 и CC130. У выделенных в

Италии LA-MRSA CC1 были выявлены генетические каскады SCCmec IV, содержавшие ген *mecA*, в то время как LA-MRSA CC130 содержали генетические каскады SCCmec XI, включавшие ген *mecC* [14]. Также на территории Италии, где популяция LA-MRSA характеризуется высоким разнообразием, был выявлен LA-MRSA клонального комплекса CC97, ассоциированные с крупным рогатым скотом. Считается, что данная группа первично была ассоциирована с животными, и лишь впоследствии часть её адаптировалась к обитанию в организме человека [15].

Стафилококки группы LA-MRSA CC398 широко распространены в Европе, где они являются преобладающими среди LA-MRSA, они также выявляются в странах Азии, в Северной Америке и Австралии [5]. Однако в Азии широко представлены LA-MRSA, относящиеся к иным клональным комплексам, среди которых наиболее распространён CC9 [12]. Стафилококки данной группы, как и LA-MRSA CC398, патогенны для человека. Первый идентифицированный случай инфекции LA-MRSA CC9 у человека был зарегистрирован в 2012 г. LA-MRSA CC9 были выделены из раны, полученной при разделке мяса. Раневая инфекция привела к развитию у пациента кожного абсцесса и остеомиелита [16]. Представители группы LA-MRSA CC9 содержат в геноме генетические каскады SCCmec различных групп. LA-MRSA CC9, содержащие генетические каскады SCCmecIVb или SCCmecV выявляются в Китае, изоляты с SCCmecV также циркулируют на территории Малайзии. В Таиланде были выявлены LA-CC9 MRSA, содержащие SCCmecIX, а на Тайване – SCCmecXIc [16]. Носительство LA-CC9 MRSA широко распространено как среди сельскохозяйственных животных, в первую очередь свиней, так и среди контактирующих с ними людей. Перенос стафилококков данной группы происходит между животными и человеком в обоих направлениях [17].

Наряду с LA-MRSA CC9, в странах Азии выявлены LA-MRSA, относящиеся к клональным комплексам CC398, CC45, CC8, CC97, CC188 и CC1 [18]. LA-MRSA, относящийся к клональному комплексу CC72, широко распространён в Корее [12]. При этом LA-MRSA данного клонального комплекса, как и клонального комплекса CC9, практически не встречаются в европейской популяции LA-MRSA [8].

Популяции LA-MRSA, представленные на территории Америки и Австралии, характеризуются присущими им особенностями. На территории США среди поголовья свиней, а также у здоровых работников свиноводческих комплексов часто выявляются LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC5 [19]. Считается, что стафилококки данной группы были занесены в популяцию

сельскохозяйственных животных от человека [4]. В Австралии распространёнными являются LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC93. Данный клональный комплекс также был первично адаптирован к колонизации организма человека. После адаптации отдельных его представителей к обитанию в организме сельскохозяйственных животных сформировалась генетически неоднородная группа LA-MRSA, в состав которой входят штаммы, содержащие генетические каскады SCCmec IV и (реже) SCCmec V. Селекция мультирезистентных вариантов LA-MRSA CC93 произошла в Австралии, в условиях животноводческих предприятий, при этом источником генов, продуктами которых являются белки, связанные с резистентностью, могли быть штаммы LA-MRSA CC389 [5].

Таким образом, LA-MRSA представляет собой гетерогенную группу, объединяющую стафилококки, различные по своему происхождению и генетическим особенностям. Структура популяции LA-MRSA в различных географических регионах имеет свои специфические особенности. В северной Европе она достаточно однородна и представлена, в основном, LA-MRSA CC398, в то же время в Италии, Китае и Австралии популяция LA-MRSA имеет сложную и неоднородную структуру. Несмотря на различия в структуре популяций LA-MRSA, заболевания человека, ассоциированные с данной группой стафилококков, выявляются повсеместно.

Распространённость носительства LA-MRSA у людей и факторы риска колонизации респираторного тракта человека стафилококками данной группы

Как правило, колонизация LA-MRSA организма здорового человека протекает в виде носительства. Период носительства при этом может быть достаточно длительным и составляет порядка 4–14 месяцев [20].

Распространённость носительства LA-MRSA среди населения зависит от уровня развития животноводства в регионе. В целом, среди населения распространённость носительства стафилококков данной группы невысока и составляет, согласно данным, полученным в Германии, 0,08–0,2% населения [10]. Однако если рассматривать группы населения, часто и длительно контактирующие с сельскохозяйственными животными, показатели распространённости носительства LA-MRSA среди данного контингента будут значительно выше.

В странах Западной Европы с развитым свиноводством, таких как Германия, Дания и Нидерланды, LA-MRSA часто выявляются в образцах с поверхности слизистой оболочки носовой полости, отобранных у работников животноводчес-

ких предприятий. LA-MRSA, принадлежащие к клональному комплексу CC398, были выявлены у 66–85% добровольцев, работавших на свиноводческих предприятиях в Германии [21, 22], и 59% добровольцев, работавших на свиноводческих предприятиях в Дании [20]. В то же время на предприятиях, занимавшихся разведением крупного рогатого скота, распространённость колонизации слизистой оболочки носовой полости LA-MRSA у здоровых работников составляла лишь 7% [20].

В Азии, где структура популяции LA-MRSA значительно отличается от европейской, также было отмечено широкое распространение носительства данных стафилококков среди работников животноводческих предприятий. Частота выявления MRSA у работников животноводческих предприятий в Китае составляет в среднем 14,2%, однако на отдельных предприятиях этот показатель может достигать уровня 85,8% [23]. При этом выявлялся как LA-MRSA CC389, так и LA-MRSA, относящийся к клональному комплексу CC9 [24]. На острове Шри-Ланка распространённость носительства LA-MRSA среди работников животноводческих предприятий составляет 15,9%. Как и в Европе, носительство чаще отмечается у работников свиноводческих предприятий, среди которых носителями являются 25,8% обследованных добровольцев, в то время как среди работников птицефабрик и хозяйств, занимающихся разведением крупного рогатого скота, этот показатель составляет 12,5% и 9,6% соответственно [25].

Носительство LA-MRSA также является распространённым явлением среди работников животноводческих предприятий Австралии, где LA-MRSA был выделен у 53–64% работников свиноферм [5].

Следует отметить, что фактором риска заражения LA-MRSA являются продолжительные и регулярные контакты с сельскохозяйственными животными. Распространённость носительства среди ветеринарных врачей составляет порядка 30%, что значительно ниже, чем у работников предприятий, находящихся в постоянном контакте с животными и не использующих средств индивидуальной защиты [20, 21]. При этом у работников мясоперерабатывающих предприятий LA-MRSA не выявляется [26]. Распространённость носительства среди работников животноводческих предприятий напрямую связана с частотой колонизации респираторного тракта животных стафилококками данной группы [27].

Основным источником заражения человека LA-MRSA CC398 являются животные. Однако порядка 17–30% случаев заражения связаны с передачей стафилококков от человека к человеку. Этот путь реализуется преимущественно при близких контактах между людьми, в первую очередь меж-

ду членами семьи при совместном проживании. Результатом является распространение LA-MRSA среди людей, напрямую не связанных с животноводством, и занос стафилококков данной группы в города [28, 29]. Особенную опасность представляет распространение LA-MRSA в лечебно-профилактических учреждениях между пациентами, что ведёт к вспышкам нозокомиальных инфекций. Подобные случаи описаны в литературе, и риск повторения вспышек таких инфекций растёт в связи с адаптацией LA-MRSA к организму человека [30].

Распространение через объекты окружающей среды, по-видимому, не является значимым для распространения LA-MRSA [29]. Тем не менее, в радиусе 300 м вокруг свиноводческих комплексов отмечается контаминация почвы жизнеспособными LA-MRSA [10]. Также присутствие жизнеспособных LA-MRSA отмечено в сточных водах свиноводческих комплексов [31]. Распространению стафилококков вокруг животноводческого предприятия способствует использование систем вентиляции туннельного типа, что более характерно для территорий с жарким климатом [7].

Ещё одним возможным путём распространения LA-MRSA является контаминация пищевых продуктов животного происхождения. Было установлено, что жизнеспособные LA-MRSA CC398 могут присутствовать в мясных продуктах, в том числе в мясе птицы [10], а также в молочных продуктах [10, 27].

В последние годы в странах Западной Европы отмечается рост числа случаев выявления LA-MRSA среди людей, не контактирующих с сельскохозяйственными животными. В регионах с большим числом и высокой плотностью животноводческих предприятий доля LA-MRSA среди MRSA, выделенных от людей, может достигать 30% [10]. В их число входят не только изоляты от здоровых носителей, но и изоляты, полученные от больных с раневыми инфекциями (порядка 15%), а также из крови, ликвора, экссудата и образцов из респираторного тракта [10, 32]. При этом только в 60% случаев MRSA CC398 выявляется у пациентов, непосредственно контактировавших с сельскохозяйственными животными, в то время как 40% пациентов, у которых был выявлен LA-MRSA, не имели в анамнезе контактов с сельскохозяйственными животными [7, 8]. В 2015 г. в Дании было проведено исследование, в результате которого установили, что большинство пациентов с бактериемией, вызванной LA-MRSA CC398, не имели контактов с сельскохозяйственными животными. Однако в том же исследовании было отмечено, что фактором риска развития данных инфекционных заболеваний было проживание в сельской местности с развитым животноводством [33].

Помимо LA-MRSA, относящегося к клональному комплексу CC389, носительство которых у

животных протекает бессимптомно, у пациентов также может выявляться LA-MRSA клонального комплекса CC97, которые в некоторых странах, в частности в Италии, являются основной причиной маститов у крупного рогатого скота [34]. Также описаны единичные случаи выявления LA-MRSA клональных комплексов CC5, CC9 и CC30 [32].

Особую угрозу представляет распространение LA-MRSA среди групп населения, характеризующихся высокой восприимчивостью к инфекционным заболеваниям. При обследовании больных муковисцидозом, проведённом в Бельгии, было установлено, что порядка 1% из них являются носителями стафилококков данной группы [35]. Следует отметить, что LA-MRSA и в первую очередь представители клонального комплекса CC398 обладают выраженной патогенностью для человека [10], хотя и отличаются, в целом, по вирулентному потенциалу от CA- и HA-MRSA [36].

Проблема множественной лекарственной устойчивости LA-MRSA

Отличительной чертой LA-MRSA является широкая распространённость форм, обладающих множественной устойчивостью к противомикробным препаратам. Это обусловлено широким применением антибиотикопрофилактики для контроля инфекций среди сельскохозяйственных животных. Например, среди MRSA, выделенных от свиней, чаще наблюдается устойчивость к тетрациклину, триметаприму, фосфомицину, чем среди HA-MRSA, выделенных в том же регионе [37].

В настоящее время устойчивость к тетрациклину используется в качестве фенотипического маркера, позволяющего дифференцировать LA-MRSA CC398 от стафилококков, относящихся к тому же клональному комплексу, но ассоциированных с человеком, поскольку подавляющее большинство устойчивых к тетрациклину изолятов в составе данного комплекса имеют зоонозное происхождение. Устойчивость к тетрациклину стафилококков группы LA-MRSA CC398 связана с наличием гена *tetK*, интегрированного в последовательность генетической кассеты SCCmec, определяющий фенотип MRSA. Продуктом гена *tetK* является мембранный белок, осуществляющий селективное выведение тетрациклина из клеток стафилококка. Практически все изоляты LA-MRSA CC398 также содержат ген *tetM*, правда, в отдельных случаях он представлен в нефункциональном состоянии [38]. Его продуктом является белок, связывающийся с 30S субъединицей рибосомы, предотвращая подавляющее действие тетрациклина на синтез белка [39]. Также распространённым среди LA-MRSA CC398 является ген *tetL*, кодирующий, как и *tetK*, транспортёр,

осуществляющий выведение тетрациклинов из клетки [5].

Стафилококки группы LA-MRSA CC398 устойчивы к макролидам, широко применяющимся в ветеринарной практике для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе к эритромицину и клиндамицину [12, 40]. Устойчивость определяется генами *ermC*, *ermA* и *ermB*, продуктами которых являются метилазы, осуществляющие модификацию 50S субъединиц рибосом [41]. Среди LA-MRSA CC398 описана устойчивость к фторхинолонам, присущая отдельным линиям в составе клонального комплекса и определяемая мутациями в составе гена *gyrA*, продукт которого является мишенью противомикробных соединений данной группы [42].

Изоляты LA-MRSA CC398 характеризуются наличием генов, продукты которых определяют устойчивость к антибиотикам групп аминогликозидов и линкозамидов, генов *aadD* и *aadE* и гена *lnuB* соответственно. Продукты этих генов осуществляют химическую модификацию антибиотиков, в результате которой они утрачивают противомикробную активность [42]. Также распространена устойчивость к стрептограмину [42]. Устойчивость к стрептограмину А у стафилококков может определяться ацетилтрансферазой *Vat*, ABC-транспортёрами *Vga* или *Lsa*, а также активностью метилтрансферазы *Cfr* [40].

Для изолятов стафилококка группы LA-MRSA CC398 характерна множественная резистентность, выражающаяся в сочетанной устойчивости к противомикробным препаратам 3 и более групп [7, 40], что затрудняет лечение ассоциированных с ним заболеваний. В то же время только единичные изоляты LA-MRSA CC398 зоонозного происхождения характеризуются устойчивостью к фузидиновой кислоте, рифампицину и линезолиду. Все изоляты LA-MRSA CC398 чувствительны к мупирамицину и антибиотикам гликопептидной природы [7].

Сходные профили устойчивости характерны для LA-MRSA, относящихся к другим клональным комплексам. Большинство изолятов LA-MRSA, выделенных в Китае, где в данной группе преобладает клональный комплекс CC9, были мультирезистентными [18]. Среди этих изолятов были распространены устойчивые к клиндамицину, тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, триметоприму-сульфаметоксазолу, гентамицину [24], в то же время все они были чувствительны к рифампицину, линезолиду и ванкомицину [40].

В Италии, где популяция LA-MRSA характеризуется высоким разнообразием и включает штаммы различных клональных комплексов, группа MRSA зоонозного происхождения также характеризуется высокой распространённостью мно-

жественной устойчивости к противомикробным препаратам [43]. У большинства выделенных на территории этой страны изолятов LA-MRSA, относящихся как к клональному комплексу CC398, распространённому в странах Западной Европы, так и к представленным в Италии клональным комплексам CC97 и CC1, присутствовали гены, ассоциированные с устойчивостью к тетрациклам, макролидам и аминогликозидам, а также гены, продукты которых являются транспортерами, селективно выводящими из клеток флорфеникол. Все изоляты стафилококков данной группы, выделенные в Италии, были чувствительны к ванкомицину [44].

Несмотря на большую распространённость мультирезистентного фенотипа LA-MRSA, ряд генетических детерминант антибиотикоустойчивости более характерен для MRSA, выделяющихся при инфекциях человека, в том числе ген *fosB*, ассоциированный с устойчивостью к фосфомицину, гены *vanA/vanB*, определяющие устойчивость к гликопептидам [37].

Устойчивость LA-MRSA к большинству антибиотиков, применяемых в ветеринарии, способствует их селекции в условиях крупных животноводческих предприятий, где практикуется массовое применение антибиотиков. В то же время на небольших фермах и в частных хозяйствах, где антибиотики применяются ограниченно, стафилококки данной группы выявляются значительно реже [10].

Отличительные черты LA-MRSA, связанные с адаптацией к обитанию в организме животных

LA-MRSA характеризуются рядом особенностей, отличающих их от других групп MRSA и отражающих их адаптацию к условиям среды организма сельскохозяйственных животных. Способность к синтезу лейкоцидина Пантона – Валентайна, β-гемолизина, энтеротоксинов и токсина синдрома токсического шока более характерны для внутрибольничных штаммов MRSA, чем для LA-MRSA [10, 11, 37]. Также CA-MRSA и HA-MRSA характеризуются присутствием в геноме фаговой последовательности ΦSa3, отсутствующей у большинства штаммов LA-CC398. В состав последовательности данного фага входит кластер IEC (кластер уклонения от иммунитета), содержащий гены, продуктами которых являются стафилокиназа, стафилококковый ингибитор комплемента, белок, ингибирующий хемотаксис [45]. LA-MRSA CC398 также характеризуется наличием мутаций в генах, продукты которых участвуют в адгезии к клеткам хозяина. Эти мутации приводят к утрате функции гена или ослаблению эффективности взаимодействия белка с его рецепторами.

Среди изолятов LA-MRSA часто выявляются мобильные генетические элементы фаговой природы, содержащие гены, связанные с адаптацией к среде организма животных. В их состав могут входить гены, продуктами которых являются ингибиторы комплемента, характерные для патогенов животных, белки, связывающие фактор фон Виллебранда и другие белки, определяющие сохранение жизнеспособности бактерий в организме парнокопытных [40]. Ассоциированные с птицами LA-MRSA CC398 содержат фаговые последовательности, характерные для других стафилококков птиц [46].

Описанные генетические отличия LA-MRSA происхождения от внутригоспитальных и CA-MRSA имеют выраженное фенотипическое проявление. Способность LA-MRSA к адгезии к эпителиальным и эндотелиальным клеткам человека снижена по сравнению с CA-MRSA и HA-MRSA. LA-MRSA CC398 также характеризуется менее выраженной адгезией *in vitro* как к фибронектину человека, так и к фибронектину крупного рогатого скота, по сравнению с MRSA, циркулирующими в популяции человека. С другой стороны, некоторые изоляты LA-MRSA CC398 отличаются повышенной способностью к инвазии в клетки нормального эпителия почки эмбриона человека линии HEK293, превышающей тот же показатель CA-MRSA и HA-MRSA. Они также показали более выраженное повреждающее воздействие на клетки линии A549 (клетки альвеолярной карциномы), чем MRSA других групп [36].

Адаптация LA-MRSA к колонизации организма животных, в первую очередь парнокопытных, привела к отсутствию или вторичной утрате генов, продукты которых являются факторами вирулентности при развитии инфекционного процесса в организме человека. Тем не менее, гены токсина синдрома токсического шока, лейкоцидина Пантона – Валентайна и других лейкоцидинов, гемолизинов, эксфолиативных токсинов, суперантигенов и прочих белков, ассоциированных с патогенностью золотистого стафилококка для человека, могут в отдельных случаях выявляться в геномах LA-MRSA [27, 37, 47]. Подобные генетические последовательности выявляются как у LA-MRSA CC389, так и у менее распространённых LA-MRSA. Гены комплекса IEC и токсина Пантона – Валентайна были выявлены в геноме изолятов LA-MRSA CC30 и LA-MRSA CC30 [5]. Ряд генов, продукты которых определяют вирулентность стафилококков при колонизации тканей человека, были найдены у LA-MRSA, относящегося к клональному комплексу CC130. Ещё одной особенностью LA-MRSA CC130 является отсутствие гена *mecA*. Присущий им фенотип MRSA обеспечивается за счёт пени-

циллин-связывающего белка, являющегося продуктом гена *mecC* [47].

Распространённость LA-MRSA, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, стала следствием бесконтрольного применения антибиотиков широкого спектра действия на животноводческих предприятиях. Это ограничивает возможности по элиминации LA-MRSA среди поголовья сельскохозяйственных животных. Также значительно сужается спектр препаратов, которые могут быть использованы для лечения заболеваний человека, вызываемых LA-MRSA у человека. Присутствие среди LA-MRSA вариантов, обладающих геном *mecC*, продукт которого отличается по родству к используемым для дифференциации MRSA в диагностических лабораториях антибиотикам от продукта более распространённого гена *mecA*, также является существенной проблемой. Как при фенотипическом, так и при генотипическом определении таких MRSA возможны ошибочное отнесение их к чувствительным к метициллину стафилококкам и, как следствие, отсрочка назначения пациенту адекватной терапии.

Адаптация LA-MRSA к колонизации организма человека и инвазии в его ткани

Несмотря на то, что LA-MRSA претерпели адаптацию к колонизации организма сельскохозяйственных животных, в настоящее время в ряде стран была отмечена тенденция к росту вирулентности стафилококков данной группы для человека. При этом отдельные линии LA-MRSA становятся более адаптированными к распространению среди людей и приобретают способность к передаче от человека к человеку в бытовых условиях, без участия животных [8].

LA-MRSA-CC398 могут вызывать респираторные инфекции и инфекции мягких тканей, а также эндокардиты, остеомиелиты, пиомиозиты, целлюлиты у человека [48]. На генетическом уровне вторичная адаптация данного клонального комплекса к паразитизму в организме человека была охарактеризована в популяции LA-MRSA-CC398 в Новой Зеландии. На этой географически изолированной территории LA-MRSA-CC398 был впервые выделен от человека в 2011 г. Выделяемые в последствии в Новой Зеландии клинические изоляты LA-MRSA-CC398 часто содержали фаг ΦSa3, при этом его локализация в геноме была отлична от описанной у CA-MRSA клонального комплекса CC398. Последовательность ΦSa3 содержит в том числе кластер IEC, включающий гены, продукты которых задействованы в уходе от воздействия иммунной системы человека. Его встраивание в геном стафилококков LA-MRSA-CC398 отражает адаптацию данной группы к новой нише, а именно внутренней среде организма человека [49]. Отли-

чие локализации Φ Sa3 в геноме LA-MRSA-CC398 от локализации, характерной для других стафилококков, связано с мутацией сайта, в котором обычно происходит встраивание данного фага в ДНК бактерий [45].

Случай выделения LA-MRSA-CC398, содержащего кластер IEC, также был описан в США. Данный штамм был выделен при абсцессе поясничной мышцы у пациента, являвшегося владельцем птицефермы. Штамм характеризовался устойчивостью к тетрациклину, что характерно для LA-MRSA [48].

LA-MRSA-CC398 высоко восприимчивы к фаговой трансдукции [45], что повышает вероятность распространения фага Φ Sa3 в их популяциях. Получение генетических детерминант, ассоциированных с патогенностью для человека, было выявлено и в других группах LA-MRSA. Нарушение структуры систем рестрикции-модификации, отмеченное у LA-MRSA, распространённого в странах Азии, облегчает процесс встраивания в геном стафилококков данной группы чужеродной ДНК и может способствовать в дальнейшем росту их вирулентного потенциала при заражении организма человека [40].

Способность к синтезу лейкоцидина Пантона – Валентайна, формирующего поры в мембранах полиморфноядерных лимфоцитов человека, также отмечается у некоторых групп LA-MRSA, в том числе выделенных от свиней представителей клонального комплекса CC93, а также в изолятах от верблюдов.

В настоящее время на долю клинических изолятов LA-MRSA CC398, ассоциированных с заболеваниями, приходится только 7,8% от общего числа полученных от пациентов культур бактерий данной группы [50]. Чаще всего они выделяются при раневых инфекциях, а также при инфекциях кожи и мягких тканей. В то же время они реже выделяются из крови и с поверхности слизистых оболочек, чем другие группы MRSA [5, 8, 51]. Тем не менее, в Дании, где распространённость инфекций, вызванных LA-MRSA CC398, превышает 1,1 на 100 000 населения в год, в 2015 г. до 16% случаев бактериемии и 21% случаев инфекций кожи и мягких тканей, связанных с MRSA, были вызваны LA-MRSA CC398 [33]. LA-MRSA CC398 также могут вызывать целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию, фурункулёз, отит, септический артрит, эндокардит, баланит, вагинит [52]. Характерные для стран Азии LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC9, выделяются при раневых инфекциях, бурситах и остеомиелитах [16].

В отличие от CA-MRSA, LA-MRSA реже вызывают внутрибольничные вспышки из-за сниженной способности к распространению между людьми [53]. Тем не менее, их выявляют при нозокомиаль-

ных инфекциях, в том числе при осложнениях катетеризации магистральных вен [16, 52].

Распространённость LA-MRSA среди сельскохозяйственных животных и влияние антропогенных факторов на их распространение

Риск распространения LA-MRSA среди населения во многом связан с интенсивностью развития животноводческих хозяйств, а также с организацией их работы. MRSA широко распространены среди поголовья животноводческих предприятий. В первую очередь это касается свиноводческих предприятий, на которых доля носителей среди поголовья может превышать 50,3% (в странах Западной Европы). Жизнеспособные MRSA присутствуют как в организме животных, так и в образцах пыли, отобранных в местах их содержания [23, 37]. При этом было отмечено, что наибольшая инфицированность характерна для животных, направляемых на убой после откорма. Доля носителей среди них составляет 59,8%, в то время как среди поросят этот показатель составляет 49,0%, а среди маточного поголовья – всего 25,6% [37]. В Китае распространённость MRSA среди поголовья свиноводческих комплексов ниже, чем в Европе, и составляет порядка 11% [54]. Особенно неблагоприятная обстановка наблюдается на свиноводческих предприятиях Австралии, где в настоящее время инфицированность поголовья составляет не менее 74%, при этом выявляются LA-MRSA клональных комплексов, характерных как для Европы, так и для Северной Америки. Ситуация остаётся неблагоприятной, несмотря на многолетний запрет на ввоз свиней с других континентов [5].

На распространение LA-MRSA среди поголовья свиноводческих предприятий влияют такие факторы, как численность поголовья, закупка животных на сторонних предприятиях, возрастная структура поголовья, особенности устройства загонов для животных, а также особенности рациона и организации антибиотикопрофилактики. Носительство наиболее распространено в крупных свиноводческих комплексах. Это определяется как большей частотой контактов между животными, так и, косвенно, более частым применением массовой антибиотикопрофилактики, ростом численности персонала и частоты визитов посторонних людей [55].

Наличие собственного маточного поголовья на предприятии и связанный с ним отказ от массовой закупки животных существенно снижает риск распространения MRSA среди поголовья. Существующая в Дании организация свиноводческой отрасли, при которой маточное поголовье есть лишь на небольшом числе предприятий, составляющих животных на откормочные хозяйства

[42], возможно, стала фактором, способствующим распространению LA-MRSA в этой стране. Однако даже при длительном многолетнем отказе от закупки животных со сторонних предприятий циркуляция LA-MRSA поддерживается среди поголовья за счёт передачи между животными. Перенос может осуществляться с участием персонала и грызунов [44].

LA-MRSA также часто выявляются у крупного рогатого скота, при этом доля инфицированных животных может достигать 30–60% поголовья [27, 56]. Как и в случае свиноводческих предприятий, носительство LA-MRSA более распространено среди поголовья крупных предприятий [27]. Было также отмечено, что распространённость LA-MRSA на молочных предприятиях значительно возрастает при наличии свиноферм в радиусе 3 км от них [15]. Устойчивые к метициллину стафилококки были выявлены у верблюдов и овец, однако данные MRSA не родственны CC398 и другим широко распространённым группам LA-MRSA [57].

Сельскохозяйственные животные являются продуцентами сырья для изготовления кормов, используемых на зверофермах. Применение для этих целей сырья, контаминированного LA-MRSA, может привести к заражению пушных зверей. В Дании LA-MRSA был выявлен на 40% звероферм, а также в 19% исследованных образцов корма. У пушных зверей, в частности норки, колонизация стафилококками слизистой оболочки носовой полости и развитие носительства происходят лишь в отдельных случаях. Бактерии значительно чаще выявлялись на поверхности лап животных, чем в ротовой полости и носоглотке [58].

Таким образом, на распространение LA-MRSA влияют в первую очередь антропогенные факторы в условиях промышленного ведения животноводства [59].

Заключение

MRSA были впервые выделены от коровы в 1972 г. [28]. Временной интервал между первым случаем выделения LA-MRSA от человека в 2005 г. и моментом, когда в отдельных странах и регионах стафилококки данной группы стали занимать значительное место в структуре заболеваемости населения, составил порядка десяти лет. Таким образом, от того момента, когда не имевшие существенного значения случаи выявления LA-MRSA были единичными, до времени, когда распространение стафилококков данной группы стало представлять проблему для здоровья народонаселения различных регионов, в том числе высокотехнологичных стран, прошло всего 40 лет.

Одновременно за эти 40 лет происходило стремительное развитие фармацевтики и фармацевтической промышленности, приведшее к на-

сыщению рынка различными антимикробными препаратами. Индустриализация животноводства обусловила бесконтрольное и бессистемное применение огромных количеств антибиотиков, приведшее к возникновению новых «старых» инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентной условно-патогенной микрофлорой. Селекция LA-MRSA в этих условиях привела к преобладанию в данной группе штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Литература

1. Qin, Y. Antimicrobial Resistance and Molecular Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Child Patients of High-Risk Wards in Shenzhen, China / Y. Qin, F. Wen, Y. Zheng, R. Zhao, Q. Hu, R. Zhang // Jpn J Infect Dis. — 2017. — V. 70, N. 5. — P. 479–484.
2. Rolo, J. Evolutionary Origin of the Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) / J. Rolo, P. Worning, J.B. Nielsen, R. Bowden, O. Bouchami, P. Damborg, L. Guardabassi, V. Perreten, A. Tomasz, H. Westh, H. de Lencastre, M. Miragaia // Antimicrob Agents Chemother. — 2017. — V. 61, N. 6. — P. 2302–2316.
3. Wu, S. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri* / S. Wu, C. Piscitelli, H. de Lencastre, A. Tomasz // Microb Drug Resist. — 1996. — V. 2, N. 4. — P. 435–441.
4. Aires-de-Sousa, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview / M. Aires-de-Sousa // Clin Microbiol Infect. — 2017. — V. 23, N. 6. — P. 373–380.
5. Sahibzada, S. Transmission of highly virulent community-associated MRSA ST93 and livestock-associated MRSA ST398 between humans and pigs in Australia / S. Sahibzada, S. Abraham, G.W. Coombs, S. Pang, M. Hernández-Jover, D. Jordan, J. Heller // Sci Rep. — 2017. — V. 7, N. 1. — e. 5273.
6. Brandt, K.M. Evaluation of multiple-locus variable number of tandem repeats analysis for typing livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / K.M. Brandt, A. Mellmann, B. Ballhausen, C. Jenke, P.J. van der Wolf, E.M. Broens, K. Becker, R. Köck // PLoS One. — 2013. — V. 8, N. 1. — e54425.
7. Larsen, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of disease in people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011 / J. Larsen, A. Petersen, M. Sørum, M. Stegger, L. van Alphen, P. Valentiner-Branth, L.K. Knudsen, L.S. Larsen, B. Feingold, L.B. Price, P.S. Andersen, A.R. Larsen, R.L. Skov // Euro Surveill. — 2015. — V. 20, N. 37.
8. Kinross, P. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013 / P. Kinross, A. Petersen, R. Skov, E. Van Hauwermeiren, A. Pantosti, F. Laurent, A. Voss A6, J. Kluytmans, M.J. Struelens, O. Heuer, D.L. Monnet // Euro Surveill. — 2017. — V. 22, N. 44.
9. Gostev, V. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation / V. Gostev, A. Kruglov, O. Kalinogorskaya, O. Dmitrenko, O. Khokhlova, T. Yamamoto, Y. Lobzin, I. Ryabchenko, S. Sidorenko // Infect Genet Evol. — 2017 — V. 53. — P. 189–194.
10. Cuny, C. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany / C. Cuny, R. K ck, W. Witte // Int J Med Microbiol. — 2013. — V. 303, N. 6-7. — P. 331–337.
11. Larsen, J. Evidence for Human Adaptation and Food-borne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resis-

- tant *Staphylococcus aureus* / J. Larsen, M. Stegger, P. Andersen, A. Petersen, A.R. Larsen, H. Westh, Y. Agersø, A. Fetsch, B. Kraushaar, A. Käsbohrer, A.T. Feßler, S. Schwarz, C. Cuny, W. Witte, B. Butaye, O. Denis, M. Haenni, J.Y. Madec, E. Jouy, F. Laurent, A. Battisti, A. Franco, P. Alba, C. Mammina, A. Pantosti, M. Monaco, J.A. Wagenaar, E. de Boer, E. van Duijkeren, V. Heck M, L. Domínguez, C. Torres, M. Zarazaga, L.B. Price, R.L. Skov // *Clin Infect Dis.* — 2016. — V.63, N.10. — P.1349–1352.
12. Graveland, H. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans / H. Graveland, B. Duim, E. van Duijkeren, D. Heederik, J.A. Wagenaar // *Int J Med Microbiol.* — 2011. — V.301, N.8. — P.630–634.
13. Neto, A.E.D. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clonal complex 398 with no livestock association in Brazil / A.E.D. Neto, R.F.A. Pereira, R.E. Snyder, T.S. Machado, L.S.P. André, C.A.A. Cardoso, F. Aguiar-Alves // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* — 2017. — V.112, N.9. — P.647-649.
14. Giacinti, G. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecA* or *mecC* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in dairy sheep farms in central Italy / G. Giacinti, V. Carfora, A. Caprioli, D. Sagrafoli, N. Marri, G. Giangolini, R. Amoroso, M. Iurescia, F. Stravino, S. Dottarelli, F. Feltrin, A. Franco, S. Amatiste, A. Battisti // *J Dairy Sci.* — 2017. — V.100, N.10. — P.7857-7863.
15. Locatelli, C. Short communication: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bulk tank milk of dairy cows and effect of swine population density / C. Locatelli, P. Cremonesi, L. Bertocchi, M.G. Zanoni, A. Barberio, I. Drigo, G. Varisco, B. Castiglioni, V. Bronzo, P. Moroni // *J Dairy Sci.* — 2016. — V.99, N.3. — P.2151-2156.
16. Chen, C.J. Clinical and molecular features of MDR livestock-associated MRSA ST9 with staphylococcal cassette chromosome *mecXII* in humans / C.J. Chen, T.Y. Lauderdale, C.T. Lu, Y.Y. Chuang, C.C. Yang, T.S. Wu, C.Y. Lee, M.C. Lu, W.C. Ko, Y.C. Huang // *J Antimicrob Chemother.* — 2018. — V.73, N.1. — P.33–40.
17. Bi, Z. Identical genotypes of community-associated MRSA (ST59) and livestock-associated MRSA (ST9) in humans and pigs in rural China / Z. Bi, C. Sun C, S. Börjesson, B. Chen, X. Ji, B. Berglund, M. Wang, M. Nilsson, H. Yin, Q. Sun, A. Hulth, Y. Wang, C. Wu, Z. Bi, L.E. Nilsson // *Zoonoses Public Health.* — 2018. — V.65, N.3–P.367-371.
18. Yi, Y. Analysis of the Genetic Diversity in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Subclinical Mastitis Case in Xinjiang, China / Y. Yi, L. Su, B. Li, S. Li, B. Zhang, Y. Su // *Foodborne Pathog Dis.* — 2018. — V.15, N.9. — P.568-575.
19. Casey, J.A. Identifying livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States--reply / J.A. Casey, B.S. Schwartz // *JAMA Intern Med.* — 2014. — V.174, N.5. — P.825.
20. Bosch, T. Livestock-associated MRSA: innocent or serious health threat? / T. Bosch, L.M. Schouls // *Future Microbiol.* — 2015. — V.10, N.4. — P.445-447.
21. Schulze-Geisthövel, S.V. Survey on the risk awareness of german pig and cattle farmers in relation to dealing with MRSA and antibiotics / S.V. Schulze-Geisthövel, E.V. Tappe, R.M. Schmithausen, J. Lepkojic, K. Röttgen, B. Petersen B2. // *Infect Ecol Epidemiol.* — 2016. — N.6. — P.29817.
22. Fischer, J. Simultaneous occurrence of MRSA and ES-BL-producing *Enterobacteriaceae* on pig farms and in nasal and stool samples from farmers / J. Fischer, K. Hille, I. Ruddat, A. Mellmann, R. Köck, L. Kreienbrock // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.200. — P.107-113.
23. Liu, W. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review / W. Liu, Z. Liu, Z. Yao, Y. Fan, X. Ye, S. Chen S. // *Am J Infect Control.* — 2015. — V.43, N.5. — P.469–475.
24. Ye, X. Genotypic and Phenotypic Markers of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC9 in Humans / X. Ye, X. Wang, Y. Fan, Y. Peng, L. Li, S. Li, J. Huang, Z. Yao, S. Chen // *Appl Environ Microbiol.* — 2016. — V.82, N.13. — P.3892-3899.
25. Jayaweera, J.A.A.S. Antibiotic resistance patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from livestock and associated farmers in Anuradhapura, Sri Lanka / J.A.A.S. Jayaweera, W.W. Kumbukgolla // *Germs.* — 2017. — V.7, N.3. — P.132–139.
26. Leibler, J.H. *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage among Beefpacking Workers in a Midwestern United States Slaughterhouse / J.H. Leibler, J.A. Jordan, K. Brownstein, L. Lander, L.B. Price, M.J. Perry // *PLoS One.* — 2016. — V.11, N.2. — e0148789.
27. Antoci, E. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among subjects working on bovine dairy farms / E. Antoci, M.R. Pinzone, G. Nunnari, S. Stefani, B. Cacopardo // *Infez Med.* — 2013. — V.21, N.2. — P.125-129.
28. Bal, A.M. Genomic insights into the emergence and spread of international clones of healthcare-, community- and livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Blurring of the traditional definitions / A.M. Bal, G.W. Coombs, M.T.G. Holden, J.A. Lindsay, G.R. Nimmo, P. Tattevin, R.L. Skov // *J Glob Antimicrob Resist.* — 2016. — N.6. — P.95–101.
29. Anker, J.C.H. Distance to pig farms as risk factor for community-onset livestock-associated MRSA CC398 infection in persons without known contact to pig farms-A nationwide study / J.C.N. Anker, A. Koch, S. Ethelberg, K. Mlbak, J. Larsen, M.R. Jepsen // *Zoonoses Public Health.* — 2018. — V.65, N.3. — P.352-360.
30. Bosch, T. Next-Generation Sequencing Confirms Presumed Nosocomial Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands / T. Bosch, S. Witteveen, A. Haenen, F. Landman, L.M. Schouls // *Appl Environ Microbiol.* — 2016. — V.82, N.14. — P.4081-4089.
31. Hatcher, S.M. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in surface waters near industrial hog operation spray fields / S.M. Hatcher, K.W. Myers, C.D. Heaney, J. Larsen, D. Hall, M.B. Miller, J.R. Stewart // *Sci Total Environ.* — 2016. — N.565. — P.1028–1036.
32. Köck, R. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany / R. Köck, F. Schaumburg, A. Mellmann, M. Köksal, A. Jurke, K. Becker, A.W. Friedrich // *PLoS One.* — 2013. — V.8, N.2. — e55040.
33. Larsen, J. Emergence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Denmark / J. Larsen, A. Petersen, A.R. Larsen, R.N. Sieber, M. Stegger, A. Koch, F.M. Aarestrup, L.B. Price, R.L. Skov // *Clin Infect Dis.* — 2017. — V.65, N.7. — P.1072-1076.
34. Manara, S. Whole-genome epidemiology, characterisation, and phylogenetic reconstruction of *Staphylococcus aureus* strains in a paediatric hospital / S. Manara, E. Pasolli, D. Dolce, N. Ravenni, S. Campana, F. Armanini, F. Asnicar, A. Mengoni, L. Galli, C. Montagnani, E. Venturini, O. Rota-Stabelli, G. Grandi, G. Taccetti, N. Segata // *Genome Med.* — 2018. — V.10, N.1. — P.82.
35. Dodémont, M. Emergence of livestock-associated MRSA isolated from cystic fibrosis patients: Result of a Belgian national survey / M. Dodémont, M.A. Argudín, J. Willekens, E. Vanderhelst, D. Pierard, V.Y. Miendje Deyi, L. Hanssens, H. Franckx, P. Schelstraete, I. Leroux-Roels, C. Nonhoff, A. Depla-

- no, C. Knoop, A. Malfroot, O. Denis // *J Cyst Fibros.* — 2018. — pii: S1569-1993(18)30577-0.
36. Ballhausen, B. LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes / B. Ballhausen, P. Jung, A. Kriegeskorte, P.E. Makgotlho, U. Ruffing, L. von Müller, R. Köck, G. Peters, M. Herrmann, W. Ziebuhr, K. Becker, M. Bischoff // *Int J Med Microbiol.* — 2014. — V.304, N.7. — P.777-786.
37. Mutters, N.T. Comparison of livestock-associated and health care-associated MRSA-genes, virulence, and resistance / N.T. Mutters, C.P. Bieber, C. Hauck, G. Reiner, V. Malek, U. Frank // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2016. — V.86, N.4. — P.417–421.
38. Stevens, M.J.A. Draft Genome Sequence of *Staphylococcus aureus* S681, a Tetracycline-Sensitive Livestock-Associated Methicillin-Resistant Clonal Complex 398 Strain / M.J.A. Stevens, R. Stephan, S. Johler // *Genome Announc.* — 2017. — V.5, N.33. — e.00805-00817.
39. Larsen, J. Copresence of *tet(K)* and *tet(M)* in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Is Associated with Increased Fitness during Exposure to Sublethal Concentrations of Tetracycline / J. Larsen, J. Clasen, J.E. Hansen, W. Paulander, A. Petersen, A.R. Larsen, D. Frees // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2016. — V.60, N.7. — P.4401-4403.
40. Yan, X. Genetic features of livestock-associated *Staphylococcus aureus* ST9 isolates from Chinese pigs that carry the *lsa(E)* gene for quinupristin/dalfopristin resistance / X. Yan, Z. Li, M.A. Chlebowicz, X. Tao, M. Ni, Y. Hu, Z. Li, H. Grundmann, S. Murray, B. Pascoe, S.K. Sheppard, X. Bo, J.M. Diji, P. Du, M. Zhang, Y. You, X. Yu, F. Meng, S. Wang, J. Zhang // *Int J Med Microbiol.* — 2016. — V.306, N.8. — P.722-729.
41. Hau, S.J. Antimicrobial Resistance Distribution Differs Among Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type (ST) 5 Isolates From Health Care and Agricultural Sources / Hau S.J., J.S. Haan, P.R. Davies, T. Frana, T.L. Nicholson // *Front Microbiol.* — 2018. — V.9, N.2102.
42. Sieber, R.N. Drivers and Dynamics of Methicillin-Resistant Livestock-Associated *Staphylococcus aureus* CC398 in Pigs and Humans in Denmark / R.N. Sieber, R.L. Skov, J. Nielsen, J. Schulz, L.B. Price, F.M. Aarestrup, A.R. Larsen, M. Stegger, J. Larsen // *MBio.* — 2018. — V.9, N.6. — e02142-18.
43. Garcia-Graells, C. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 / C. Garcia-Graells, J. Antoine, J. Larsen, B. Catry, R. Skov, O. Denis // *Epidemiol Infect.* — 2012. — V.140, N.3. — P.383-389.
44. Luini, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is associated with low within-herd prevalence of intramammary infections in dairy cows: Genotyping of isolates / M. Luini, P. Cremonesi, G. Magro, V. Bianchini, G. Minozzi, B. Castiglioni, R. Piccinini // *Vet Microbiol.* — 2015. — V.178, N.3-4. — P.270-274.
45. Kraushaar, B. Acquisition of virulence factors in livestock-associated MRSA: Lysogenic conversion of CC398 strains by virulence gene-containing phages / B. Kraushaar, J.A. Hammerl, M. Kienöl, M.L. Heinig, N. Sperling, M. Dinh Thanh, J. Reetz, C. Jäckel, A. Fetsch, S. Hertwig // *Sci Rep.* — 2017. — V.7, V.1. — P.2004.
46. Fitzgerald, J.R. Human origin for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J.R. Fitzgerald // *MBio.* — 2012. — V.3, N.2. — e.00082-12.
47. Harrison, E.M. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC* / E.M. Harrison, G.K. Paterson, M.T. Holden, J. Larsen, M. Stegger, A.R. Larsen, A. Petersen, R.L. Skov, J.M. Christensen, A. Bak Zeuthen, O. Heltberg, S.R. Harris, R.N. Zadoks, J. Parkhill, S.J. Peacock, M.A. Holmes // *EMBO Mol Med.* — 2013. — V.5, N.4. — P.509-515.
48. Pérez-Moreno, M.O., Unusual presence of the immune evasion gene cluster in livestock-associated MRSA of lineage CC398 causing peridural and psoas abscesses in a poultry farmer / M.O. Pérez-Moreno, M.J. Centelles-Serrano, J. Nogales-López, M.F. Domenech-Spanedda, C. Lozano, C. Torres // *Emerg Infect Microbiol Clin.* — 2017 Dec;35(10):651-654.
49. Gonçalves da Silva, A. A phylogenomic framework for assessing the global emergence and evolution of clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A. Gonçalves da Silva, S.L. Baines, G.P. Carter, H. Heffernan, N.P. French, X. Ren, T. Seemann, D. Bulach, J. Kwong, T.P. Stinear, B.P. Howden, D.A. Williamson // *Microb Genom.* — 2017. — V.3, N.1. — e000105.
50. van Alen, S. In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster / S. van Alen, B. Ballhausen, G. Peters, A.W. Friedrich, A. Mellmann, R. Köck, K. Becker // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.200. — P.19-24.
51. Köck, R. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones / R. Köck, K. Siam, S. Al-Malat, J. Christmann, F. Schaumburg, K. Becker, A.W. Friedrich // *J Hosp Infect.* — 2011. — V.79, N.4. — P.292-296.
52. Reynaga, E. Clinical impact and prevalence of MRSA CC398 and differences between MRSA-TetR and MRSA-TetS in an area of Spain with a high density of pig farming: a prospective cohort study / E. Reynaga, C. Torres, M. Garcia-Núñez, M. Navarro, A. Vilamala, E. Puigoriol, G.E. Lucchetti, M. Sabrià // *Clin Microbiol Infect.* — 2017. — V.23, N.9. — P.678.
53. Hetem, D.J. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / D.J. Hetem, M.C. Bootsma, A. Troelstra, M.J. Bonten // *Emerg Infect Dis.* — 2013. — V.19, N.11. — P.1797-1802.
54. Li, J. Characterization of pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J. Li, N. Jiang, Y. Ke, A.T. Feßler, Y. Wang, S. Schwarz, C. Wu // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.201. — P.183-187.
55. Sørensen, A.I.V. Risk factors for the occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) in Danish pig herds / A.I.V. Sørensen, V.F. Jensen, A. Boklund, T. Halasa, H. Christensen, N. Toft // *Prev Vet Med.* — 2018. — N.159. — P.22-29.
56. Bos, M.E. Livestock-associated MRSA prevalence in veal calf production is associated with farm hygiene, use of antimicrobials, and age of the calves / M.E. Bos, H. Graveland, L. Portengen, J.A. Wagenaar, D.J. Heederik // *Prev Vet Med.* — 2012. — V.105, N.1-2. — P.155-159.
57. Agabou, A. Emergence of Nasal Carriage of ST80 and ST152 PVL+ *Staphylococcus aureus* Isolates from Livestock in Algeria / A. Agabou, Z. Ouchenane, C. Ngba Essebe, S. Khemissi, M.T.E Chehboub, I.B. Chehboub, A. Sotto, C. Dunyaach-Remy, J.P. Lavigne // *Toxins (Basel).* — 2017. — V.9, N.10. — pii:E303.
58. Hansen, J.E. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is widespread in farmed mink (Neovison vison) / J.E. Hansen, A.R. Larsen, R.L. Skov RL, M. Chriél, G. Larsen, Ø. Angen, J. Larsen, D.C.K. Lassen, K. Pedersen // *Vet Microbiol.* — 2017 — N.207. — P.44-49.
59. Larsen, J. Evaluation of a widely used culture-based method for detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Denmark and Norway, 2014 to 2016 / J. Larsen, M. Sunde, M.Z. Islam, A.M. Urdahl,

Авторский коллектив:

Ваганова Анастасия Николаевна — научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических технологий отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)313-69-88, факс 8(812)313-69-89, e-mail van.inprogress@gmail.com

Борисенко Сергей Владимирович — старший научный сотрудник лаборатории иммунохимических технологий отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, кандидат ветеринарных наук; тел.: 8 (812) 313-69-88, факс 8 (812) 313-69-89, e-mail laris-boris@yandex.com

Сокурова Алла Михайловна — доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н.; e-mail ansokurov@yandex.ru

Вербов Вячеслав Николаевич — руководитель отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.х.н.; тел.: 8(812)313-69-88, факс 8 (812) 313-69-89, e-mail pasteurdnt@ya.ru

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ СПОНДИЛИТАМИ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕПСИС

А.А. Вишнеvский, Н.С. Соловьёва

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Санкт-Петербург, Россия

Microbiological spectrum of nosocomial infection in patients with infectious spondylitis after sepsis

A.A. Vishnevskiy, N.S. Solovieva

Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthysiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В период 2015–2017 гг. проведено когортное исследование 72 случаев инфекционного спондилита с тяжелым сепсисом, что составило 5,8 % от всех оперированных в больных. Как показало исследование, в посевах преобладали грамположительные бактерии – 52 (55,9 %). Грамотрицательные бактерии выявлены в 1/3 случаев – 37 (39,8 %), а кандидозная инфекция – в 4 (4,3 %).

Основными факторами риска возникновения сепсиса у больных инфекционными спондилитами были пролежни (13/18,1 %), инфекция области хирургического вмешательства и свищи (14/19,4), уроинфекции (22/30,6 %), подключичные катетеры (7/55,5 %). Грамположительные бактерии составили 26,8 % (15 случаев) и в основном обнаруживались в ранах и катетерах. Грамотрицательные бактерии чаще выявлялись в пролежнях и в посевах мочи (56,4 %). В 10 случаях (17,8 %) посевы были стерильны.

При бактериологическом типировании установлено увеличение роли *S. epidermitis* и *K. pneumoniae* в этиологии сепсиса по сравнению с предыдущим десятилетием. Отмечается высокая резистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.* и грамотрицательной микрофлоры к фторхинолонам и цефалоспорином 3–4 поколения, что исключает возможность их эмпирического применения в терапии тяжелых сепсисов у больных инфекционными спондилитами.

Ключевые слова: инфекционный спондилит, пиогенный спондилит, туберкулезный спондилит, сепсис, нозокомиальная инфекция.

Введение

Проблема госпитальной инфекции – одна из наиболее значимых и трудно решаемых проблем в современном здравоохранении. Прежде всего, это определяется увеличением резистентных форм микроорганизмов и формированием так называемой нозокомиальной инфекции (НИ). Несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, частота возникновения НИ составляет от 1,1% до 7,4% госпитализированных в стационар пациентов. Только в США НИ встречается более

Abstract

In 2015–2017, a cohort study of 72 cases of infectious spondylitis (is) with severe sepsis was conducted which amounted to 5,8 % of all operated patients. The study showed that Gram (+) bacteria -52 (55,9 %) prevailed in crops from all media. Gram (-) bacteria were detected in 1/3 cases 37(39.8 %), and Candida infection in 4 (4,3 %).

The main traced sources of NI in patients with is where bedsores (13\18,1 %), infection with surgical intervention, fistula (14\19,4), uroinfection (22\30,6 %), subclavian catheters (7\55.5 %). Gram (+) bacteria was 26,8 % (15 cases) and was mainly found in wounds and catheters. Gram (-) bacteria more prevalent in ulcers in the urine culture (56,4 per cent). In 10 cases (17,8 %) the crops were sterile. An increase in the role of *S. epidermitis* and *K. pneumoniae* in the etiology of sepsis was found in bacteriological typing of media. High resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus spp* is noted. Gram (-) bacteria to fluoroquinolones and cephalosporins 3–4 generations, which excludes the possibility of their empirical use in the treatment of severe sepsis in patients with is.

Key words: infectious spondylitis, pyogenic spondylitis, tuberculous spondylitis, sepsis, nosocomial infection.

чем у 3 млн пациентов, а стоимость терапии этих осложненных форм в 3–6 раз превышает затраты по сравнению с неосложненными формами заболеваний [1–3].

Трактовка понятия НИ в среде врачей неоднозначна. По мнению специалистов Центра по контролю и профилактике болезней (CDC, 1998), к «НИ можно отнести случаи, при которых пациент повторно поступает в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации, а также если инфекция развилась

через 48 ч и более после поступления в лечебное учреждение» [4]. В клинической практике выделяют как минимум 4 причины, которые могут способствовать НИ. Так, в руководстве Национальной системы наблюдений за НИ в США (National Nosocomial Infections Surveillance system-NNIS) (2018) по клинической значимости выделены «инфекция области оперативного вмешательства» (ИОХВ) (surgical site infection-SSI); нозокомиальная пневмония; катетер-ассоциированная бактериемия; инфекция мочевых путей [4–5].

В последние годы отмечается увеличение доли госпитальных случаев инфекционных спондилитов (ИС) на фоне выполнения анестезиологических пособий, различных видов манипуляций (иглорефлексотерапии, гемодиализа и др.) или после плановых операций на позвоночнике [6–10]. Несмотря на современные возможности медицины, смертельные исходы при ИС встречаются от 0,6 до 17% [11–15]. Одной из причин летальности этой категории больных является высокая резистентность НИ к антибиотикотерапии [16–20]. В 63,2% случаев в основе формирования сепсиса лежит НИ [18].

Прогнозировать течение НИ достаточно сложно. Локальный мониторинг структуры возбудителей и их чувствительности к антибиотикам на уровне стационаров является основой для выбора рациональной терапии. В последние годы среди инфекционистов существует довольно пессимистическая концепция о состоянии внутрибольничного микробного пейзажа, свидетельствующая о фатальном нарастании резистентности возбудителей НИ к антибиотикотерапии. Ее условное название «No ESCAPE» (в русском варианте «Нет выхода») [21, 22]. Эта аббревиатура – буквы соответствуют первым буквам класса особо опасных штаммов госпитальной инфекции: E – Enterobacteriaceae spp., S – Staphylococcus spp., C – Klebsiella spp., A – Acinetobacter baumannii, P – P. Aeruginosa, E – Enterococcus spp.

В научной литературе существуют единичные работы о лекарственной устойчивости штаммов, вызывающих сепсис у пациентов с ИС [14, 23].

Цель исследования – изучение микробиологического спектра и чувствительности к антибиотикотерапии у пациентов с ИС, которые перенесли сепсис.

Материалы и методы

Исследование ретроспективно-проспективное когортное 3 уровня доказательности. В Центре патологии позвоночника Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) под наблюдением в пе-

риод 2015–2017 гг. было пролечено 72 пациента с верифицированным сепсисом, что составило 5,6% от всех оперированных пациентов ИС. У 38 (52,8%) пациентов имелся неспецифический остеомиелит позвоночника (НОП), у 34 (47,2%) – туберкулезный спондилит. 18 человек (25,0%) поступили в клинику с исходным сепсисом, у остальных 54 (75%) сепсис развился в послеоперационном периоде. 4 пациента (5,6% из всех пролеченных больных) умерли в ближайшем послеоперационном периоде от прогрессирования сепсиса или на фоне полиорганной недостаточности.

Верификация сепсиса проводилась на основании критериям Surviving Sepsis Campaign (SSC) [16–18]. Состояние системного воспалительного ответа (СВО) оценивали по количественному содержанию в крови СРБ (норма 1–6 мг/л). Определение прокальцитонина в сыворотке крови осуществлялось с помощью теста РСТвQQ («БРАМС АГ», Германия) в первые сутки пребывания в ОРИТ и через 72 ч после начала многокомпонентной терапии. Бактериемия выявлена у 35 пациентов (48,6% случаев). Неблагоприятными критериями при прогрессировании инфекции являлись: лейкоцитоз (более 12×10^9) или лимфопения (менее 4×10^9), сохраняющийся высокий уровень СРБ и ПТТ. Благоприятными факторами считали уменьшение СРБ и ПТТ на 50% от исходного уровня.

У всех больных диагноз инфекционного поражения позвоночника был подтвержден с помощью бактериологического, молекулярно-генетического и/или гистологического исследования послеоперационного материала. Диагностический материал от больных (кровь, моча, раневое отделяемое, подключичные катетеры, отделяемое пролежней) был исследован на выявление микрофлоры – с помощью посева на плотные и жидкие питательные среды, детекцию ДНК Mycobacterium tuberculosis-complex и ампликацию нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса проводили с использованием тест-системы НПО «ДНК-технология» (Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на анализаторе iCyclerQ, Bio-Rad (США). В исследование были внесены только значимые титры микрофлоры (титр $\geq 1 \times 10^5$ КОЕ).

Результаты и обсуждение

Более 2/3 больных (52 пациента) имели микстовую флору, а у 6 пациентов в посевах было выявлено 3 и более микроорганизмов. У 22,2% больных НОП (16 наблюдений) микрофлора в очаге поражения была не идентична крови. В проведенном исследовании основными факторами риска НИ у больных ИС были пролежни (13/18,1%), ИОХВ и свищи (13/18,4), уроинфекции (УИ) (22/31,9%), подключичные катетеры (ПКК) (7/12,5%) (табл. 1).

Грамположительные бактерии (ГПБ) составили 26,8% (15 случаев) и в основном обнаруживались в ранах и катетерах. Грамотрицательные бактерии (ГНБ) выявлены в основном в пролежнях и при посевах мочи (56,4%). В 8 случаях (14,2%) посевы были стерильны (см. табл. 1).

Как показало исследование, в посевах преобладали ГПБ – 52 (55,9%) (табл. 2). ГНБ выявлены в 1/3 случаев – 37 (39,8%), а кандидозная инфекция – в 4 (4,3%).

При оценке популяции стафилококков частота выделения резистентных штаммов (в том числе

MRSA, MRSE) составила 25,0% (13 случаев) от общего количества ГПБ. Среди MRSA выделен 1 случай резистентности к ванкомицину (VRSA). По сравнению с предыдущими исследованиями [24, 25] в структуре ведущих грамположительных возбудителей отмечено значительное снижение частоты выделения *S. aureus*, при этом существенно возросла доля *S. epidermitis* (до 62,5% среди *Staph. Spp.*), выявляемая чаще всего при ИОХВ и при исследовании подключичных катетеров. Уровень резистентности MRSA к исследуемым антибиотикам колебался от 0,1 до 38,8% (рис. 1).

Таблица 1

Возможные факторы риска бактериемии и инфицирования при ИС (сокращения указаны в тексте)

Источники/ микрофлора	Пролежни	ИОХВ	УИ	ПКК	Всего
<i>S. aureus</i>	1	1	2	2	6
<i>S. epidermitis</i>	2	3	1	5	11
<i>P. aureogenosus</i>	–	3	–	–	4
Enterobacteriaceae	4	2	8	–	14
<i>Klebsiella sp</i>	2	1	3	1	6
<i>Acinetobacter</i>	2	1	1	–	4
<i>P. mirabilis</i>	2	–	1	–	3
Стерильные	–	4	4	–	8
Всего	13	13	23	7	56

Таблица 2

Микрофлора в посевах у больных инфекционными спондилитами

Микрофлора	Тип	НОП (n=38)	ТС (n=34)	Всего (n/%)
ГПБ				52/55,9
<i>Staphylococcus spp.</i>				32/34,4
	<i>S. aureus</i>	7	3	10/10,7
	<i>S. intermitis</i>	2	–	2/2,1
	<i>S. epidermitis</i>	13	7	20/21,5
<i>Enterococcus spp.</i>				20/21,5
	<i>E. faecalis</i>	4	4	8/8,6
	<i>E. facium.</i>	8	4	12/12,9
ГНБ				37/39,8
Enterobacteriaceae		6	8	14/15,1
<i>Acinetobacter spp</i>		1	1	2/2,1
<i>P. aerogenes</i>		3	3	6/6,4
<i>Proteus spp.</i>	<i>P. mirabilis</i>	3	1	4/4,3
<i>Klebsiella spp.</i>				6/6,4
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	2/2,1
	<i>K. pneumonia</i>	3	1	4/4,3
Другие грамотрицательные		4	1	5/ 5,4
Грибы		1	3	4/ 4,3
Всего		55	38	93/100

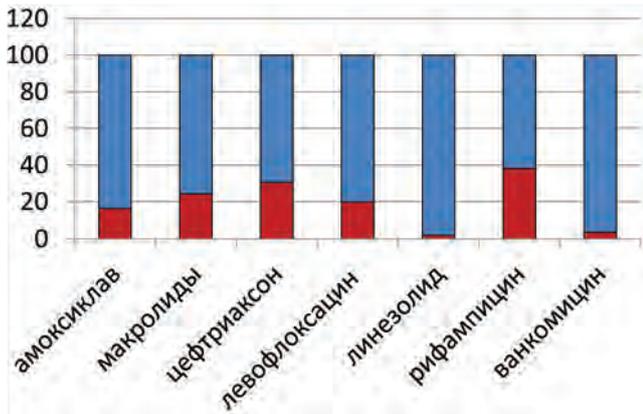


Рис. 1. Лекарственная чувствительность *S. aureus* (обозначения: синий цвет S – чувствительные штаммы, красный цвет R – резистентные штаммы)

Энтерококки – наиболее часто встречающиеся типы ГПБ, которые определяют более 60% клинически значимой инфекции. В проведенном исследовании она встречалась в 27,8% (20) случаях. У септических больных НИ выявлена в моче (4 случая) и пролежнях (2 случая). Проблема энтерококковой НИ состоит в том, что эти ГПБ обладают множественной устойчивостью к популярным антимикробным препаратам – фторхинолонам 3-го и 4-го поколений в 70–80% случаев. Изначально энтерококки обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, однако сохраняют высокую чувствительность к оксазолидонам (к линезолиду – в 100%) (рис. 2).

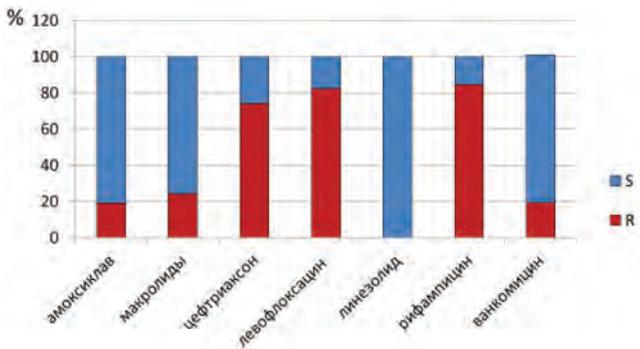


Рис. 2. Лекарственная чувствительность *Enterococcus* spp. (синий цвет S – чувствительные штаммы, красный цвет R – резистентные штаммы)

Проведенное исследование показало, что ГНБ микроорганизмы составили 37 (39,8%) случаев. Среди них доминировали *Escherichia coli* – в 15,1% случаев, *Klasiella* (6,4%), *P. aeruginosa* (6,4%).

В современных условиях штаммы *E. coli* обладают высокой резистентностью к фторхинолонам (от 50 до 79%), однако имеют хороший спектр чувствительности к амикацину, меропенему и тигециклину (рис. 3).

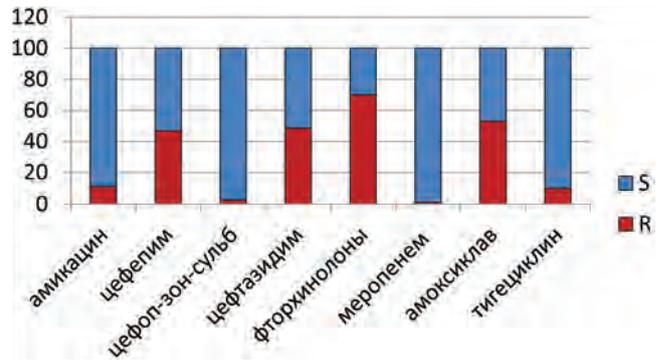


Рис. 3. Лекарственная чувствительность *E. coli* (синий цвет S – чувствительные штаммы, красный цвет R – резистентные штаммы)

В исследовании была установлена негативная динамика роста резистентности неферментирующих бактерий по сравнению с исследованиями, проведенными ранее [24]. Штаммы *P. Aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. показывали высокую резистентность к фторхинолонам (более 60%) (рис. 4 и 5). Представители *Acinetobacter* spp. имели высокую устойчивость к амикацину (62%) и пиперацеллину/тазобактаму (35,2%).

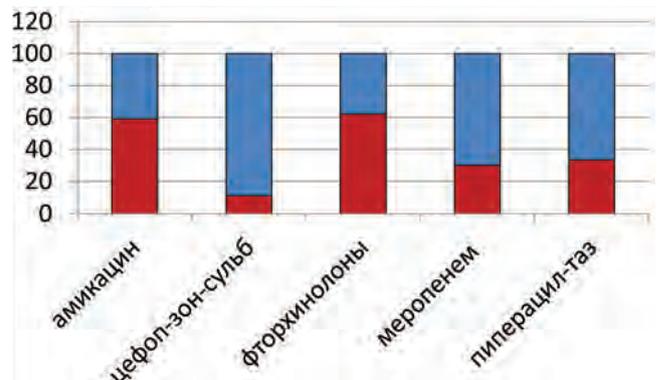


Рис. 4. Лекарственная чувствительность *Acinetobacter* spp. (синий цвет S – чувствительные штаммы, красный цвет R – резистентные штаммы)

Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, плохо поддаются лекарственной терапии. *P. aeruginosa* была нечувствительна к фторхинолонам (72,0%) и меропенему (53%). По-видимому, это связано с её множественной резистентностью к антибиотикам, которая передается R-плазмидами [26]. Наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* являлись пиперациллин/тазобактам (90%), цефепим (70,5%) и амикацин (64,3%) (рис. 5) По данным литературы, госпитальные штаммы *P. aeruginosa* сохраняют чувствительность к полимиксинам (колистину) и к фагоцитарной терапии [27].

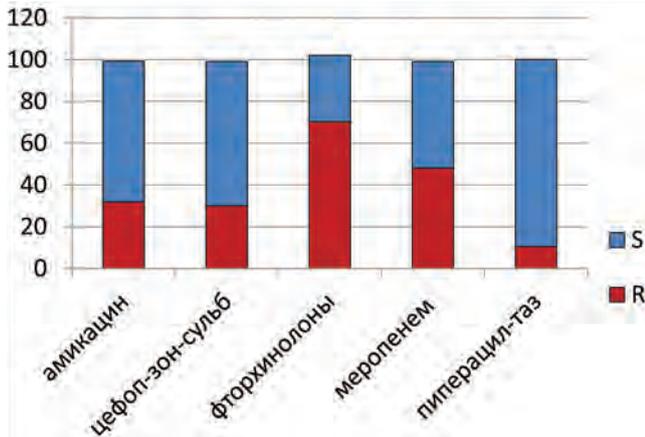


Рис. 5. Лекарственная чувствительность *P. aeruginosa* (синий цвет S — чувствительные штаммы, красный цвет R — резистентные штаммы)

В проведенном исследовании большая часть штаммов *Klebsiella* spp. были чувствительны к меропенему (98%), амикацину (90%), цефалоспоринолону/сульбактаму (84%). Однако в 3 случаях отмечалась тотальная резистентность штаммов *Klebsiella* spp к антибиотикам (рис. 6). Похожие данные были получены Козловой Н.С. и др. (2018) [28]. В проведенном ими исследовании было показано, что наибольшую активность в отношении *K. pneumoniae* проявляли фосфомицин (8,5% устойчивых культур) и тигециклин.

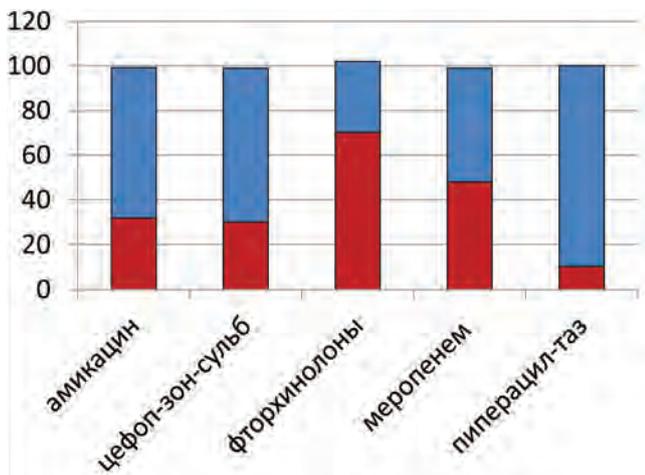


Рис. 6. Лекарственная чувствительность *Klebsiella* spp. (синий цвет S — чувствительные штаммы, красный цвет R — резистентные штаммы)

Сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и сохраняющейся высокой летальности. Как показало проведенное исследование, клинические признаки тяжелого сепсиса у больных ИС были выявлены в 5,6% случаев. Из них у 60,2% (56 случаев) обнаружены штаммы госпитальной инфекции.

Следует отметить тот факт, что даже при септическом состоянии, вызванном бактериями, бактериологическая верификация не всегда позволяет выявить возбудитель. Лишь у 50–80% больных имеется бактериологическое подтверждение бактериемии [23].

Подтвердить тот или иной путь возникновения сепсиса не всегда представляется возможным, поскольку у большинства реанимационных больных существует несколько источников инфекции и поливалентная микрофлора [29]. Если анализировать источники бактериемии у больных ИС, то, помимо очага воспаления, в позвоночнике существует еще как минимум 5 путей, способствующих бактериемии [4]. По мнению ряда исследователей, входными воротами для стафилококковой бактериемии в большинстве случаев ГПБ являются катетер постоянного сосудистого доступа или катетеры центральных вен [8, 25]. В проведенном исследовании катетер-ассоциированная инфекция выявлена у 7 пациентов (12,5% случаев). Сепсис, обусловленный ГНБ, чаще ассоциируется с инфекцией мочеполового тракта [30]. В качестве возможных источников септического состояния у 23 больных (31,9%) выявлена инфекция мочевых путей.

Характеристика возбудителя и его резистентность к антибиотикам в значительной степени влияют на исход заболевания. Сепсисы, вызванные ГНБ, протекают тяжелее, чем связанные с грамположительной микрофлорой [14, 15]. В исследовании Kang S.J. et al. (2015) отмечено, что тяжелый сепсис у больных ИС, вызванный ГНБ, встречается в 2 раза чаще, чем при ГПБ (24,2% против 11,3%, $p = 0,01$) [14]. В проведенном исследовании в 55,9% случаев выявлен сепсис на фоне ГПБ, а в 39% — ГНБ. При этом существенной разницы в выживаемости больных между этими подгруппами не выявлено ($p = 0,106$).

По данным литературы, основной патогенной микрофлорой (в 55–80% случаев) при ИС являются ГПБ [13, 24]. Это произошло в результате доминирующей роли в патологии таких ГПБ, как *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Аналогичные тенденции выявлены при 6-летнем мониторинге структуры и резистентности ведущих возбудителей в Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии [31]. По сравнению с предыдущими исследованиями [24, 25] в структуре грамположительных возбудителей отмечено значительное снижение частоты выделения *S. aureus*, на фоне существенного возрастания доли *S. epidermitis* (до 62,5% среди всех штаммов *Staph* spp). По-видимому, это обусловлено увеличением в хирургии позвоночника различных имплантов и инфицированности медицинского персонала [32–34].

Известно, что тяжелые инфекции характеризуются низкой летальностью, если стартовая эмпирическая антимикробная терапия охватывает весь спектр возможных возбудителей. В последнее время в клинической практике повсеместное использование антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда привело к формированию устойчивости микрофлоры. В этой ситуации в качестве начальной терапии при ГПБ представляют интерес представители оксазолидонов — линезолид, который обладает высокой эффективностью в отношении резистентных к другим антибиотикам ГПБ, в том числе и к метициллин-резистентным и ванкомицин-резистентным штаммам золотистого стафилококка. В качестве резервного препарата при MRSA, MSSA, VRSA можно рассматривать и липопептиды (например, даптомицин).

В проведенном исследовании отмечена тенденция к увеличению до 39,8% тяжелого сепсиса, обусловленного ГНБ. Также выявлена возросшая частота встречаемости неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), а также *Klebsiella pneumoniae*. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с широким использованием пролонгированной ИВЛ и увеличением применения в клинической практике фторхинолонов и аминогликозидов (гентамицина) [27, 28]. Популярность используемых схем таргетной антибиотикотерапии, по-видимому, привела к появлению прежде редко встречавшихся в патологии микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, а также грибов различных видов.

Заключение

Подбор антибиотикотерапии для больных с ИС в условиях сепсиса является сложной задачей и должен базироваться на всестороннем изучении источников генерализации инфекции. Локальный мониторинг клиническим фармакологом структуры возбудителей и их чувствительности к антибиотикам на уровне конкретного стационара является основой для подбора рациональной терапии. В проведенном исследовании верифицированный тяжелый сепсис выявлен у 5,8% больных ИС. При бактериологическом типировании сред установлено увеличение роли *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* в этиологии сепсиса. Отмечается высокая резистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus* spp. и ГНБ к фторхинолонам и цефалоспорином 3–4 поколения, что исключает возможность их эмпирического применения в терапии тяжелых сепсисов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность заведующей отделением интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии к.м.н. Л.А. Ветровой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Levy S.B. and Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 2004, S122-S129. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1145>
2. Blumberg, T.J., Woelber, E., Bellabarba, C., Bransford, R., Spina, N. Predictors of increased cost and length of stay in the treatment of postoperative spine surgical site infection. *Spine J.* 2018; V.18: P.300–306. doi:10.1016/j.spinee.2017.07.173
3. Martin G.S., David M. Eaton S., Moss M., The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; V.348: P.1546-1554 DOI: 10.1056/NEJMoa022139
4. Centers for Disease Control and Prevention. Acute care hospital surveillance for surgical site infections. [/nhsn/acute-care-hospital/ssi/index.html](https://www.nhs.uk/acute-care-hospital/ssi/index.html). 2018
5. Centers for Disease Control and Prevention. Acute care hospital surveillance for *C. difficile*, MRSA, and other drug-resistant infections. Available at [/nhsn/acute-care-hospital/cdiff-mrsa/index.html](https://www.nhs.uk/acute-care-hospital/cdiff-mrsa/index.html). 2018
6. Anderson D., Kaye K., Classen D. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2008; V.29(1), P.551-561.
7. D'Agostino C., Scorzoloni L., Massetti A.P. A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection*. 2010; V.38:P.102–107
8. Klekamp J., Spengler D.M., McNamara, M.J., Haas, D.W. Risk factors associated with methicillin-resistant staphylococcal wound infection after spinal surgery. *J Spinal Disord.* 1999; V.12, P.187–191.
9. Schimmel J.J.P., Horsting, P.P., de Kleuver M., Wonders G., van Limbeek J. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. *Eur Spine J.* 2010; V.19:P.1711–1719.
10. Dubory A., Giorgi H., Walter A. Surgical-site infection in spinal injury: incidence and risk factors in a prospective cohort of 518 patients. *Eur Spine J.* 2015; V.24:P.543–554.
11. Зозуля, Ю.А. Нозокомиальные инфекции в нейрохирургии: проблемы и поиски решений. Профилактика нозокомиальной инфекции с позиции доказательной / Ю.А. Зозуля, В.И. Цымбалюк, И.П. Ткачик // Украинский нейрохирургічний журнал. — 2008. — №1. — С. 9–16.
12. Хохлов, Ю.К. Патология нервной системы при туберкулезе на современном этапе / Ю.К. Хохлов, А.А. Савин // Альманах клинической медицины. — 2001. — Т. IV. — С. 263–267.
13. Вишневский, А.А. Гнойно-воспалительные заболевания позвоночника и спинного мозга / А.А. Вишневский // Заболевания позвоночника и спинного мозга: клиничко-лучевая диагностика и лечение / под ред. В.В. Щедренка. — СПб.: ЛОИРО, 2015. — С. 340–386.
14. Kang S-J, Jang H-C, Jung S-I, Choe P-G, Park W-B, Kim C-J, et al. Clinical characteristics and risk factors of pyogenic spondylitis caused by Gram-negative bacteria. *PLoS ONE* 2015; V.10,N5.: e0127126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127126>.

15. Kehrer, M, Pedersen, C, Jensen, TG, Hallas, J, Lassen, AT. Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *Spine J.* 2015;V.15:P.1233–1240.

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических учреждениях Санкт Петербурга. – СПб., 2016. – 96 с.

17. Delinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock. *Crit Care Med* 2004; 32: P.858-871.

18. Dellinger, R.P. Mitchell M.L., Carlet J.M., Bion J. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012. *Crit Care Med.* 2013; V.41.№2. P. 580-637

19. Raghfan M., Guo R. F., Ward P. A. Novel strategies for the treatment of sepsis / Yearbook of intensive care and emergency medicine. -Springer-Verlag, Berlin 2006; P. 68-75

20. Donnarumma P., Tarantino R., Palmarini V., De Giacomo T., Delfini R. Thoracic spondylodiscitis caused by methicillin-resistant *staphylococcus aureus* as a superinfection of pulmonary tuberculous granuloma in an immunocompetent patient: a case report. *Global Spine J.* 2015; V.5(2): P.144 – 147. doi: 10.1055/s-0034-1390009

21. Talbot G., Bradley J., Edwards J. E. et.al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America// *Clin Infect Dis*, 2006; V.42: P.657-68

22. Peterson L.R. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE Revisited. *Clin Infect Dis* 2009; V.49:P.992-993

23. Lora-Tamayo J., Euba G., Narvaez J.A., Murillo O., Verdaguer R., Sobrino B., et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; V.41: P.247 – 255. PMID:21665246

24. Тиходеев, С.А. Остеомиелит позвоночника как проблема внутрибольничной инфекции / С.А. Тиходеев, А.А. Вишнеvский // Травматология и ортопедия России. – 2006. – Т. 40 (2). – С. 282 – 283.

25. Вишнеvский, А.А. Неспецифический остеомиелит позвоночника вызванный метициллин-резистентным стафилококком-рациональная антибиотикотерапия / А.А. Вишнеvский, С.В. Бабаk // Трудный пациент. – 2014. – Т.12 (3). – С. 39 – 43

26. Страчунский, Л.С. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л.С. Страчунский [и др.] // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2003. – Т. 5(1). – С. 35 – 46.

27. Тапальский, Д.В. Чувствительность госпитальных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к препаратам для фаготерапии / Д.В. Тапальский // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2018. – Т. 17(2). – С. 47 – 54.

28. Козлова, Н.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре / Н.С. Козлова, Н.Е. Баранцевич, Е.П. Баранцевич // *Инфекция и иммунитет.* – 2018. – Т. 8(1). – С. 79 – 84.

29. Angus D.C., Wax R.S. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001; V.29:3: P.S109-S116

30. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; V.30:P.869 – 885

31. Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мо-

ниторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2018. – Т. 24(4). – С. 20 – 31.

32. Kowalski T.J., Berbari E.F., Huddleston P.M., Steckelberg J.M., Mandrekar J.N, Osmon, D.R. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007; V.44: P.913 – 920.

33. Bernard L., Dinh A., Ghout I. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015; V.385: P.875 – 882.

34. Ramos N., Stachel A., Phillips M, Vigdorichik J., Slover J, Bosco J.A. Prior *Staphylococcus aureus* nasal colonization: a risk factor for surgical site infections following decolonization. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;V.24:P.880 – 885.

References

1. Levy S.B. and Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 2004, S122-S129. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1145>

2. Blumberg, TJ, Woelber, E, Bellabarba, C, Bransford, R, Spina, N. Predictors of increased cost and length of stay in the treatment of postoperative spine surgical site infection. *Spine J.* 2018; V.18: P.300 – 306. doi:10.1016/j.spinee. 2017.07.173

3. Martin G S., David M. Eaton S., Moss M, The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; V.348: P.1546-1554 DOI: 10.1056/NEJMoa022139

4. Centers for Disease Control and Prevention. Acute care hospital surveillance for surgical site infections. /nhsn/acute-care-hospital/ssi/index.html. 2018

5. Centers for Disease Control and Prevention. Acute care hospital surveillance for C. difficile, MRSA, and other drug-resistant infections. Available at /nhsn/acute-care-hospital/cdiff-mrsa/index.html.

6. Anderson D., Kaye K., Classen D. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2008; V.29(1), P.551-561.

7. D'Agostino C., Scorzolini L., Massetti A.P. A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection.* 2010; V.38:P.102 – 107

8. Klekamp J., Spengler D.M., McNamara, M.J., Haas, D.W. Risk factors associated with methicillin-resistant staphylococcal wound infection after spinal surgery. *J Spinal Disord.* 1999; V.12, P.187 – 191.

9. Schimmel J.J.P, Horsting, P.P., de Kleuver M., Wonders G., van Limbeek J. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. *Eur Spine J.* 2010; V.19:P.1711 – 1719.

10. Dubory A., Giorgi H., Walter A. Surgical-site infection in spinal injury: incidence and risk factors in a prospective cohort of 518 patients. *Eur Spine J.* 2015; V.24:P.543 – 554.

11. Zozulya, Yu.A. Cymbalyuk V.I., Tkachik I.P. Nozokomial'ny'e infekcii v nejroxirurgii: problemy i poiski reshenij. *Profilaktika nozokomial'noj infekcii s pozicii dokazatel'noj. Ukrainskij nejroxirurgichnij zhurnal.* 2008; №1. S.9-16.

12. Xoxlov Yu.K., Savin A.A. Patologiya nervnoj sistemy pri tuberkuleze na sovremennom e'tape. *Al'manax klinicheskoy mediciny.* 2001; T. IV. C. 263 – 267

13. Vishnevskij A.A. Gnojno-vospalitel'ny'e zabolovaniya pozvonochnika i spinnogo mozga(V kn.: Zabolovaniya pozvonochnika i spinnogo mozga: kliniko-luchevaya diagnostika i lechenie (pod red V.V. Shhedrenka). Spb LOIRO-2015; C. 340-386.

14. Kang S-J, Jang H-C, Jung S-I, Choe PG, Park WB, Kim C-J, et al. Clinical characteristics and risk factors of pyogenic spondylitis caused by Gram-negative bacteria. PLoS ONE 2015; V.10,N5.: e0127126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127126>.
15. Kehrer, M, Pedersen, C, Jensen, TG, Hallas, J, Lassen, AT. Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. Spine J. 2015;V.15:P.1233 – 1240.
16. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechenno-profilakticheskix uchrezhdeniyax Sankt Peterburga, 2016; Spb, 96s.
17. Delinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock. Crit Care Med 2004; 32: P.858-871.
18. Dellinger R.P. Mitchell M.L., Carlet J.M., Bion J. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012. Crit Care Med. 2013; V.41.№2. P. 580-637
19. Raghfan M., Guo R. F., Ward P. A. Novel strategies for the treatment of sepsis / Yearbook of intensive care and emergency medicine. -Springer-Verlag, Berlin 2006; P. 68-75
20. Donnarumma P., Tarantino R., Palmarini V., De Giacomo T., Delfini R. Thoracic spondylodiscitis caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus as a superinfection of pulmonary tuberculous granuloma in an immunocompetent patient: a case report// Global Spine J. 2015; V.5(2): P.144 – 147.doi: 10.1055/s-0034-1390009
21. Talbot G., Bradley J., Edwards J. E. et.al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America// Clin Infect Dis, 2006; V.42: P.657-68
22. Peterson L.R. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE Revisited. Clin Infect Dis 2009; V.49:P.992-993
23. Lora-Tamayo J., Euba G., Narvaez J.A., Murillo O., Verdaguer R., Sobrino B., et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. Semin Arthritis Rheum. 2011; V.41: P.247 – 255. pmid:21665246
24. Tihodeev S.A., Vishnevskij A.A. Osteomielit pozvonochnika kak problema vnutribol'nicnoj infekcii. Travmatologiya i ortopediya Rossii, 2006; T.40(2): S.282-283
25. Vishnevskij A.A., Babak S.V. Nespecificeskij osteomielit pozvonochnika vy'zvanny'j meticillin-rezistentny'm stafilokokkom-racional'naya antibiotikoterapiya.Trudny'j pacient.2014-;T.12 (3): C.39-43
26. Strachunskij L.S., Reshed'ko G.K., Steczyuk O.U. i dr. Sravnitel'naya aktivnost' antisinegnojny'x antibiotikov v otnoshenii nozokomial'ny'x shtammov Pseudomonas aeruginosa, vy'delenny'x v otdeleniyax reanimacii i intensivnoj terapii. Klin. mikrobiol. i antimikrob.ximioter., 2003; T.5(1): C.35-46.
27. Tapal'skij, D. V. Chuvstvitel'nost' gospital'ny'x izolyatov Pseudomonas aeruginosa k preparatam dlya fagoterapii. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2018; T. 17(2): S. 47-54.
28. Kozlova N.S., Barancevich N.E., Barancevich E.P. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov Klebsiella pneumonia, vy'delenny'x v mnogoprofil'nom stationare. Infekcija i immunitet. 2018; T.8(1):S.79-84. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>
29. Angus D.C., Wax R.S. Epidemiology of sepsis: an update . Crit Care Med.-2001; V.29Z: P.S109-S516
30. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2016; V.30:P.869 – 885
31. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tixilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., Livenczov V.N. Neblagopriyatny'e tendencii v e'tiologii ortopedicheskoj infekcii: rezul'taty 6-letnego monitoringa struktury i rezistentnosti vedushhix vozбудitelej. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2018; T.24(4):20-31
32. Kowalski T.J., Berbari E.F., Huddleston P.M., Steckelberg J.M., Mandrekar J.N, Osmon, D.R. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2007; V.44: P.913 – 920.
33. Bernard L., Dinh A., Ghout I. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet. 2015; V.385: P.875 – 882.
34. Ramos N., Stachel A., Phillips M, Vigdorichik J., Slover J, Bosco J.A. Prior Staphylococcus aureus nasal colonization: a risk factor for surgical site infections following decolonization. J Am Acad Orthop Surg. 2016;V.24:P.880 – 885.

Авторский коллектив:

Вишнеvский Аркадий Анатольевич – ведущий научный сотрудник, нейрохирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: +7-921-753-14-90, e-mail.: vichnevsky@mail.ru

Соловьева Наталья Сергеевна – заведующая лабораторией микробиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.

СЕПСИС: ИСТОРИЧЕСКИЕ МЕТАМОРФОЗЫ ПОНЯТИЙНОГО АППАРАТА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АВТОРА ПЕРВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МОНОГРАФИИ «СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК» ПРОФЕССОРА М.И. ЛЫТКИНА)

С.А. Матвеев

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Sepsis: a historical metamorphosis of the concepts (to the 100th anniversary of the birth of the author of the first national monograph «Septic shock» Professor M. I. Lytkin)

S.A. Matveev

National medical and surgical center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье изложена эволюция понятийно-терминологического аппарата хирургической инфектологии от античных времен до современности. Показан вклад профессора М.И. Лыткина в развитие учения о хирургическом сепсисе как автора выделения и обоснования его самостоятельной формы — ангиогенного сепсиса и первой отечественной монографии «Септический шок». Подчеркнута особая роль в дальнейшем совершенствовании дефиниций проблемы хирургического сепсиса в тесной интеграции клиницистов, морфологов, микробиологов и исследователей в области фундаментальных наук.

Ключевые слова: *сепсис, сепсисология, инфектология.*

Abstract

The article presents the features of the terminology of the main concepts on the problem of sepsis from ancient times to the present. The contribution of Professor M. I. Lytkin to the development of the doctrine of surgical sepsis as the author of isolation and justification of its independent form — angiogenic sepsis and the first national monograph "Septic shock" is shown. The special role in further improvement of definitions of the problem of surgical sepsis in close integration of clinicians, morphologists, microbiologists and researchers in the field of fundamental Sciences is emphasized.

Key words: *sepsis, sepsisology, infectology.*

Бесконечное обновление понятийного аппарата путем непрерывного сочинительства новых определений сложившихся реалий, безостановочные терминообразование и модернизация всевозможных классификаций не только позволяют избежать множества недоразумений и даже конфликтов в ученом сообществе, но в определенном смысле являются вектором, указывающим направление поступательного развития науки.

Проблема инфекции является одной из ключевых на протяжении всей истории медицинской науки. Не может не вызвать восхищения тот факт, что главный постулат гнойной хирургии: «Где гной — там разрез» или «Где гной — там опорожнение» был сформулирован еще врачами Античности. И это при том, что представления об этиопатогенезе хирургической инфекции, как и инфекции вообще до XIX в. формировались исключительно на наблюдательности, трагическом опыте и благодаря удивительной прозорливости исследователей. Сепсис как тяжелое общее заболевание был известен уже в глубокой древности,

но до Гиппократов (460 — 377 гг. до н.э.) его связывали с нарушениями соотношения или изменениями состава «четырех жидкостей» (кровь, слизь, желчь желтая, желчь черная), определявших состояние здоровья или болезни человека (Эмпедокл). Сепсис — греческое слово и в переводе на русский язык означает гниение. Наши далекие предшественники переводили этот термин как «гнилое худосочие». До эпохи Возрождения практически не появилось новых идей о сущности гнилостных процессов в организме человека и частного их вида — «гнилокровия». В XVI—XVIII вв. высказывались предположения о гнилостности как интоксикации организма химическими веществами (Амбруаз Паре, Парацельс и др.).

Большой вклад в учение о сепсисе внесён Н.И. Пироговым, который первоначально был приверженцем теории механического происхождения пиемии вследствие эмболизации кровеносных сосудов инфицированными тромбами и последующего образования абсцессов в местах тромботических окклюзий. Столь механистичес-

кое представление о патогенезе сепсиса им самим впоследствии было отвергнуто. Однако через полтора века на основании анализа морфологических изменений в ряде органов при сепсисе, изучения системы протеолиза и кининов, а также современных представлений о возникновении и развитии воспалительного процесса с его мощной медиаторной системой и ферментемией сделан вывод, что при сепсисе создаются условия для возникновения множественных некрозов. Только на их фоне появляются условия для оседания и развития отдельных микробов и микробных ассоциаций и окончательно формируются вторичные гнойные очаги, т.е. септические метастазы [1].

Н.И. Пирогов подробно описал общие и местные проявления пиемии, предпринял много усилий, чтобы раскрыть ее патогенез, классифицировать различные формы сепсиса и соответственно уровню науки своего времени сформулировал основные принципы лечения сепсиса. Он выделял две основные формы сепсиса: пиемия и септикемия (ихоремия, токсикемия — по терминологии Н.И. Пирогова). В воззрениях на природу и механизм развития сепсиса ему удалось намного опередить своих современников, указав на роль и значение общего состояния организма в возникновении этого заболевания. Эта проблема волновала великого ученого до конца жизни. В одном из своих последних научных трудов (рис. 1) он сформулировал этиопатогенез раневой инфекции (рис. 2) [2].

Сепсис относится к категории тех состояний, в отношении которых не имеется единого определения. В монографии В.Я. Шлапоберского «Хи-

рургический сепсис» (1952) приведены определения таких авторитетов в медицинской науке, как И.В. Давыдовский, И.Г. Руфанов, А.П. Авцын, А.В. Мельников, В.Т. Талалаев, А.И. Абрикосов. Резюмируя, автор привел собственное: «Сепсис представляет собой неспецифический инфекционный процесс, вызываемый различными, чаще гноеродными возбудителями, характеризующийся значительным изменением реактивности организма и протекающий обычно при особых иммунобиологических условиях, неблагоприятный для больного организма; в процессе отмечается участие всех органов и систем. У значительной части больных процесс сопровождается развитием гнойных метастазов в различных областях тела». В последующие годы проблема сепсиса вышла далеко за пределы компетенции хирургов. В 1980 г. была издана первая отечественная монография «Септический шок» [4]. На долгие годы этот энциклопедический труд стал настольным руководством для клиницистов и исследователей. В его подготовке, помимо хирурга, долгие годы занимавшегося вопросами гнойной хирургии (Лыткин М.И.) (рис. 3), участвовали реаниматологи (Костин Э.Д., Костюченко А.Л.), известный специалист по антибиотикам (Терешин И.М.), патологоанатом (Агеев А.К.). В своей лекции М.И. Лыткин дал следующее определение сепсису: «...Общее неспецифическое инфекционное заболевание нециклического типа, вызываемое постоянным или периодическим проникновением в кровеносное русло различных микроорганизмов и их токсинов в условиях своеобразной реактивности организма. Этим в значительной степени обусловлена однотипность реак-

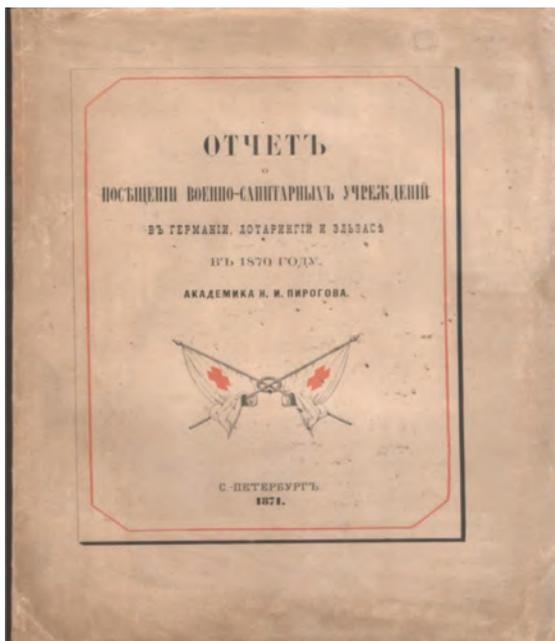


Рис. 1. Прижизненное издание отчета Н.И. Пирогова

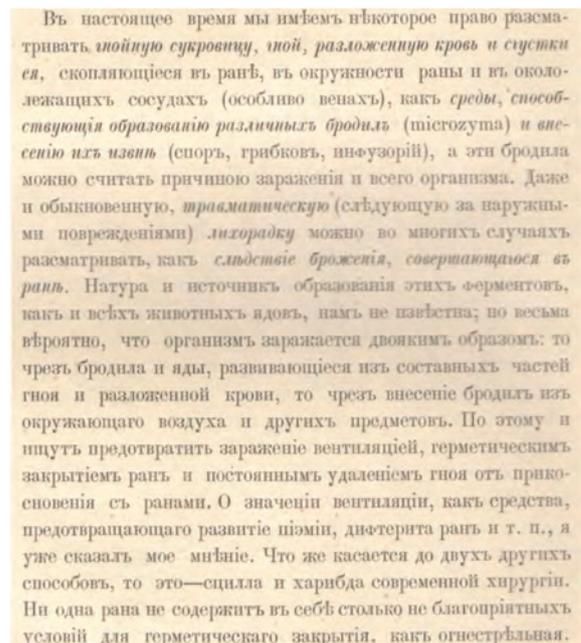


Рис. 2. Оригинальный текст Н.И. Пирогова



Рис. 3. Профессор Михаил Иванович Лыткин

ции (в основных ее чертах) организма, несмотря на различия вызывающих сепсис возбудителей: вид возбудителя накладывает лишь определенный отпечаток на клинические проявления септического процесса, мало влияя на его сущность [5]. Проблемы сепсиса имеют специфику в возрастном аспекте. Это нашло отражение в монографии А.Д. Островского и А.С. Воробьева «Сепсис новорожденных» [6]. На нее весьма существенное влияние оказал технический прогресс клинической медицины: вследствие резко возросшей инвазивности лечебно-диагностического процесса сепсис, при котором первичный очаг располагается в кровеносном русле и его микрофлора имеют свободный доступ непосредственно в кровоток, приобретает все большее практическое значение. М.И. Лыткин для этой формы сепсиса предложил термин «ангиогенный», выделив две его формы: 1) кардиогенный, т.е. с локализацией источников в полостях сердца (например, при инфекционном септическом эндокардите) и 2) эндovasкулярный (с локализацией источника в артериальном русле, в венозном русле и в системе микроциркуляции) [7]. А уже в 1986 г. состоялась Всесоюзная конференция «Ангиогенный сепсис», на которой с программным докладом «Ангиогенный сепсис как проблема современной медицины» выступил профессор М.И. Лыткин [8]. Его аргументы были полностью поддержаны академиком В.С. Савельевым. Дальнейшие широкомасштабные исследования и значительный клинический опыт привели к формированию самостоятельного направления клинической медицины — гнойно-септической кардиохирургии [9]. За цикл работ коллектив авторов во главе с академиком Ю.Л. Шевченко в 2000 г. был удостоен Государственной премии РФ.

Казалось бы, ставшие «классическими» отечественные понятия и термины в области хирургической инфекции подверглись кардинальной реформе в отношении сепсиса после того, как в 1991 г. в Чикаго на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины была представлена и рекомендована для внедрения в клиническую практику новая концепция о сепсисе. В соответствии с ней под термином «Сепсис» предложено понимать наличие четко установленного инфекционного очага, сопровождающегося совокупностью процессов системного эндотоксикоза и синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) или Systemic Inflammatory response Syndrome (SIRS) и органной дисфункцией (полиорганной недостаточностью). В руководстве «Хирургические инфекции» под редакцией И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда и С.А. Шляпникова (2003) эта концепция изложена детально. Решениями Согласительной конференции было рекомендовано использовать в клинической практике следующие термины и понятия. ССВР — это патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерацией тканей неинфекционной природы (травмой, панкреатитом, ожогом, ишемией или аутоиммунным повреждением тканей и др.) и характеризующееся наличием как минимум двух из четырех клинических признаков:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- частота сердечных сокращений > 90 ударов в 1 мин;
- частота дыхания > 20 дыханий в 1 мин (при ИВЛ $p_a\text{CO}_2 < 32$ мм рт ст);
- количество лейкоцитов $> 12 \times 10^9$ или $< 4 \times 10^9$ или количество незрелых форм превышает 10%.

Под сепсисом в широком смысле предлагается понимать наличие четко установленного инфекционного начала, послужившего причиной возникновения и прогрессирования ССВР.

Инфекция — микробиологический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или на их инвазию в поврежденные ткани организма-хозяина.

Бактериemia — присутствие живых бактерий в крови; присутствие вирусов, грибов или паразитов должно обозначаться иначе: вирусемия, фунгемиа, паразитемиа.

Септициемия определялась в прошлом как присутствие микробов или их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса. Однако этот термин в силу своей неопределенности вносит большие трудности в интерпретацию данных. В связи с этим его применение рекомендуется исключить из врачебной практики.

Признаками инфекционной природы прогрессирования ССВР (что дает основание для диагностики сепсиса) предлагается считать:

- устойчивую бактериемию (с наличием идентичной флоры);
- наличие обширного очага воспалительной альтерации.

Тяжелый сепсис характеризуется развитием одной из форм органно-системной недостаточности (респираторный дистресс-синдром взрослых, кардиогенная недостаточность кровообращения, острая почечная недостаточность – ОПН, коагулопатия и др.) при наличии установленного инфекционного очага и двух или более признаков ССВР.

Септический шок – обусловленное сепсисом снижение давления (гипотония: АД < 90 мм рт. ст.) в условиях адекватно восполненного объема циркулирующей крови и невозможность подъема артериального давления выше 90 мм рт. ст. путем использования симпатомиметиков. Иначе говоря, септический шок можно рассматривать как одну из форм сепсис-синдрома, при которой отмечается несостоятельность сосудистой регуляции.

Если в первые годы после проведения конференции критические статьи несли явную идеологическую направленность с целью ревизии самих понятий, то в последнее время они направлены на уточнение и патофизиологическое обоснование используемых терминов. В нашей стране в 1998 г. состоялась попытка проведения аналогичной американской Согласительной конференции на базе Института хирургии им. А.В. Вишневского. Последовавшая вслед за конференцией дискуссия на страницах журнала «Хирургия» выявила широкую гамму представлений, характеризующих состояние проблемы хирургического сепсиса в отечественной медицинской школе. Несмотря на это, в 2001 г. на конференции, проходившей в Институте хирургии им. А.В. Вишневского, принято предложение об унификации терминологии сепсиса в соответствии с международной классификацией.

Классификация сепсиса в зависимости от источника процесса:

- Посттравматический: раневой; ожоговый.
- Легочный.
- Ангиогенный.
- Кардиогенный.
- Абдоминальный: билиарный; анкреатогенный; интестиногенный; перитонеальный; аппендикулярный.
- Воспалительных заболеваний мягких тканей.
- Урологический [10].

2016 г. ознаменовался выходом новых консенсусных дефиниций сепсиса и септического шока, авторами которых были эксперты Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive

Care Medicine (ESICM). Их появление было вполне ожидаемым в связи с публикациями последних лет и характером дискуссий, проходивших на ряде крупных международных форумов. Ведя хронологию отсчета критериев сепсиса от согласительной конференции 1991 г. и принимая во внимание результаты работы рабочей группы пяти международных медицинских сообществ в 2001 г., новый документ был назван «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» [11]. Его авторы предлагают еще более упрощенное определение: «Сепсис – это опасное для жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает его собственные ткани и органы» [12].

Так уж сложилось, что клиницисты лечат больных, страдающих от конкретного заболевания, а специалисты-реаниматологи, как бы пафосно это ни звучало, борются за жизнь пациента при жизнеугрожающих состояниях, независимо от причин, приведших к их развитию. За последние четверть века в хирургической инфектологии понятийно-терминологический аппарат резко сместился к дефинициям на основе синдромных представлений, что отражает современные представления о патогенезе воспаления, достижения реаниматологии. Но при этом классическое понимание воспаления как типового патологического процесса остается неизменным. Клиническое мышление хирургов направлено на раннее распознавание состояний, угрожающих развитием сепсиса и принятие хирургической тактики, позволяющей его предотвратить. Лечение больных септическим шоком – компетенция реаниматологов. Резонно, если понятийно-терминологический аппарат этой проблемы будут определять прежде всего реаниматологи. Несомненно, дальнейшее изучение проблемы сепсиса потребует более тесного контакта хирургов, морфологов, микробиологов и представителей других направлений клинической и теоретической медицины, патобиологии и патофизиологии.

Особую главу в истории изучения сепсиса сыграли инфекционисты. И это естественно, ведь природа сепсиса – инфекционная. Прежде всего, следует отметить члена-корреспондента РАМН В.Г. Бочоришвили, чье научное мировоззрение формировалось в стенах первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии [13]. В 1970 – 1973 гг. он был министром здравоохранения Грузии и одновременно заведовал кафедрой инфекционных болезней Тбилисского института усовершенствования врачей. Опираясь на собственный опыт и энтузиазм единомышленников, он впервые показал, что во второй половине XX в. проблема сепсиса главным образом организационная. Приказом министра

здравоохранения Грузинской ССР от 07.07.1979 г. была создана специальная противосепсисная служба. Она была представлена Республиканским противосепсисным центром в Тбилиси и его филиалами в крупных городах республики [14]. Это был первый в стране такой специализированный центр. На его базе регулярно проводились научные форумы. Проблема сепсиса превратилась в целое направление — сепсисологию. Большой авторский коллектив под руководством профессора В.Г. Бочоришвили издал монографию «Сепсисология с основами инфекционной патологии» [15], в которой отражен уникальный опыт Республиканского противосепсисного центра Грузии по борьбе с сепсисом, позволивший резко улучшить диагностику и лечение этого тяжелого заболевания и снизить летальность в 3–4 раза при хирургическом сепсисе. Будучи блестящим лектором, В.Г. Бочоришвили активно участвовал в научных дискуссиях. Так, в дискуссии о сепсисе (по поводу статьи П.Н. Напалкова «Хирургическое понимание сепсиса») при самом глубоком уважении к оппоненту он сделал знаковое замечание: «Сепсис должен быть понят не хирургически, терапевтически, акушерски или педиатрически, а как сам по себе определенный патологический процесс, определенная форма многих генерализованных инфекционных заболеваний» [16].

К концу XX в. в медицинском сообществе право жизни обрел термин «Инфектология». Пожалуй, впервые он активно стал использоваться на юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней [17]. По инициативе академика Ю.В. Лобзина с 2009 г. регулярно издается научно-практический «Журнал инфектологии». В докладе «Проблема инфекции в медицине» на заседании Президиума Северо-Западного отделения РАМН и Ученого совета Научно-исследовательского института детских инфекций 26 ноября 2010 г. Ю.В. Лобзин четко обозначил место инфектологии в медицине (рис. 4) [18].



Рис. 4. Проблема инфекции

Несомненно, переход от сепсисологии к инфектологии существенно расширит научное мировоззрение клиницистов. Однако клинический раздел инфектологии — это вершина айсберга, прогресс в борьбе с инфекциями возможен только при самом тесном сотрудничестве со специалистами не только общебиологических, но и фундаментальных наук. А непрерывный метаморфоз понятийного аппарата призван вносить ясность в изучаемую проблему, четко определять место новым открытиям в общей структуре научного поиска.

Литература

1. Ивашкевич, Г.А. Механизм развития септических метастазов / Г.А. Ивашкевич // Вестн. хирургии. — 1985. — Т. 134, № 2. — С. 3–6.
2. Пирогов, Н.И. Отчет о посещении военно-санитарных учреждений в Германии, Лотарингии и Эльзасе в 1870 году академика Н.И. Пирогова / Н.И. Пирогов. — СПб.: Издание Общества попечения о больных и раненых воинах, 1871. — 151 с.
3. Шлапоберский, В.Я. Хирургический сепсис (клиника и лечение) / В.Я. Шлапоберский. — М.:Б.и., 1952. — 196 с.
4. Лыткин, М.И. Септический шок / М.И. Лыткин [и др.]. — Л.: Медицина, 1980. — 240 с.
5. Лыткин, М.И. Сепсис (патогенез, клиника, лечение) / М.И. Лыткин. — Л.:Б.и., 1984. — 32 с.
6. Островский, А.Д. Сепсис новорожденных / А.Д. Островский, А.С. Воробьев. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1985. — 248 с.
7. Лыткин, М.И. Ангиогенный сепсис / М.И. Лыткин, Н.Н. Шихвердиев // Вестн. хирургии. — 1983. — Т. 130, № 4. — С. 135–139.
8. Лыткин, М.И. Ангиогенный сепсис как проблема современной медицины / М.И. Лыткин // Всесоюзная конференция «Ангиогенный сепсис». — Л., 1986. — С. 3–4.
9. Шевченко, Ю.Л. Гнойно-септическая кардиохирургия — новое направление в хирургии сердца / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Инфекционные болезни: Взгляд в будущее. — СПб., 1999. — С. 5–16.
10. Хирургические инфекции : руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — СПб: Питер, 2003. — 864 с.
11. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2016. — Т. 13; № 4. — С. 4–11.
12. Мишнев, О.Д. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса / О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг, О.В. Зайратьянц // Архив патологии. — 2016. — № 6. — С. 3–8.
13. Лобзин, Ю.В. Сто лет служения Отечеству / Ю.В. Лобзин // Инфектология: Достижения и перспективы. — СПб., 1996. — С. 17–18.
14. Бочоришвили, В.Г. Диагностика и лечение сепсиса / В.Г. Бочоришвили // ВМЖ. — 1983. — № 5. — С. 37–40.
15. Сепсисология с основами инфекционной патологии / под ред. В.Г. Бочоришвили. — Тбилиси: Мецниереба, 1988. — 808 с.
16. Бочоришвили, В.Г. К дискуссии о сепсисе (по поводу статьи П.Н. Напалкова «Хирургическое понимание сепсиса») / В.Г. Бочоришвили // Хирургия. — 1987. — № 3. — С. 80–82.
17. Инфектология: Достижения и перспективы / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ВМедА, 1996. — 232 с.

18. Лобзин Ю.В. Проблема инфекции в медицине. — СПб.: Б.и., 2010. — 25 с.

References

1. Ivashkevich G.A. Mekhanizm razvitiya septicheskikh metastazov // Vestn. hirurgii. — 1985. — Т. 134, №2. — С. 3-6.
2. Pirogov N.I. Otchet o poseshchenii voenno-sanitarnykh uchrezhdenij v Germanii, Lotaringii i El'zase v 1870 godu akademika N.I. Pirogova. — SPb.: Izdanie Obshchestva popecheniya o bol'nyh i ranenyyh voynah, 1871. — 151 s.
3. Shlapoberskiy V.YA. Hirurgicheskij sepsis (klinika i lechenie). — M.:B.i., 1952. — 196 s.
4. Lytkin M.I., Kostin E.D., Kostyuchenko A.L., Tereshin I.M. Septicheskij shok. — L.:Medicina, 1980. — 240 s.
5. Lytkin M.I. Sepsis (patogenez, klinika, lechenie). — L.:B.i., 1984. — 32 s.
6. Ostrovskij A.D., Vorob'ev A.S. Sepsis novorozhdennyh. — Izd. 2-e, pererab. i dop. — L.:Medicina, 1985. — 248 s.
7. Lytkin M.I., SHihverdiev N.N. Angiogennyj sepsis // Vestn. hirurgii. — 1983. — Т. 130, № 4. — С. 135-139.
8. Lytkin M.I. Angiogennyj sepsis kak problema sovremennoj mediciny // Vsesoyuznaya konferenciya «Angiogennyj sepsis». — L., 1986. — С. 3-4.
9. Shevchenko YU.L., Matveev S.A., Hubulava G.G., SHihverdiev N.N. Gnojno-septicheskaya kardiohirurgiya — novoe napravlenie v hirurgii serdca // Infekcionnye bolezni: Vzglyad v budushchee. — SPb., 1999. — С.5-16.
10. Hirurgicheskie infekcii: rukovodstvo / Pod red. I.A. Eryuhina, B.R. Gel'fanda, S.A. SHlyapnikova. — SPb: Piter, 2003. — 864 s.
11. Rudnov V.A., Kulabuhov V.V. Sepsis-3: obnovlennyye klyuchevyye polozheniya, potencial'nyye problemy i dal'nejshie prakticheskie shagi // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2016. — Т. 13; № 4. — С. 4 — 11.
12. Mishnev O.D., Grinberg L.M., Zajrat'yanc O.V. Aktual'nyye problemy patologii sepsisa: 25 let v poiskah konsensusa // Arhiv patologii. — 2016 № 6. — С. 3 8.
13. Lobzin YU.V. Sto let sluzheniya Otechestvu // Infektologiya: Dostizheniya i perspektivy. — SPb., 1996. — С. 17-18.
14. Bochorishvili V.G. Diagnostika i lechenie sepsisa // VMZH. — 1983. — № 5. — С. 37-40.
15. Sepsisologiya s osnovami infekcionnoj patologii / Pod red. V.G. Bochorishvili. — Tbilisi: Mecniereba, 1988. — 808 s.
16. Bochorishvili V.G. K diskussii o sepsise (Po povodu stat'i P.N. Napalkova «Hirurgicheskoe ponimanie sepsisa») // Hirurgiya. — 1987. — № 3. — С. 80-82.
17. Infektologiya: Dostizheniya i perspektivy / Pod red. YU.V. Lobzina. — SPb.: VMedA, 1996. — 232 s.
18. Lobzin YU.V. Problema infekcii v medicine. — SPb.: B.i., 2010. — 25 s.

Автор:

Матвеев Сергей Анатольевич — заведующий кафедрой хирургических инфекций Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-915-110-98-50, e-mail: gלבcenter@mail.ru

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.О. Ефремов¹, О.А. Герасимова², К.В. Козлов¹, И.А. Габдрахманов¹, К.В. Жданов¹

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

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report)

D.O. Efremov¹, O.A. Gerasimova², K.V. Kozlov¹, I.A. Gabdrakhmanov¹, K.V. Zhdanov¹

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

² Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма. В настоящее время известно 8 серотипов герпес-вирусов, патогенных для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, ветряной оспы — опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов. Первичное инфицирование герпес-вирусами в 60–90 % случаев происходит в раннем детском возрасте, и, как правило, не сопровождается типичными клиническими проявлениями. В связи с отсутствием в нашей стране обязательной регистрации заболеваемости герпес-вирусными инфекциями истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и стран СНГ ежегодно инфицируется около 20 млн человек. Герпес-вирусы в большей или меньшей степени могут считаться гепатотропными. Большое число исследований посвящено проблеме цитомегаловирусной инфекции, одним из проявлений которой является гепатит. Наиболее часто цитомегаловирусный гепатит встречается у иммунокомпрометированных лиц или у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, также описываются случаи цитомегаловирусного гепатита и у иммунокомпетентных лиц. При трансплантации печени без противовирусной терапии цитомегаловирусная инфекция проявляется у 11–28,5 % реципиентов и может приводить к развитию печеночной недостаточности, потере трансплантата и гибели реципиента. Выполнение диагностических исследований как серологическими, так и молекулярно-биологическими методами на разных сроках после трансплантации печени позволяет своевременно выявить цитомегаловирусную инфекцию, начать лечение и тем самым избежать отторжения трансплантата и гибели реципиента.

Ключевые слова: герпес-вирусы, цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный гепатит, иммуносупрессивная терапия, ортотопическая трансплантация печени.

Abstract

Herpes viruses are widespread in the human population, they are able to infect almost all organs and systems of the body. Currently, 8 serotypes of herpesviruses pathogenic for humans are known: herpes simplex viruses of the 1st and 2nd type, chickenpox — herpes zoster, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, 6th, 7th and 8th human herpes viruses. Primary infection with herpes viruses in 60–90 % of cases occurs in early childhood, and, as a rule, is not accompanied by typical clinical manifestations. Due to the lack of mandatory registration of the incidence of herpes virus infections in our country, the true number of patients is unknown. It is believed that about 20 million people are infected every year in Russia and the CIS countries. Herpes viruses, to a greater or lesser extent, can be considered hepatotropic. A large number of studies are devoted to the problem of cytomegalovirus infection, one of the manifestations of which is hepatitis. Most often, cytomegalovirus hepatitis occurs in immunocompromised individuals or in patients receiving immunosuppressive therapy, cases of cytomegalovirus hepatitis and in immunocompetent individuals are also described. With liver transplantation without antiviral therapy, cytomegalovirus infection manifests itself in 11–28,5 % of recipients and can lead to the development of liver failure, loss of transplant and death of the recipient. Performing diagnostic studies using both serological and molecular biological methods at different periods after liver transplantation allows to detect cytomegalovirus infection timely and initiate treatment, thereby avoiding graft rejection and the death of the recipient.

Key words: Herpes viruses, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus hepatitis, immunosuppressive therapy, orthotopic liver transplantation.

Введение

Высокая заболеваемость герпес-вирусными инфекциями (ГВИ) является одной из актуальных проблем современной медицины. Герпес-вирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1].

После попадания в организм человека ГВ пожизненно персистируют в нем в виде латентной формы инфекции. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что различные факторы, вызывающие как функциональную, так и органическую иммуносупрессию (грипп и другие острые респираторные заболевания, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и др.), могут спровоцировать реактивацию с последующим развитием клинически выраженных форм ГВИ и развитием вторичной иммунологической недостаточности [1].

Восприимчивость к ВГ высока. Первичное инфицирование ВГ в 60–90% случаев происходит в раннем детском возрасте, и, как правило, не сопровождается типичными клиническими проявлениями. Антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100% населения, к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) – у 85–95%, к цитомегаловирусу (ЦМВ) – у 60–85%, причем у 12–15% из них отмечаются рецидивирующие формы заболевания, а у 30% инфекция обнаруживается в субклинической и латентной форме [2–6].

Способность ГВ поражать практически все органы и системы организма обуславливает многообразие клинических проявлений. [7]. С патологическим воздействием ГВ связывают проблемы внутриутробного инфицирования, посттрансфузионного синдрома, гепатитов, нефритов, болезней желудочно-кишечного тракта, урогенитальных заболеваний, трансплантации органов и тканей, онкогенеза, тератогенеза и др. [8].

Внедрение в клиническую практику методов диагностики, позволяющих определить этиологию инфекционных заболеваний, дало возможность определить, что к причинам инфекционных поражений печени, помимо вирусов гепатита А, В (HBV), С (HCV), D, E, относятся и ГВ. В первую очередь, следует отметить, что ЦМВ и ВЭБ могут обладать гепатотропной активностью. Считается, что ЦМВ тропен к эпителию желчевыводящих путей и может приводить к развитию гепатита с холестатическим синдромом [2, 3, 4, 7]. В ряде случаев ГВ могут вызывать развитие фульминантного гепатита или формирование фиброза с дальнейшим прогрессированием до цирроза печени (ЦП), особенно у иммунокомпрометированных лиц или

у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Это диктует необходимость учитывать ГВ при проведении дифференциального диагноза как у иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных больных с различными поражениями печени [9, 10, 11].

Применение иммуносупрессивной терапии и глюкокортикостероидов после трансплантации органов не только способствует реактивации латентной ЦМВ-инфекции, но и повышает восприимчивость пациента к первичному заражению ЦМВ-инфекцией от серопозитивных доноров [12]. Цитомегаловирусное поражение трансплантата отмечается у 11–28,5% пациентов, подвергшихся трансплантации печени по поводу различных причин (аутоиммунные болезни печени, вирусные гепатиты и т. п.). По данным Barkholt L.M. et al. (1995), ДНК ЦМВ обнаруживается в гепатоцитах 20% реципиентов трансплантата печени, имеющих клинико-биохимическую и гистологическую картину хронического гепатита [13].

Как известно, выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин, как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. Вот уже на протяжении более 50 лет, прошедших с момента первой успешной трансплантации печени (ТП) в 1963 г. американским хирургом Т. Старзлом, ЦМВ остается одним из наиболее распространенных вирусов, влияющих на результаты этой операции. ЦМВ-инфекция является распространенным осложнением после успешно проведенной ТП и может приводить к развитию печеночной недостаточности, отторжению трансплантата и гибели реципиента [14, 15].

Клинический случай

Рассмотрен клинический случай развития ЦМВ-инфекции на фоне приема иммуносупрессивной терапии после ортотопической трансплантации печени.

Больной Н., 55 лет. Больным считает себя с 2014 г., когда появились жалобы на тупые боли в эпигастральной области и правом подреберье, тошноту, тяжесть, возникающие после приема пищи, кожный зуд, иктеричность склер и кожных покровов. В ходе стационарного обследования был выставлен диагноз: «Первичный билиарный цирроз печени, класс В по Чайльд – Пью». Пациент состоял на учете у гастроэнтеролога по месту жительства, получал симптоматическую терапию (омепразол, урсодезоксихолиевую кислоту). В 2016 г. больной включен в лист ожидания по программе трансплантации печени. В октябре 2018 г. больному выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от трупного донора. Назначена иммуносупрессивная терапия препаратами такролимус 3 мг утром, 3 мг вечером, ми-

кофеноловая кислота 720 мг 2 раза в сутки утром и вечером, преднизолон 20 мг 1 раз в сутки утром. На 20-е сутки нахождения в стационаре у больного появились жалобы на общую слабость, озноб. При объективном осмотре обращала на себя внимание субиктеричность склер, при проведении термометрии – повышение температуры тела до 38,5° С. В клиническом анализе крови: лейкоциты $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ (сегментоядерные 63,9%, лимфоциты 29,3%, моноциты 6,8%), гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $102 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 75 мкмоль/л (6,8–26 мкмоль/л), прямой билирубин 40,7 мкмоль/л (0–8,6 мкмоль/л), альбумин 38 г/л (35–50 г/л), АСТ 62 МЕ/л (10–34 МЕ/л), АЛТ 154 МЕ/л (10–50 МЕ/л), щелочная фосфатаза 185 МЕ/л (40–150 МЕ/л), общий белок 56 г/л (63–87 г/л), ГГТ 244 МЕ/л (9–64 МЕ/л), ЛДГ 167 МЕ/л (125–220 МЕ/л). В ходе диагностического поиска причин, вызвавших лихорадку, холестатический, цитолитический синдром, пациенту выполнен ряд исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости (для исключения послеоперационных осложнений со стороны желчевыводящих путей, сосудистых осложнений), исследования для определения развития инфекционных осложнений: de novo вирусного гепатита С, de novo или реактивации скрытой формы вирусного гепатита В, ЦМВ, ВЭБ. В ходе проведенного обследования данных за нарушение кровотока, нарушения со стороны желчевыводящих путей не получено. Маркеры вирусных гепатитов С, В не обнаружены, ДНК HBV, РНК HCV, ДНК ВЭБ методом ПЦР не обнаруживалась. Выявлена ДНК ЦМВ методом ПЦР – $3,0 \times 10^3 \text{МЕ}/\text{мл}$. Пациенту назначена терапия препаратом Валганцикловир 450 мг 2 раза в сутки 21 день. На фоне проводимой противовирусной терапии биохимические показатели крови, характеризующие холестатический и цитолитический синдромы, нормализовались, лихорадка отсутствовала. Отмечалось стойкое подавление репликативной активности ЦМВ, ДНК ЦМВ в сыворотке крови не определялась при проведении повторного исследования методом ПЦР через 30 дней после начала противовирусной терапии. В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений, больной выписан из стационара на 44-е сутки с нормальными клинико-лабораторными показателями.

Развитие ЦМВ-инфекции после ОТП возможно по 3 клиническим сценариям: первичная ЦМВ-инфекция, которая развивается у ЦМВ-серонегативного реципиента, который получает орган от ЦМВ-серопозитивного донора, вторичная инфекция или реактивация ЦМВ в посттрансплантационный период у ЦМВ-серопозитивного реципиента,

супер-инфекция ЦМВ или реинфекция происходит у ЦМВ-серопозитивного реципиента, который получает орган от ЦМВ-серопозитивного донора. Невозможно отличить суперинфекцию от реактивации собственной инфекции без использования сложных генетических исследований. Тем не менее, считается, что реактивация ЦМВ донора встречается чаще, чем реактивация ЦМВ реципиента [16].

Таким образом, у данного пациента мы наблюдали ЦМВ-инфекцию, протекающую в форме ЦМВ-гепатита. Достоверно не определить, какой из 3 вариантов развития мы наблюдали, так как не был известен статус донора и реципиента по наличию ЦМВ. Основной причиной развития манифестной формы ЦМВ-инфекции стал прием иммуносупрессивных препаратов после перенесенной ОТП.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что в условиях современной иммуносупрессивной терапии возрастает частота ЦМВ-инфекции у реципиентов с печеночным трансплантатом, которая может протекать в форме ЦМВ-гепатита и приводить к дисфункции и отторжению трансплантата. Именно поэтому целесообразно проведение исследований крови на наличие анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG, исследование крови на наличие ДНК ЦМВ с определением количественного содержания как у пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП, так и у потенциальных доноров [17]. Согласно рекомендациям по трансплантации печени EASL (2016), пациентам со стойким или нарастающим уровнем виремии ЦМВ рекомендуется стратегия «упреждающей» этиотропной терапии для предотвращения возникновения манифестных форм заболевания. Превентивную терапию следует проводить в течение 3 мес., начиная с 10-го дня после операции. Это позволяет сократить число реакций отторжения трансплантата, улучшить показатели выживаемости реципиентов на разных сроках после трансплантации. Препаратом выбора для профилактики развития манифестных форм заболевания является валганцикловир, применяемый в дозировке 450 мг 2 раза в сутки. При развитии манифестной формы ЦМВ-инфекции лечение проводится по схеме: ганцикловир 5 мг на кг массы тела внутривенно 2 раза в день 21 день или валганцикловир внутрь 450 мг 2 раза в день.

Литература

- Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека : руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
- Руководство по инфекционным болезням : в 2 кн / Ю.В. Лобзин [и др.] – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2011. – Кн. 2 – 744 с.
- Кожевина, Г.И. Цитомегаловирусный мононуклеоз у ребенка / Г.И. Кожевина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, №. 3. – С. 100–101.

4. Егорова, Н.Ю. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н.Ю. Егорова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 4. — Приложение Consillium medicum. — С. 73–79.

5. Aarnisalo J., Ilonen J., Vainionpaa R., Kaitosaari T., Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jun; 35(10): 750-753.

6. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K.. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*: Cambridge University Press; c 2007. 1408 p.

7. Герпес-вирусная инфекция / А.К. Полукчи [и др.]. — М.: Эксмо, 2009. — 304 с.

8. Brennan D.C. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997 Jan; 8(1): 118-125.

9. Учайкин, В.Ф. Герпесвирусные гепатиты у детей / В.Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136–142.

10. Смирнов, А.В. Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита / А.В. Смирнов // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 18–23.

11. Bruminhent J., Razonable R. R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*. 2014 Jun; 6(6): 370-383.

12. Прокопенко, Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки / Е.И. Прокопенко // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 108–116.

13. Barkholt L. M., Johansson B., Veress J., Andersson J. P., Ehrnst A. Polymerase chain reaction for the early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995 Aug; 4(2): 121–134.

14. Razonable R. R., Emery V. C. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2004 Feb; 11(3): 77–86.

15. Razonable R. R., Paya C. V. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2003 Dec; 10(3): 60–65.

16. Chou S. W. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors. *The Journal of infectious diseases*. 1989 Jul; 160 (1): 5–11.

17. Sia I. G., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000 Jan; 13(1): 83–121.

References

1. Isakov, V. A. *Human herpesvirus infections: a guide for doctors* / V. A. Isakov, E. I. Arhipova, D. V. Isakov. — SPb.: Speclit, 2006. — 303 p (in Russian).

2. *Infectious Disease Guide* / Lobzin Ju. V. — SPb.: Foliant, 2011. — 744 p (in Russian).

3. Kozhevina G. I. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2(3): 100-101 (in Russian).

4. Egorova N. Ju. *Pediatrija. Prilozhenie Consillium medicum*. 2010; 4: 73–79 (in Russian).

5. Aarnisalo J., Ilonen J., Vainionpaa R., Kaitosaari T., Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jun; 35(10): 750-753.

6. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K.. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*: Cambridge University Press; c 2007. 1408 p.

7. *Herpesvirus infection* / A. K. Polukchi [i dr.]. — Moscow: Exmo, 2009. — 304 p (in Russian).

8. Brennan D. C. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997 Jan; 8(1): 118-125.

9. Uchajkin V. F. *Pediatrija. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2012; 91(3): 136-142 (in Russian).

10. Smirnov A. V. *Children's infections*. 2008; 7(1): 18-23 (in Russian).

11. Bruminhent J., Razonable R. R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*. 2014 Jun; 6(6): 370-383.

12. Prokopenko E. I. *Nephrology and dialysis*. 2003; 5(2): 108-116 (in Russian).

13. Barkholt L. M., Johansson B., Veress J., Andersson J. P., Ehrnst A. Polymerase chain reaction for the early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995 Aug; 4(2): 121–134.

14. Razonable R. R., Emery V. C. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2004 Feb; 11(3): 77–86.

15. Razonable R. R., Paya C. V. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2003 Dec; 10(3): 60–65.

16. Chou S. W. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors. *The Journal of infectious diseases*. 1989 Jul; 160 (1): 5–11.

17. Sia I. G., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000 Jan; 13(1): 83–121.

Авторский коллектив:

Ефремов Дмитрий Олегович — клинический ординатор клиники инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-179-96-44, e-mail: Efremov-d24@mail.ru

Герасимова Ольга Анатольевна — ведущий научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, д.м.н.; тел.: 8(812)596-90-96, e-mail: ren321@mail.ru

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

Габдрахманов Ильнур Агисович – старший ординатор клиники инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.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

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

Е.Н. Сергиенко¹, О.Н. Романова¹, А.А. Ключарева², Н.В. Климович², С.К. Клецкий³, И.В. Сахаров³, Т.И. Лисицкая⁴, А.М. Кашкан⁴, М.Д. Очеретный⁴, Е.А. Булдык⁴, В.П. Грынчак⁴, Ю.В. Стрижак⁴

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Минское городское клиническое патолого-анатомическое бюро, Минск, Беларусь

⁴ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Clinical observations of giant cell hepatitis in children

E.N. Sergienko¹, O.N. Romanova¹, A.A. Klyuchareva², N.V. Klimovich²,

S.K. Kletskiy³, I.V. Sakharov³, T.I. Lisitskaya⁴, A.M. Kashkan⁴, M.D. Ocheretny⁴, E.A. Buldyk⁴, V.P. Grinchak⁴, Yu.V. Strizhak⁴

¹ Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

² Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus

³ Minsk city clinical pathoanatomical bureau, Minsk, Belarus

⁴ City children's infectious clinical hospital, Minsk, Belarus

Резюме

Гигантоклеточный гепатит характеризуется наличием воспалительного инфильтрата и гигантских многоядерных клеток в печеночной паренхиме. Гигантоклеточная трансформация представляет собой необычный ответ гепатоцитов на различные повреждающие факторы, обычно с неблагоприятным клиническим исходом. Гигантоклеточный гепатит обычно наблюдается при неонатальных и инфантильных заболеваниях печени и редко у взрослых (постинфантильный гигантоклеточный гепатит). Гигантоклеточный гепатит ассоциируется со многими заболеваниями, включая токсическое воздействие лекарственных средств, вирусные и аутоиммунные заболевания печени. Наиболее распространенным является аутоиммунный гепатит. Мы сообщаем о нескольких клинических случаях гигантоклеточного гепатита с обзором литературы относительно различных этиологических агентов и их соответствующих прогностических результатов.

Ключевые слова: гигантоклеточный гепатит, печень, исход, дети.

Abstract

Giant cell hepatitis is characterized by inflammation and large multinucleated hepatocytes in hepatic parenchyma. It is an unusual hepatocytes response to various noxious stimuli, characterized by presence of multinucleated cells in liver with generally dismal clinical outcome. Giant cell hepatitis is commonly reported in neonatal and infantile liver diseases but rarely in adults (postinfantile giant cell hepatitis). Giant cell hepatitis is associated with many diseases, including drugs toxicity, viral and autoimmune liver diseases, with autoimmune hepatitis being the most prevalent. We report some clinical cases of giant cell hepatitis with review of literature regarding various etiological agents and their respective prognostic outcome.

Key words: giant cell hepatitis, liver, outcome, children.

Введение

Последнее время в литературе все чаще появляются научные публикации с клиническими случаями гигантоклеточного гепатита (giant cell hepatitis), который протекает в виде подострого или хронического процесса, нередко с тяжелым течением и переходом в фульминантный гепатит [1–4].

Гигантоклеточный гепатит (ГКГ) является более распространенным проявлением заболеваний печени в педиатрической практике и редко встречается у подростков и взрослых, в английской ли-

тературе за последние два десятилетия описано около 100 случаев.

Спорадические случаи ГКГ были зарегистрированы во многих индустриально развитых странах Америки, Европы, Азии и Австралии, однако пути передачи остаются неизученными именно из-за нечастой встречаемости заболевания [5, 6]. Некоторое время назад ГКГ именовали гепатитом G от английского «gigant cell» (гигантоклеточный), сейчас термином гепатит G обозначают совершенно иное заболевание.

ГКГ представляет собой патологическое состояние, характеризующееся воспалением и наличием больших многоядерных гепатоцитов в печеночной паренхиме. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, наряду с экстрамедуллярным гемопоэзом, является общим ответом при патологии печени, особенно у детей раннего возраста. Поэтому ГКГ можно наблюдать при самых разнообразных воспалительных и холестатических заболеваниях печени как следствие необъяснимой регенеративной реакции гепатоцитов на различные вредные стимулы. Характерным патогистологическим и одновременно диагностическим признаком является слияние гепатоцитов в крупные многоядерные синцитиальные структуры, легко определяемые в срезах биопсийного или аутопсийного материала. Нередко наблюдаются гепатоцеллюлярные некрозы и явления холестаза [6].

К сожалению, ни патогенез, ни этиологию ГКГ не удалось полностью изучить и объяснить до сих пор. С учетом накопившейся информации за последние десятилетия, установлено, что причиной ГКГ могут быть лекарственные средства, вирусы, ИДС и аутоиммунные заболевания печени (табл.). Клинический исход зависит от этиологии и варьируется от нормализации гистологии печени до прогрессирования с развитием цирроза или молниеносного гепатита [4, 7, 8, 9].

Согласно данным литературы, представленные в таблице лекарственные средства способны поражать гепатоциты с образованием гигантских гепатоцитов. По клиническим проявлениям и лабораторным изменениям ГКГ на фоне приема лекарств различными авторами в основном описан как гепатит умеренной активности. Исключение составляют несколько случаев с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом [5, 10].

При аутоиммунных заболеваниях аутоиммунный гепатит является одной из основных причин ГКГ, на долю которого приходится около 40% всех случаев [1, 11]. Механизм формирования гигантских клеток в случаях аутоиммунных нарушений до сих пор неизвестен. Слияние моноядерных ге-

патоцитов или ядерная пролиферация, не сопровождаемая клеточным делением, представляет собой две распространенные патогенетические гипотезы. Это может быть связано с аутоиммунным заболеванием как таковым за счет формирования иммунных комплексов или сосудистой патологии, создающих проблему питания гепатоцитов. Клинически ГКГ при аутоиммунной патологии имеет тяжелое течение и у большинства пациентов прогрессирует еще до формирования цирроза печени [12, 13].

Согласно представленным результатам исследований авторов из различных стран, определенную роль в формировании ГКГ могут играть вирусы гепатитов А, В, С, Е, ВИЧ, герпес-вирусы и вирусы из семейства Paramyxoviridae [4, 14, 15]. Наиболее часто в публикациях представлены клинические случаи с развитием ГКГ у пациентов с микстинфекциями гепатит С (В) + ВИЧ [9, 16]. Имеются немногочисленные литературные данные о тяжелом течении гепатита А у пациентов с наличием антинуклеарных антител, ВЭБ-инфекции с развитием ГКГ и фульминантной печеночной недостаточности [6, 15].

Семейство Paramyxoviridae включает большое количество вирусов (вирусы парагриппа, кори, респираторно-синцитиальный вирус и др.), и нередко именно с ними связывают случаи ГКГ. Доказательства парамиксоподобных вирусных частиц в формировании ГКГ впервые были сообщены Phillips et al. в серии из 10 пациентов. На протяжении 6 лет в одной из канадских клиник наблюдались 10 пациентов в возрасте от 5 месяцев до 41 года, поступивших с картиной тяжелого гепатита, который сначала расценивался как «гепатит ни А ни В». Гистологически у этих пациентов обнаруживались синцитиальные гигантские клетки, а также структуры внутри цитоплазмы, напоминавшие нуклеокапсид парамиксовирусов. Кроме того, у одного из двух шимпанзе, который был инфицирован гомогенатом печени пациента, было отмечено нарастание титра антител против парамиксовирусов. Клиническое течение гепати-

Таблица

Этиологические причины гигантоклеточного гепатита

Лекарственные средства	Метотрексат, 6-меркаптапурин, п-аминосалициловая кислота, амитриптилин, хлордиазепоксид, хлорпромазин, фитотерапия
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полиартрит, язвенный колит, аутоиммунная гемолитическая анемия, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, узелковый полиартериит, первичный билиарный цирроз
Вирусы	Вирусы гепатитов А, В, С, Е, герпес-вирусы (особенно 4-го, 5-го, 6-го типов), вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), парамиксовирусы
Другие причины	Хроническая лимфоцитарная лейкемия, лимфома, саркоидоз, синдром Кугельберга — Веландера, гипопаратиреоз, серповидноклеточная анемия, трансплантация печени, дефицит α -1-антитрипсина, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, билиарная атрезия, синдром Алажиля

та у всех пациентов было тяжелым. 5 из 10 больных удалось спасти только благодаря трансплантации печени [4, 6].

Исследователями установлено, что ГКГ является прогрессирующим и часто фатальным заболеванием с выживаемостью лишь около 50% без ортотопической трансплантации печени. Высокий уровень летальности часто обусловлен тяжелой печеночной недостаточностью или сепсисом при агрессивном применении иммунодепрессантов [4].

Терапия пациентов с ГКГ вызывает определенные сложности у врачей различных специальностей [2]. В литературе имеется несколько случаев, когда лечение ГКГ с использованием рибавирина было успешным, но это же лечение было неэффективно в других случаях. Поэтому, несмотря на то, что данное средство достаточно эффективно против парамиксовирусов, рибавирин нуждается в дальнейшей клинической оценке при данной патологии. По результатам ряда исследований установлено, что при коинфекции вирусных гепатитов и ВИЧ или при изолированных положительных HCV, HBV специфическое лечение пегилированным интерфероном и рибавирином может приводить к гистологическому разрешению и улучшению биохимических показателей. Значительное число пациентов с аутоиммунными заболеваниями реагируют на терапию преднизолоном самостоятельно или в сочетании с иммунодепрессантом [2, 4].

Таким образом, ГКГ — это исключительно гистологический диагноз, основанный на морфологическом выявлении «гигантских» гепатоцитов, поэтому он является описательным термином и не говорит об этиологии заболевания. Этиология ГКГ многообразна, а механизмы развития до сих пор остаются не изученными. Клинически ГКГ может протекать от легких форм (с развитием желтухи и незначительным повышением печеночных ферментов) до тяжелых форм с развитием печеночной недостаточности, цирроза печени и летального исхода. Терапия пациентов с ГКГ затруднительна в связи с отсутствием четких критериев для назначения тех или иных лекарственных средств и требует от врачей мультидисциплинарного подхода. Нередко единственным методом лечения таких пациентов является трансплантация печени, что не всегда технически выполнимо и требует соблюдения ряда условий.

Приводим несколько клинических случаев ГКГ у пациентов, находившихся на лечении в Городской детской инфекционной клинической больнице (ГДИКБ) г. Минска в 2016–2018 гг.

Клинический пример 1

Девочка Е., 6 мес., в марте 2018 г. госпитализирована в ГДИКБ для проведения пункционной

биопсии печени и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения в связи с наличием признаков холестатического гепатита высокой степени биохимической активности.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Беременность протекала без осложнений. С 2-месячного возраста у ребенка наблюдалась желтушность кожных покровов, при обследовании выявлены повышенный уровень билирубина (до 110 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1920 Ед/л и аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 630 и 148 Ед/л соответственно и диагностирована ЦМВ-болезнь (методом ПЦР — ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) положительная, вирусная нагрузка 3×10^3 МЕ/мл) с преимущественным поражением печени. Ребенок получил курс ганцикловира, на фоне введения которого отмечалась явная положительная динамика: клинически отмечалось уменьшение желтухи, снижение уровня билирубина, ЩФ, АЛТ, АСТ и снижение вирусной нагрузки менее 100 МЕ/мл. Однако при наблюдении ребенка в динамике выявлено прогрессирование заболевания с нарастанием АЛТ и АСТ (1200–1300 Ед/л), билирубина до 150 мкмоль/л.

При повторном поступлении в стационар состояние ребенка средней степени тяжести. Девочка активная. Температура в норме. Кожные покровы желтушные, субиктеричность склер. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем без особенностей. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +4 см, край эластичный, селезенка +4 см. Физиологические отправления в норме. Проведенные обследования:

- общий анализ крови (ОАК) неоднократно: анемия легкой степени (гемоглобин — в пределах 105–109 г/л);

- биохимический анализ крови (БАК) неоднократно: билирубинемия до 176 мкмоль/л, ЩФ до 1528 Ед/л, АЛТ до 1570 Ед/л, АСТ до 1794 Ед/л, ЛДГ до 1597 Ед/л;

- исследование крови на вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), токсоплазмоз, вирусы простого герпеса (ВПГ) 1,2 — отриц.;

- кровь на маркеры вирусных гепатитов — отриц.;

- кровь на ЦМВ методом ПЦР: обнаружена ДНК вируса в количестве 1×10^3 МЕ/мл;

- УЗИ органов брюшной полости (ОБП): гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы; незначительное увеличение размеров обеих почек, умеренные диффузные изменения в паренхиме почек, каликозктазия с двух сторон;

- компьютерная томография брюшной полости с ангиографией: гепатомегалия, диффузные

изменения в паренхиме печени; расширение внутрипеченочных желчных протоков; асцит; лимфаденопатия мезентериальных лимфатических узлов; особенность артериального кровоснабжения левой почки — полное удвоение;

— пункционная биопсия печени: гигантоклеточный гепатит с фиброзом III–IV степени; иммуногистохимия ЦМВ — отсутствие экспрессии (рис. 1).

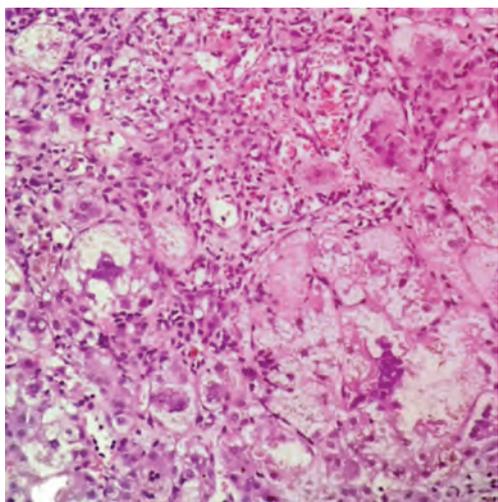


Рис. 1. Гигантоклеточный гепатит с фиброзом 3–4 степени (формирующий цирроз печени). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Ребенок был консультирован неврологом (диагноз ниже), гематологом РНПЦ ДОГИ (Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии, иммунологии) — показатели клеточного и гуморального иммунитета в пределах нормы, генетиком (скрининг НБО (наследственные болезни обмена (моча), альфа-1-антитрипсин, активность лизосомных ферментов, церулоплазмин, потовая проба, ТМС (тандемная масс-спектрометрия) — в норме) и трансплантологом с целью решения вопроса о трансплантации печени.

На основании проведенных обследований выставлен клинический диагноз:

Основной: хронический гигантоклеточный гепатит неустановленной этиологии. Начинаясь цирроз печени с фиброзом 3–4 ст.

Сопутствующий: ЦМВ-инфекция, латентное течение. Задержка моторного развития с мышечной дистонией.

На фоне проводимого лечения (гептрал 15 мг/кг №12, урсодезоксихолевая кислота — в возрастной дозе длительно) отмечалась незначительная положительная динамика со стороны клинико-лабораторных признаков. Учитывая все вышеперечисленное, принято решение назначить глюкокортикоидную (ГКС) терапию (преднизолон в дозе

1 мг/кг/сут), на фоне чего отмечалось уменьшение интенсивности желтухи и улучшение биохимических показателей в виде снижения билирубина до 130 мкмоль/л, ЩФ до 495 Ед/л, АЛТ до 670 Ед/л и АСТ до 1000 Ед/л. После непродолжительной стабилизации процесса отмечалась прогрессирующая отрицательная динамика: нарастание билирубина до 600 мкмоль/л, признаков печеночной энцефалопатии (инверсия сна, возбуждение), кожные покровы приобрели «лимонную» окраску, что срочно потребовало проведения трансплантации печени (донором явилась мать). Со слов мамы, уже на 3-е сутки после операции кожные покровы ребенка имели нормальную окраску. Отмечалось постепенное снижение вплоть до нормализации биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ). В сентябре 2018 г. состояние ребенка удовлетворительное. Девочка активная, веселая. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Кожные покровы и видимые слизистые розовые. По внутренним органам — без особенностей. На сегодняшний день наблюдение за ребенком продолжается.

Данный клинический пример в полной мере отражает все трудности терапии такого рода пациентов, и в нашем случае трансплантация печени явилась радикальным методом лечения и позволила добиться благоприятного исхода патологического процесса.

Клинический пример 2

Ребенок Г., 7 лет, 21.03.2018 г. поступил в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39,3°C, боли в животе, вялость.

Из анамнеза установлено, что в январе 2018 г. обследовался и лечился в ГДИКБ по поводу гепатита неустановленной этиологии, умеренной степени биохимической активности (вероятно, с трансформацией в цирроз печени). Ребенку был проведен широкий спектр лабораторных и инструментальных исследований:

— ОАК: тромбоцитопения ($78 - 87 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная СОЭ (29–51 мм/ч);

— БАК: повышение АСТ (от 135 до 305 Ед/л), АЛТ (от 130 до 435 Ед/л), АСА-О (до 745 IU/ml);

— исследование крови на ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмоз, ВПГ 1,2 — отриц.;

— кровь на маркеры вирусных гепатитов — отриц.;

— обследование на аутоиммунные заболевания печени (PGDH, CENP B, CENP A, Scl-70 — отриц.), онкомаркеры: раковый эмбриональный антиген — 0,6 нг/мл (норма), альфа-фетопротеин — 5,98 МЕ/мл (норма менее 5,8 МЕ/мл), углеводный антиген (СА 19-9) — 19,8 ЕД/мл (норма);

— гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, связан. Т4, антитела к тиреопероксидазе — в норме;

– УЗИ ОБП – гепатомегалия (+ 4 см), диффузные изменения в паренхиме печени и селезенки. Расширение воротной вены и ее ветвей, печеночных вен. Выраженная спленомегалия (+ 7 см). Коллатеральная сеть в проекции ворот селезенки. Увеличенные лимфоузлы в области ворот печени, селезенки, паракавальные, парааортальные, мезентериальные. Особенность развития желчного пузыря. ВАМП: удвоение обеих почек. Асцита нет;

– УЗИ щитовидной железы – УЗ-признаки узловых образований обеих долей.

Ребенок обследован в медико-генетическом центре на наследственные болезни обмена веществ (скрининг НБО (моча), альфа-1-антитрипсин, активность лизосомных ферментов, церулоплазмин, потовая проба, ТМС – в норме). Проведено лечение (гептрал 15 мг/кг №14, урсодезоксихолевая кислота – в возрастной дозе длительно).

При поступлении в стационар в марте 2018 г. состояние ребенка тяжелое, обусловленное циррозом печени. Сознание сохранено, по шкале Глазго 15 баллов. Менингеальные симптомы отрицательные, грубая очаговая симптоматика не определяется. Т тела 37,9°C. Конечности прохладные на ощупь, синдром белого пятна (СБП) 2 с. Кожные покровы чистые, субиктеричные. Пастозность стоп и кистей. Слизистые оболочки субиктеричные. Пальпируются мелкие шейные лимфоузлы в диаметре до 0,5 см, эластичные, безболезненные. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД 28 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке, ЧСС 122 в мин, АД 90/45 мм рт. ст. Печень + 5 см, плотная. Селезенка + 12 см. Физиологические отправления в норме.

При поступлении в ОАК – лейкопения ($1,7 \times 10^9/\text{л}$), анемия 2 степени, тромбоцитопения ($82 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (37 мм/ч), в БАК – увеличение АЛТ (585 Ед/л), АСТ (860 Ед/л), билирубина (49 мкмоль/л), ЩФ (630 Ед/л), УЗИ ОБП – признаки синдрома портальной гипертензии: выраженная гепатоспленомегалия (печень + 4 см, селезенка + 9 см), порто-системные коллатерали, асцит; диффузные изменения в паренхиме печени, расширена воротная вена, холедох, печеночные вены; лимфоузлы в области ворот печени, селезенки, увеличенные мезентериальные; умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза.

Была проведена пункционная биопсия печени: постинфекционный гигантоклеточный гепатит с исходом в микронодулярный цирроз (рис. 2). Ребенок был консультирован онкогематологом РНПЦ ДОГИ (патологии не выявлено), неврологом (диагноз ниже). Проведено исследование маркеров аутоиммунных гепатитов (ANA-cdt screen plus, anti-LKM, AMA-M2, ANCA, SLA – в норме).

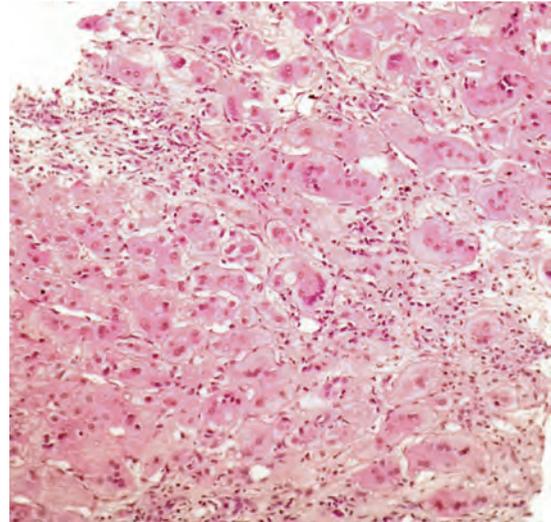


Рис. 2. Постинфекционный гигантоклеточный гепатит. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$ (400)

Проведенное лечение: метилпреднизолон (из расчёта 2 мг/кг по преднизолону в течение 2 недель с последующим снижением дозы), гептрал, гепа-мерц, урсодезоксихолевая кислота, фуросемид, верошпирон, аспаркам, этамзилат, мальтофер (в возрастных дозировках). На фоне терапии отмечалась положительная динамика (в ОАК – нормализация лейкоцитов и СОЭ при сохраняющейся анемии и тромбоцитопении, в БАК – АЛТ (110 Ед/л), АСТ (50 Ед/л), билирубин (21 мкмоль/л), ЩФ (114 Ед/л). При выписке из стационара рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона, урсодезоксихолевой кислоты, спиронолактона и динамическое наблюдение с клиническим диагнозом: Основной: Постинфекционный гигантоклеточный гепатит с исходом в цирроз печени. Гиперспленизм. Внутривенная форма портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода 2 ст. Тромбоцитопения, лейкопения. Асцит. Сопутствующий: Энцефалопатия смешанного генеза с неврологической микросимптоматикой. Анемия 2 ст.

Клинический пример 3

Девочка В., 2 месяца 02.12.2016 г. поступила в ГДИКБ с клиническим диагнозом «Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения, гигантоклеточный гепатит».

Из анамнеза жизни: от I беременности (ЭКО) на фоне аденомы гипофиза, угрозы прерывания. Роды в 37 недель двойней, путем кесарева сечения. Состояние при рождении удовлетворительное, Апгар 8-8 баллов, вес 2315 г. С 1-х суток жизни появилась желтушность кожных покровов, анемия. На 8-е сутки ребенок переведен в Областной детский клинический центр (20.10 – 15.11), в последующем в РНПЦ ДОГИ (15.11 – 23.11.2016 г.) с диагнозом

«Анемия тяжелой степени. Инфекция перинатального периода, гепатит. Иммунодефицитное состояние». Результаты лабораторно-инструментальных обследований за этот период:

- ОАК анемия (81 – 107 г/л);
- БАК – АЛТ (от 11 до 396 Ед/л), АСТ (от 25 до 736 Ед/л), увеличение билирубина за счет непрямого (от 120 до 240 мкмоль/л), ЩФ (от 668 до 1464 Ед/л);
- кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, ВПГ 1,2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6 типа (ПЦР), токсоплазмоз – отриц.;
- R-графия ОГК, УЗИ головного мозга – без патологии;
- УЗИ ОБП – гепатомегалия, диффузные изменения печени;
- УЗИ сердца – МАС: ООО.

Ребенок был консультирован генетиком, эндокринологом – патологии не выявлено. 23.11.2016 г. ребенок переведен в РНПЦ детской хирургии для проведения пункционной биопсии и исключения врожденных пороков развития печени. По результатам исследования биоптата печени было сделано заключение о наличии гигантоклеточного гепатита неясной этиологии.

При поступлении в ГДИКБ состояние ребенка тяжелое, обусловленное гепатитом, печеночной недостаточностью. Сознание сохранено, капризная, сон умеренно нарушен. Большой родничок 3,0×3,0 см на уровне костей черепа. Температура в норме. Конечности теплые, СБП менее 2 с. Кожные покровы иктеричные, мраморные, суховатые. Видимые слизистые иктеричные. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 40 в мин. Гемодинамически стабильна. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 128 в мин, АД 77/59 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно вздут, перистальтика активная, печень +2,5 см, селезенка не пальпируется. Стул самостоятельный, кашицеобразный, диурез сохранен.

За время нахождения в стационаре состояние тяжелое с отрицательной динамикой, обусловленной нарастанием печеночной недостаточности (увеличение билирубина до 359 мкмоль/л, АЛТ до 500 Ед/л, АСТ до 1160 Ед/л, ЩФ до 1720 Ед/л, печеночной энцефалопатии, анемией (min уровень Hb 81 г/л), тромбоцитопенией (min уровень Tr 46 г/л). Отмечалось быстрое нарастание гепатоспленомегалии: печень +5 см, селезенка +2,5 см; отмечалась инверсия сна, снижение аппетита.

17.12.2016 г. состояние пациентки резко ухудшилось: появилось выраженное беспокойство, увеличились размеры живота, печени до +7 см, отмечалось нарушение гемодинамики с централизацией кровообращения (конечности холодные, мраморность кожных покровов), тоны сердца приглушены, ЧСС 140 – 150 в мин, АД 96/60 мм рт. ст., дыхание стонущее, ЧД 40 в мин, хрипов нет. Выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ и титрование адреналина. Несмотря на проводимую ин-

тенсивную терапию, динамика состояния была отрицательная – прогрессирование метаболического ацидоза, дыхательной и сердечной недостаточности с ростом цен кардиотонической и респираторной поддержки. На следующий день утром развилась брадиаритмия, рефрактерная к болюсам адреналина. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме результата не дали, констатирована биологическая смерть.

Проведенная терапия: ГКС (5 мг/кг/сут с последующим уменьшением дозы), урсодезоксихолевая кислота, гепа-мерц, лактулоза, креон и ряд других лекарственных средств для коррекции возникших патологических синдромов.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Болезнь печени неуточненная. Врожденный гигантоклеточный гепатит неуточненной этиологии.

Осложнения основного: Печеночная недостаточность: печеночная энцефалопатия, гиперспленизм, гипогликемия, гипокоагуляция, лактатацидоз.

Сопутствующий: Анемия смешанного генеза. МАРС: ООО. Задержка преимущественно моторного развития. Тромбоцитопения. ИДС.

Проведено патолого-анатомическое вскрытие. Макроскопическое описание печени: печень полнокровная, мягкоэластичной консистенции, однородная, зеленовато-коричневого цвета. Желчные пути проходимы, сформированы правильно. Микроскопическое исследование: тотальный некроз паренхимы печени, внутри- и внеклеточный холестаз. В периферических отделах долек небольшое количество сохранившихся гепатоцитов. Многие некротизированные и сохранившиеся гепатоциты больших размеров, содержат несколько ядер (рис. 3, 4). Умерен-

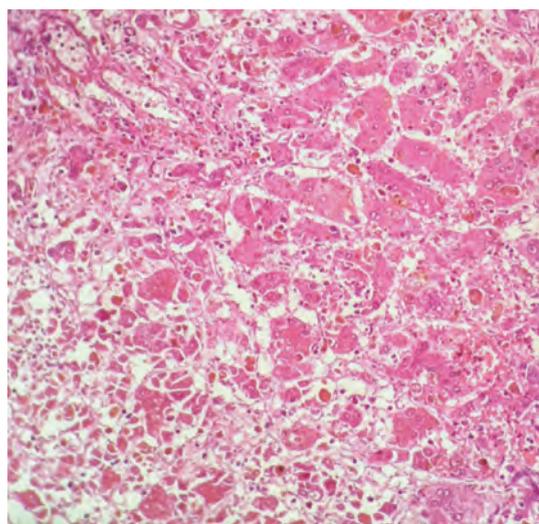


Рис. 3. Тотальный некроз паренхимы, внутри- и внеклеточный холестаз, единичные многоядерные гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200 (100)

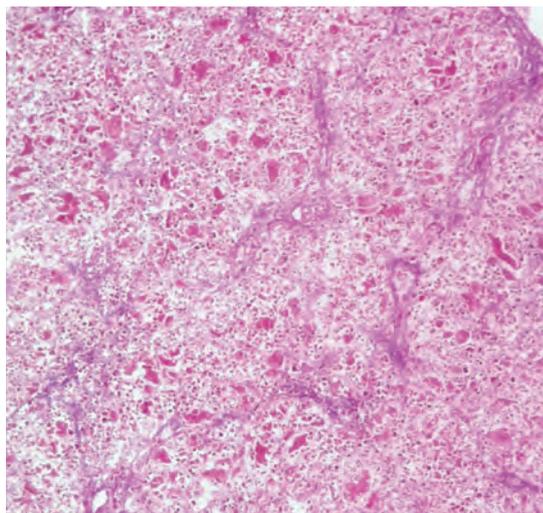


Рис. 4. Умеренно выраженный фиброз в портальных трактах, пролиферация желчных ходов. Множественные тонкие порто-портальные фиброзные септы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$ (100)

но выраженный фиброз в портальных трактах, пролиферация желчных ходов. Множественные тонкие порто-портальные фиброзные септы. Множественные очаги экстрамедуллярного гемопоэза с максимальной концентрацией в портальных трактах.

Клинический и патолого-анатомический диагнозы полностью совпадают. Этиологию патологического процесса установить не удалось. Однако следует отметить, что еще при жизни ребенку был выставлен предварительный диагноз «ПИД?» (результаты молекулярно-генетического исследования в работе), и по результатам патолого-анатомического вскрытия имели место признаки иммунодефицитного состояния (истощение ткани лимфоузлов, селезенки, костного мозга, акцидентальная трансформация тимуса IV ст.).

Таким образом, представленные клинические случаи с поражением печени и морфологически наличием ГКГ с развитием цирроза, имеют различия в дебюте заболевания, течении патологического процесса и исходе. К сожалению, этиологию патологического процесса установить не представилось возможным, что вызывает определенные трудности у врачей в плане лечебной тактики.

На сегодняшний день гигантоклеточный гепатит остается открытой проблемой и предметом дискуссии для специалистов различного профиля. Актуальность изучения данного патологического процесса будет увеличиваться, так как внедрение современных и высокотехнологических методов

исследования позволяет более широко выявлять пациентов с ГКГ и тем самым требует совершенствования терапевтических подходов.

Литература

1. A case of adult autoimmune hepatitis with histological features of giant cell hepatitis / Hayashi H. [et al.] // Internal medicine. — 2011. — № 4 (50). — P. 315-319.
2. An elderly man with syncytial giant cell hepatitis successfully treated by immunosuppressant's / Tajiri K. [et al.] // Internal medicine. — 2012. — № 16 (51). — P. 2141-2144.
3. An unusual occurrence of giant cell hepatitis / Singh V. [et al.] // Liver transplantation. — 2009. — № 12 (15). — P. 1888–1890.
4. Bihari, C. Postinfantile giant cell hepatitis: an etiological and prognostic perspective / C. Bihari, A. Rastogi, K. Sarin // Hepatitis research and treatment. — 2017. — <http://dx.doi.org/10.1155/2013/601290>.
5. Fulminant hepatic failure in an adult patient with giant-cell hepatitis / Khan M.A. [et al.] // Gastroenterology and hepatology. — 2009. — № 7 (5). — P. 502-504.
6. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings / Torbenson M. [et al.] // Am J Surg Pathol. — 2010. — № 34 (10). — P. 1498-1503.
7. Postinfantile giant cell hepatitis (PIGCH) induced by habitual therapeutic dosing of acetaminophen / Alhaddad O.M. [et al.] // Intern medicine an open access journal. — 2017. — Vol. 7 (2). — P. 215-216.
8. Syncytial giant cell hepatitis associated with chronic lymphocytic leukemia: a case report / Gupta E. [et al.] // BMC blood disorders. — 2012. — № 12 (19). — P. 105-106.
9. Two cases of giant cell hepatitis in HIV-infected patients / Falasca L. [et al.] // International journal of STD and AIDS. — 2012. — № 7 (23). — P. 3-4.
10. Giant cell hepatitis: an unusual cause of fulminant liver failure / Hartl J. [et al.] // Zeitschrift fur gastroenterology. — 2010. — № 11 (48). — P. 1293–1296.
11. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation / Estradas J. [et al.] // Annals of hepatology. — 2009. — № 1 (8). — P. 68-70.
12. Postinfantile giant cell hepatitis with autoimmune features triggered by primary cytomegalovirus infection in a pregnant woman / Garioud A. [et al.] // Journal clinical gastroenterology. — 2016. — №50 (5). — P. 437-438.
13. Postinfantile giant cell hepatitis with features of acute severe autoimmune hepatitis probably triggered by diclofenac in a patient with primary myelofibrosis / P. Arvaniti [et al.] // Case reports in hepatology. — 2018. — <https://doi.org/10.1155/2018/9793868>.
14. Fulminant liver failure in Wilson's disease with histologic features of postinfantile giant cell hepatitis, cytomegalovirus as the trigger for both? / Welte S. [et al.] // The European journal of gastroenterology and hepatology. — 2012. — № 3 (24). — P. 328-331.
15. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis / Potenza L. [et al.] // The New England journal of medicine. — 2008. — № 6 (359). — P. 593-602.
16. Hepatic giant cells in hepatitis C virus (HCV) mono-infection and HCV/HIV co-infection / Michelli S. [et al.] // Journal of clinical pathology. — 2008. — № 9 (61). — P. 1058-1061.

Авторский коллектив:

Сергиенко Екатерина Николаевна — доцент кафедры детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +375-173-655-540, e-mail: Serhiyenka@yandex.com

Романова Оксана Николаевна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +375-173-655-540, e-mail: romox@tut.by

Ключарева Анна Александровна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования, д.м.н.; тел.: +375-173-655-589, e-mail: info@belmapo.by

Климович Наталья Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования, к.м.н.; тел.: +375-173-655-589, e-mail: info@belmapo.by

Клецкий Семен Кивович — заведующий патолого-анатомическим отделением детской патологии Минского городского клинического патолого-анатомического бюро, к.м.н., тел.: +375-173-982-409, e-mail: s.kletski@mail.ru

Сахаров Иван Владимирович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения детской патологии Минского городского клинического патолого-анатомического бюро; тел.: +375-173-982-409, e-mail: gorpatb@mail.belpak.by

Лисицкая Тамара Ивановна — заместитель главного врача по медицинской части Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-771, e-mail: info@gdikb.by

Кашкан Анфиса Михайловна — заведующий 14-м отделением Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-547, e-mail: anfisakashkan@gmail.com

Очеретний Максим Дмитриевич — заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2 Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-115, e-mail: info@gdikb.by

Булдык Елена Альбертовна — заведующий 10-м отделением Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-571, e-mail: info@gdikb.by

Грынчак Вера Павловна — врач 14-го отделения Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-547, e-mail: info@gdikb.by

Стрижак Юлия Викторовна — врач 10-го отделения Городской детской инфекционной клинической больницы; тел.: +375-173-655-571, e-mail: info@gdikb.by

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.

Г.Р. Фаткуллина¹, О.В. Скороходкина¹, Ф.М. Сафина², Г.Ф. Мингазова²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Herpes virus infections in children, associated syndromes. Clinical observation.

G.R. Fatkullina¹, O.V. Skorohodkina¹, F.M. Safina², G.F. Mingazova²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Резюме

Рассмотрен редкий вариант патологии, ассоциированной с сочетанной герпетической инфекцией, с вовлечением в процесс сустава и формированием реактивного артрита. Демонстрируется клинический случай реактивного артрита, ассоциированного с сочетанной герпетической инфекцией у ребенка 1 года 9 месяцев. Приводятся показатели основных лабораторных маркеров активности герпес-вирусов, отслеживаются изменения в жалобах пациента и состоянии больного. Лабораторные исследования подтверждаются инструментальными методами исследования. Обсуждаются возможные терапевтические подходы с применением противовирусных препаратов, глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: герпес, артрит, инфекции, герпес-вирусы, вирус герпеса человека 6 типа, Эпштейна – Барр вирус, цитомегаловирус, системный воспалительный ответ, вакцинация.

Введение

По определению ВОЗ, XX в. ознаменовался пандемией герпес-вирусных инфекций [1, 2]. В числе патогенных представителей семейства Herpesviridae особое место занимает открытый сравнительно недавно вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [1–8]. Он способен формировать широкий спектр патологических процессов. Наряду с традиционно известными формами, такими как внезапная экзантема (exanthema subitum), лихорадка, афебрильные судороги, инфекция ассоциируется с отдельными опухолями и сердечно-сосудистыми расстройствами, а также с достаточно большой группой тяжелых демиелинизирующих заболеваний нервной системы и аутоиммунных процессов [4, 8–16]. К числу необычных и сравнительно редко описываемых вариантов этой вирусной инфекции может быть отнесен

Abstract

A rare variant of pathology associated with combined herpetic infection, involving in the joint process and the formation of reactive arthritis, is considered. A clinical case of reactive arthritis associated with combined herpetic infection in a child 1 year and 9 months is demonstrated. The indicators of the main laboratory markers of herpesvirus activity are given, the changes in the patient's complaints and the patient's condition are tracked. The changes in the patient's complaints and the patient's condition are monitored. Laboratory research is subject to instrumental research methods. Possible therapeutic approaches are discussed with the use of antiviral drugs, glucocorticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: children, arthritis, infections, human herpesvirus 6, Epstein – Barr virus, cytomegalovirus, herpesviruses, systemic inflammatory response, vaccination.

артрит. Обычно такого рода процесс мы ассоциируем с бактериальными инфекциями, такими как бруцеллез, хламидиоз, уреоплазмоз, иерсиниоз, сальмонеллез, а также стрептококковая инфекция. Манифестация же подобной клинической картины при вирусных заболеваниях – явление нечастое и в большинстве случаев связывается с краснухой, гриппом, вирусными гепатитами [17]. Сравнительно недавно появились первые описания артритов при герпетической инфекции. Основным компонентом патогенеза при данной патологии считается аутоиммунный механизм атаки на соединительную ткань, приводящий к повреждению синовиальной оболочки [13, 17, 18]. При этом возможно непосредственное проникновение вируса в синовиальную оболочку с развитием вирусного артрита. В подобных случаях маркеры герпес-вирусов обнаруживаются

в синовиальной жидкости и синовиальной ткани пораженных суставов [16, 18].

Приводим клинический пример поражения сустава у ребенка, ассоциированный с герпетическими инфекциями.

Клинический случай

Мальчик, 1 год 9 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй, нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Физическое и нервно-психическое развитие пациента на момент осмотра соответствует возрасту, болеет он нечасто, на учете у узких специалистов не состоит, аллергологический анамнез не отягощен. За неделю до настоящего заболевания была проведена ревакцинация АКДС и полиомиелита (ОПВ). Перенес процедуру хорошо. Осложнений на предыдущие введения вакцин не наблюдалось.

В возрасте 1 года 9 месяцев заболел остро: повышение температуры до субфебрильных цифр, незначительная слабость. С 3-го дня болезни к имеющимся симптомам присоединилась пятнисто-папулезная сыпь. Располагалась она на наружной поверхности проксимальных отделов верхних конечностей и передней поверхности бедер, коленных суставов. В течение 3 дней количество элементов увеличивалось, папулы постепенно трансформировались в везикулы. Зуда не отмечалось. Педиатром данная ситуация была расценена как ОРВИ, аллергическая сыпь. Получал симптоматическую терапию. В последующем на месте везикул сформировались корочки. На 11-й день болезни, 19-й день после вакцинации произошло резкое ухудшение состояния: повысилась температура до фебрильных цифр, появилась выраженная слабость, ребенок перестал вставать на ноги. Осмотрен ортопедом-травматологом, патология травматического генеза исключена. Далее родители обратились в приемный покой инфекционного стационара г. Казани, куда в итоге был госпитализирован ребенок.

При осмотре обращал на себя внимание факт того, что ребенок не может встать на ноги. При попытке поставить на ножки плачет, щадит левую ногу. Температура тела 38,4 – 38,6°C, менингеальные знаки отрицательны, грубой очаговой неврологической симптоматики нет. На коже проксимальных отделов верхних и нижних конечностей имеются остаточные элементы сыпи в виде корочек, окруженных широкой каймой увядающей гиперемии. Элементы редкие, дискретные. Общий фон кожи не изменен. Носовое дыхание несколько затруднено, видимых выделений нет. Разлитая умеренная гиперемия ротоглотки, зернистость мягкого неба и задней стенки глотки, миндалины увеличены до 2-й степени, наложений нет. Заднешейные лимфоузлы пальпируются в виде цепоч-

ки, диаметром 1,5 – 2,0 см, заушные с обеих сторон до 1,0 см в диаметре, остальные группы не изменены. Со стороны легких, сердца, почек отклонений не выявлено. Печень и селезенка не увеличены. Конечности, суставы визуально не изменены. Сидя играет. Стул, мочеиспускание не нарушены. На следующий день сохраняются жалобы на слабость, плаксивость, боли в левой ноге при попытке встать на нее. При этом отека, гиперемии кожи, деформации, локальной гипертермии, нарушений чувствительности в проблемной конечности не отмечается.

Результаты обследования

На момент поступления в клинику (11-й день болезни) в общем анализе крови гиперлейкоцитоз $33,8 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоформулы влево: нейтрофилов 86%, из них палочкоядерных – 21%; ускорение СОЭ до 18 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение АСТ в 2 раза, уровня С-реактивного белка в 20 раз, уровня КФК и ее сердечной субъединицы в 2 раза, незначительное повышение лактата и глюкозы крови. Предварительный диагноз: Артрит левого тазобедренного сустава?

С момента поступления назначены антибактериальные препараты – цефтриаксон, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, преднизолон в/в 2 мг/кг. Ребенок консультирован хирургом, неврологом – исключены острый вялый паралич (ОВП), остеомиелит, острая хирургическая патология. Уровень антистрептолизина-О, ревматоидного фактора в пределах возрастной нормы. Прокальцитонин <0,5 нг/мл, реакции на тропонин, миоглобин отрицательные. Электролиты крови в пределах нормы. Исследования на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис отрицательные. Общий анализ мочи без патологических отклонений. На рентгенограмме органов грудной клетки выявляется усиление легочного рисунка обоих легких с периваскулярными и перибронхиальными изменениями. Синусы свободны, средостение без особенностей.

Несмотря на проводимую терапию, в крови сохранялась воспалительная активность (13-й день болезни, 3-й день госпитализации): гиперлейкоцитоз $34,5 \times 10^9/\text{л}$, относительное число нейтрофилов достигло 90%, СОЭ 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение АСТ, КФК и ее сердечной субъединицы в 3 раза, уровня С-реактивного белка – в 60 раз. Результаты исследования на энтеровирусы методом ПЦР: в двух нестерильных локусах РНК (слизь зева и кал) энтеровирусов не обнаружено. Диагностически значимой флоры в зеве, носу не выявлено. Кровь стерильна. Исследование на вирусы гриппа А и В в ПЦР – результат отрицательный. Исследования на иерсиниозы, хламидийную, микоплазменную, В19-инфекцию дали отри-

цательный результат. Назначены дополнительные обследования, доза преднизолона увеличена до 5 мг/кг. Маркеры активности Эпштейна – Барр-вирусной инфекции отсутствовали. В то же время в слюне, крови методом ПЦР выявлена ДНК ВГЧ-6; (чувствительность тест-системы – 200 копий/мл, 200 копий/10⁵ клеток соответственно) в слюне и моче – ДНК цитомегаловируса (ЦМВ). Методом ИФА в сыворотке крови обнаружены слабоположительные IgM и IgG к ЦМВ с индексом авидности в «серой зоне»; IgG к ВГЧ-6 отрицательные.

Диагноз: сочетанная герпетическая инфекция (хроническая ЦМВ и первичная ВГЧ-6) в стадии активной репликации, тяжелая форма, острый реактивный артрит левого тазобедренного сустава.

К терапии добавлен ацикловир внутривенно (в/в) из расчета 20 мг/кг – разовая доза 3 раза в сутки.

Динамика процесса

В последующем ребенок стал немного вставать, однако левую ножку продолжал щадить. На фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика: ребенок стал ходить прихрамывая, играть, уменьшилась интоксикация. В крови уменьшились воспалительная активность (на 20-й день болезни, 10-й день госпитализации): уровень лейкоцитов – 22,0×10⁹/л, сегментоядерных нейтрофилов 51%, СОЭ 25 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровень СРБ снизился до верхней границы нормы, АСТ достигла нормальных величин. Однако на фоне отмены преднизолона и перехода на прием ацикловира внутрь вновь наметилась отрицательная динамика: стал больше капризничать, плакать при опоре на ножки, объем движений в левом тазобедренном суставе был ограничен, отмечалась небольшая припухлость. По УЗИ коленных суставов (21-й день болезни, 11-й день госпитализации) изменений нет, в верхних заворотах коленных суставов свободная жидкость на момент осмотра достоверно не визуализируется. На сравнительной рентгенограмме обоих тазобедренных суставов в прямой проекции выявляется расширение суставной щели левого тазобедренного сустава. Видимых деструктивных изменений не выявлено. Проконсультирован детским хирургом: данных за острую хирургическую патологию не выявлено, выставлен диагноз «Острый реактивный артрит левого тазобедренного сустава». Рекомендован прием нестероидных противовоспалительных препаратов, плановая консультация ревматолога. На 22-й день болезни, 12-й день госпитализации в анализе крови вырос уровень нейтрофилов – 73%, СОЭ 54 мм/ч, отмечалось повышение АСТ в 1,5 нормы, СРБ в 30 раз (по сравнению с нормальными

значениями). Было принято решение о переводе ребенка в кардиоревматологическое отделение для углубленного обследования и подбора комплекса противовоспалительных препаратов. Противовирусную терапию ацикловиром рекомендовано продолжить с введением препарата в/в. В отделении кардиоревматологии ГДКБ №1 г. Казани проведены дополнительные исследования: антинуклеарные антитела в крови не обнаружены; ЭКГ – отклонений не выявлено; по данным ЭХО-кардиографии коронарный кровоток не нарушен, данных за коронарит не выявлено. Осмотрен окулистом: патологии глазного дна не выявлено. Исключены синдром Кавасаки, острая ревматическая лихорадка. Продолжена противовирусная терапия ацикловиром и нестероидными противовоспалительными средствами. На 30-й день болезни, 20-й день госпитализации самочувствие ребенка хорошее, активен, левую ножку щадит едва заметно, лишь в момент опоры на нее, играет, самостоятельно ходит; к 35-му дню болезни, 25-му дню госпитализации бегаёт, визуально поражение нижних конечностей незаметно. По УЗИ тазобедренных суставов на 35-й день болезни визуализируется расширение шеечно-капюльного пространства слева 8×21×11мм (жидкость), при ЦДК сосудистый рисунок не усилен. Справа без патологии. По анализам крови положительная динамика: уровень СРБ, АСТ в допустимых нормальных границах (к 38-му дню болезни). В общем анализе крови сохраняется умеренный лейкоцитоз до 13,8×10⁹/л, лимфоцитоз, СОЭ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза. Пациент взят на диспансерное наблюдение в консультативно-диагностический кабинет №1 РКИБ г. Казани. Продолжительность приема ацикловира составила 30 дней. На 43-й день болезни ребенок активный, бегаёт, температура тела нормальная, отмечается незначительное ограничение отведения в левом тазобедренном суставе. ДНК ВГЧ-6 в крови (ПЦР) – отрицательно, в слюне сохраняется ВГЧ-6 433 копии/мл, в моче – ЦМВ – 50 000 копий/мл (чувствительность тест-систем – 10 копий/мл). Произошла сероконверсия – IgG к ВГЧ-6 положительные (ИФА). Продолжена терапия пациента нестероидными противовоспалительными препаратами под наблюдением инфекциониста, кардиоревматолога. На 160-й день болезни жалоб нет. Ребенок очень активный, на левую ножку встает полностью, движения в левом тазобедренном суставе не ограничены, безболезненны, конечность удаётся отвести полностью. В крови ВГЧ-6 (ПЦР) отрицательно, в слюне ВГЧ-6 52 копии/мл, в моче ЦМВ – 2640 копий/мл (чувствительность тест-систем – 10 копий/мл). Признаков воспалитель-

ной активности по анализам крови не отмечается. По УЗИ тазобедренных суставов в динамике патологии не выявляется. Пациент продолжает наблюдение инфекциониста, кардиоревматолога.

Заключение

Представлен клинический случай сочетанной герпетической инфекции у ребенка 1 года 9 месяцев (ЦМВ+ВГЧ-6), которая развилась через 7 дней после ревакцинации АКДС и ОПВ и может рассматриваться как интеркуррентное заболевание в поствакцинальном периоде. Особенностью клинического течения данного заболевания явилось вовлечение в процесс опорно-двигательного аппарата на фоне выраженного воспалительного ответа. Ранее мы сообщали о диссеминированных сочетанных герпетических инфекциях на фоне выраженного воспалительного ответа с вовлечением висцеральных органов [4]. Подобные процессы склонны к затяжному волнообразному течению и требуют проведения длительной комплексной этиотропной и патогенетической терапии, а также наблюдения специалистов различного профиля. При выборе и коррекции терапии необходимо обязательно учитывать динамику клинико-лабораторных маркеров, в том числе маркеров воспаления, что приобретает особую значимость при сочетанных вариантах герпетических инфекций у детей [4].

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

- Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека / В.А. Исаков, А.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, руководство для врачей, 2013. — 675 с.
- Фаткуллина, Г.Р. Мононуклеозоподобный синдром у детей / Г.Р. Фаткуллина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — № 61(5). — С. 132–135.
- Иванова, В.В. Современные представления об инфекционном мононуклеозе / В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина // «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях: материалы конференции. — СПб., 2011. — С. 39–47.
- Фаткуллина, Г.Р. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе / Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Н. Джафарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — № 60(5). — С. 174–178. doi: 10.7448/IAS.15.2.17372
- Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. J Clin Virology 2011; 52: 3: 164-171.
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 2: 313-35.
- Крамарь, Л.В. Герпетическая инфекция человека 6 типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики. / Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина, О.Г. Крамарь // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. — 2014; 4: 12. — С. 53-63.
- Joséphine M. Reynaud and Branka Horvat. Human Herpesvirus 6 and Neuroinflammation. Review Article. ISRN Virology Volume 2013, Article ID 834890, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2013/834890>
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Med Mal Infect. 2017 Mar;47(2):83-91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004.
- Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi CC., Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006; 114: 15: 1581-1590. DOI:10.1161/circulationaha.105.606509
- Hakasova N., Klingel K., Kandolf R., Engdahl E, Fogdell-Hahn A, Higgins T. First therapeutic use of Artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in child. J Clin Virol 2013; 57: 2: 157-160.
- Ben m'rad M1, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M, Rollot F, Dehoux M, Guillemin L, Moachon L. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. Clinical and Biologic Disease Patterns in 24 Patients. Medicine (Baltimore).2009; 88: 3: 131-140. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1
- Shiohara T., Kano Y., Takahashi R. Current Concepts on the Diagnosis and Pathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. JMJA 2009; 52: 5: 347-352.
- Francesco Broccolo, Lisa Fusetti, Luca Ceccherini-Nelli. Possible Role of Human Herpesvirus 6 as a Trigger of Autoimmune Disease. Scientific World Journal. 2013; 2013: 867389. doi: 10.1155/2013/867389.
- Неверов, В.А. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротегментальнотропными вирусами (HSV-I, -II и VZV) / В.А. Неверов, В.В. Васильев, Т.П. Демиденко // Часть II. Russian Family Doctor. Вестник Санкт-Петербургского Университета. — 2017; 21(2). — С. 13-21. DOI: 10.17816/RFD2017213-21
- Алексеева, Т.М. Идиопатические воспалительные миопатии (вопросы клиники и этиопатогенеза) / Т.М. Алексеева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2007. — Сер.11; вып. 4.
- Artritis reactivas V. Vila Fayos Unidad de Reumatología. Hospital de Vinaròs. Castellón 2008; 4: 79-88 <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-5-Artritis-reactivas.pdf>
- Anda Kadiða, Zaiga Nora-Krùkle, Svetlana Kozireva Simons Svirskis,
- Pçteris Studers, Valçrija Groma, Aivars Lejnicks, Modra Murovska1. Effect of human herpesviruses 6 and 7 infection on the clinical course of reumathoid arthritis. Proceedings of the Latvian Academy of sciences. Section B, 2016; Vol. 70 No. 4 (703), pp. 165–174. DOI: 10.1515/prolas-2016-0028.

References

- Isakov, V.A. Gerpesvirusnye infekcii cheloveka. / V.A. Isakov, A.I. Arhipova, D.V. Isakov. — Sankt-Peterburg: SpecLit, rukovodstvo dlya vrachej, 2013. — 675 s.
- Fatkullina, G.R. Mononukleozopodobnyj sindrom u detej. / G.R. Fatkullina, V.A. Anohin, A.H. SHajdullina i dr. // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. — 2016; 61(5). — S. 132-135.

3. Ivanova, V.V. Sovremennye predstavleniya ob infekcionnom mononukleoze. / V.V. Ivanova, I.V. Babachenko, A.S. Levina // «Starye» i «novye» infekcii u detej v sovremennyh usloviyah: materialy konferencii. — SPb., 2011. — S. 39-47.
4. Fatkullina, G.R. Disseminirovannye gerpeticheskie infekcii u detej na so-vremennom ehtape. / G.R. Fatkullina, V.A. Anohin, A.N. Dzhafarova // Rossij-skij vestnik perinatologii i pediatrii. — 2015; 60 (5). — S. 174-178. doi: 10.7448/IAS.15.2.17372
5. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. J Clin Virology 2011; 52: 3: 164-171.
6. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Deiean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 2: 313-35.
7. Kramar', L.V. Gerpeticheskaya infekciya cheloveka 6 tipa: ehpidemiologiya, klini-cheskie proyavleniya, sovremennye kriterii diagnostiki. / L.V. Kramar', O.A. Karpuhina, O.G. Kramar' // Nauchno-prakticheskij medicinskij zhurnal LECHE-NIE i PROFILAKTIKA. — 2014; 4: 12. — S. 53-63.
8. Joséphine M. Reynaud and Branka Horvat. Human Herpesvirus 6 and Neuroinflammation. Review Article. ISRN Virology Volume 2013, Article ID 834890, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2013/834890>
9. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Med Mal Infect. 2017 Mar;47(2):83-91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004.
10. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi CC., Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006; 114: 15: 1581-1590. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509
11. Hakasova N., Klingel K., Kandolf R., Engdahl E, Fogdell-Hahn A, Higgins T. First therapeutic use of Artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in child. J Clin Virol 2013; 57: 2: 157-160.
12. Ben m'rad M', Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M, Rollot F, Dehoux M, Guillevin L, Moachon L. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. Clinical and Biologic Disease Patterns in 24 Patients. Medicine (Baltimore).2009; 88: 3: 131-140. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1
13. Shiohara T., Kano Y., Takahashi R. Current Concepts on the Diagnosis and Pathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. JMJA 2009; 52: 5: 347-352.
14. Francesco Broccolo, Lisa Fusetti, Luca Ceccherini-Nelli. Possible Role of Human Herpesvirus 6 as a Trigger of Autoimmune Disease. Scientific World Journal. 2013; 2013: 867389. doi: 10.1155/2013/867389.
15. Neverov, V.A. Gerpesvirusnye infekcii, vyzvaemye nejrosegmental'no-tropnymi virusami (HSV-I, -II i VZV). / V.A. Neverov, V.V. Vasil'ev, T.P. Demidenko // CHast' II. Russian Family Doctor. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. — 2017; 21(2). — S. 13-21.
16. Alekseeva, T.M. Idiopaticheskie vospalitel'nye miopatii (voprosy kliniki i ehtipatogeneza). / T.M. Alekseeva, N.M. Zhulev, E.V. Karpova, V.I. Mihajlov, L.A. Sajkova, L.P. Churilov // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2007; Ser.11; vyp. 4.
17. Artritis reactivas V. Vila Fayos Unidad de Reumatología. Hospital de Vinaròs. Castellón 2008; 4: 79-8. <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-5-Artritis-reativas.pdf>
18. Anda Kadiža, Zaiga Nora-Krūkle, Svetlana Kozireva Simons Svirskis,
19. Pēteris Studers, Valērija Groma, Aivars Lejnīeks, Modra Murovska1. Effect of human herpesviruses 6 and 7 infection on the clinical course of reumathoid arthritis. Proceedings of the Latvian Academy of sciences. Section B, 2016; Vol. 70 No. 4 (703), pp. 165–174. DOI: 10.1515/prolas-2016-0028.

Авторский коллектив:

Фаткуллина Гузель Роальдовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-867-91-48, e-mail: ftkguzel@mail.ru

Скорородкина Олеся Валерьевна — заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru

Сафина Фидания Мухаметзакиевна — заведующая боксированным отделением № 2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-81-09, e-mail: fidaniya.safina@tatar.ru

Мингазова Гузель Фаатовна — врач-инфекционист боксированного отделения № 2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-81-09, e-mail: guzel.Mingazova@tatar.ru



24 октября 2019 г. исполнилось **75 лет** выдающемуся отечественному иммунологу, главному научному сотруднику Института иммунологии и физиологии УрО РАН, доктору медицинских наук, профессору, действительному члену Российской академии наук **Валерию Александровичу Черешневу**.

Валерий Александрович родился в Хабаровске в семье военнослужащего. В 1953 г. семья переехала в город Соликамск Пермского края. В 1962 г. В.А. Черешнев с отличием окончил школу, а затем в 1968 г. Пермский государственный медицинский институт. Во время обучения в медицинском институте увлекся научной работой на кафедре патологической физиологии. блестяще окончил аспирантуру и возглавил проблемную научную лабораторию, а затем — Центральную научно-исследовательскую лабораторию Пермского государственного медицинского института.

Потрясающие способности Валерия Александровича позволили ему стать организатором и заведующим кафедрой микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета, кафедрой иммунологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, кафедрой иммунохимии Уральского федерального университета. В 1990 г. он был избран членом-корреспондентом АН СССР, а в 1997 г. — действительным членом РАН.

Член президиума УрО РАН (с 1997 г.). Председатель УрО РАН (1999–2008), вице-президент РАН (1999–2001) и член президиума РАН (1999–2016). Первый директор Института экологии и ге-

ВАЛЕРИЮ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЧЕРЕШНЕВУ – 75 ЛЕТ

нетики микроорганизмов УрО АН СССР (в настоящее время ИЭГМ УрО РАН) (1988–2003) и первый директор Института иммунологии и физиологии УрО РАН (2003–2018).

Многогранный талант академика РАН Валерия Александровича Черешнева особенно проявился на стезе государственного деятеля: на протяжении V и VI созывов (2007–2016) он являлся депутатом Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации, где возглавлял Комитет по науке и наукоемким технологиям.

Известный специалист в области экспериментальной и клинической иммунологии, иммунофизиологии и иммунопатофизиологии. Направления научной деятельности — экология и иммунитет, иммунные механизмы воспаления, стресса, сердечно-сосудистой патологии, глазных болезней, опухолей, СПИД, радиационных и механических поражений. Создана научная школа. Подготовлено 29 кандидатов и 48 докторов наук. Автор и соавтор более 800 научных работ, в том числе 58 монографий и книг, 2 атласов, 7 учебников, 47 российских и зарубежных патентов, более 120 рецензий и рецензирования научных трудов, более 300 публикаций общественной значимости.

Лауреат двух премий Правительства РФ в области науки и техники (2006) и образования (2012). Государственные награды: медаль «За трудовое отличие» (1981), орден Дружбы (1998), орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2004) и III степени (2013).

Как президент Российского научного общества иммунологов ведет большую работу по подготовке и усовершенствованию врачей по клинической иммунологии и аллергологии. С его активным участием проведены школы с международным участием по актуальным вопросам клинической иммунологии в Крыму (Ялта, 2015, 2016 гг.) и на Кавказе (Сочи, 2017, 2018, 2019 гг.), в работе которых приняли участие и повысили квалификацию сотни специалистов как из России, так и из-за рубежа.

Почетный доктор Института экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург), Российской Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургского гуманитарного университета профсоюзов, Санкт-Петербургского национального исследовательского академического университета РАН.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» сердечно поздравляет академика РАН, профессора Валерия Александровича Черешнева с 75-летием, желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и благосостояния!

НИКОЛАЮ АЛЕКСЕЕВИЧУ БЕЛЯКОВУ – 70 ЛЕТ

Заведующему кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; главному научному сотруднику Института экспериментальной медицины; руководителю Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН, профессору **Николаю Алексеевичу Белякову – 70 лет.**

Николай Алексеевич Беляков родился 28 июля 1949 г. в Севастополе в семье морского офицера. В 1972 г. окончил Омский медицинский институт и поступил в аспирантуру во 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова по специальности «Хирургия». В 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию и в течение 5 лет работал научным сотрудником Научно-исследовательского института пульмонологии МЗ СССР в Ленинграде, в отделе экспериментальной патологии легких под руководством профессора Г.А. Русанова. В 1980 г. по приглашению профессора С.А. Симбирцева перешёл на работу в Ленинградский институт усовершенствования врачей (ГИДУВ), где организовал кафедру экспериментальной пульмонологии и работал в качестве её руководителя до 1995 г. В 1985 г. защитил докторскую диссертацию и в 1986 г. по совместительству возглавил кафедру общей клинической патологии (в дальнейшем – клинической физиологии и функциональной диагностики) в СПб МАПО. В 1994 г. организовал журнал «Эфферентная терапия» и был избран главным редактором.

С 1995 по 2007 г. был избран по конкурсу и работал на должности ректора СПб МАПО. Помимо упомянутых направлений, возглавил исследования по последипломному медицинскому образованию, в клинике по метаболическому синдрому, немедикаментозной коррекции у больных и др. Опубликовал ряд монографий и руководств. За развитие биотехнологического направления избран в члены-корреспонденты РАМН (2000 г.), а в 2005 г. в академики РАМН по специальности «Патологическая физиология». В 1999 г. ему присуждено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». В 2014 г. Н.А. Беляков избран действительным членом РАН.



С 2007 г. возглавлял Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, а также отдел социально-значимых инфекций в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, лабораторию экологической инфектологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН. Организовал новый журнал «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» (2009 г.), начал серию крупных международных исследований по ВИЧ-инфекции, опубликовал междисциплинарное руководство «ВИЧ-медицина» (СПб, 2010), «Медико-социальная помощь людям, живущим с ВИЧ» (СПб, 2011).

Академик Н.А. Беляков — крупный российский учёный-патофизиолог, клинический физиолог, исследователь, педагог и организатор здравоохранения. Областью его научных исследований являются патологическая и клиническая физиология, экспериментальная пульмонология и эфферентная терапия. Автор более 600 научных статей, 20 книг, имеет 30 патентов по медико-биологической тематике, подготовил свыше 70 докторов и кандидатов наук. За заслуги перед страной награжден орденом Почёта и многими медалями.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАН, профессора Николая Алексеевича Белякова с 70-летием, желает ему крепкого здоровья, успехов жизни и благополучия!

НЕКРОЛОГ



16 ноября 2019 г. на 86-м году жизни ушла из жизни замечательный человек — Вера Васильевна Иванова.

Вера Васильевна Иванова — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии медицинских наук, директор Научно-исследовательского института детских инфекций (1978 — 2007 г.), главный научный сотрудник Детского научно-клинического центра ФМБА России. Она родилась в г. Севастополе 28 сентября 1934 г. После окончания в 1958 г. Ленинградского педиатрического медицинского института работала врачом-педиатром в г. Мончегорске Мурманской области и в Ленинградской детской больнице им. Веры Слуцкой. С 1963 г. ее жизнь была связана с Научно-исследовательским институтом детских инфекций, где она прошла путь от аспиранта до директора института, которым руководила 33 года.

Вера Васильевна внесла огромный вклад в изучение патогенеза и создание эффективных методов лечения острых респираторно-вирусных инфекций, дифтерии, эпидемического паротита, инфекционного мононуклеоза, дизентерии, иерсиниоза, а также внутриутробных инфекций. В период эпидемического подъема заболеваемости дифтерией одним из приоритетных направлений комплексных научных исследований, проведенных под руководством В.В. Ивановой, было изучение свойств циркулирующих возбудителей, особенностей иммунного статуса больных и реконвалесцентов, состояния факторов неспецифической защиты и механизмов циркуляции в организме дифтерийного токсина. В результате этих исследо-

ваний усовершенствована лабораторная диагностика дифтерии, установлены новые патогенетические механизмы дифтерийного процесса, разработаны современные подходы к специфической терапии и экстракорпоральной детоксикации, что позволило значительно снизить летальность. Отработанные дифференциально-диагностические, прогностические и терапевтические алгоритмы актуальных инфекционных заболеваний широко внедрены в практическое здравоохранение.

Вера Васильевна Иванова — блестящий и талантливый педагог. Она воспитала целую плеяду высокопрофессиональных учеников. Под ее руководством выполнено более 20 диссертационных исследований. Она является автором свыше 300 публикаций, среди них — 8 монографий и руководств по инфекционным болезням, 13 патентов на изобретения. В.В. Иванова всегда несла огромную общественную работу, была заместителем председателя Проблемной комиссии «Детские инфекции» Научного совета по педиатрии РАМН и МЗ и СР РФ, заместителем председателя аттестационной комиссии по педиатрии, детским инфекциям и неонатологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, членом Президиума Правления Всероссийского научного общества инфекционистов, членом редколлегии ряда медицинских журналов. Награждена медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени» и медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Она была не просто талантливым руководителем института и известным ученым, она была символом жизненной мудрости, женственности, духовной силы и душевной теплоты. Вера Васильевна останется образцом для друзей, учеников, сотрудников и всех, кто ее знал.

Невыносимо тяжелая утрата легла на плечи всех, кто знал и любил В.В. Иванову. Особенно велико горе родных Веры Васильевны. Вера Васильевна была добрая, чуткая, любящая мама и бабушка.

Администрация и все сотрудники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, редколлегия и редсовет «Журнала инфектологии» глубоко скорбят в связи с уходом из жизни Веры Васильевны и выражают глубокие соболезнования ее родным и близким.

ХРОНИКА

14–15 октября 2019 г. в Санкт-Петербурге в конгресс-центре гостиницы «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д.1) состоялся **X Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».**

Ежегодный конгресс привлек большое внимание специалистов. В конгрессе приняли участие 830 делегатов различных специальностей из 75 городов 8 федеральных округов РФ и 7 стран ближнего зарубежья (Беларусь, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Кыргызстан, Украина, Молдова). Аудиторию составили: главные врачи, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений; профессорско-преподавательский состав, учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями, сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Целью проведения конгресса стал обмен опытом между специалистами в области диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. Конгресс проводился в соответствии с п. 109 Плана научно-практических мероприятий Минздрава России на 2019 г. и приказом Минздрава России от 20.09.2019 г. № 783.

Организаторы: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис», Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций».

Научная программа конгресса была рассчитана на два дня и включала в себя 1 пленарное заседание, 28 семинаров и симпозиумов, а также 2 мастер-класса. В рамках научной программы состоялось 124 устных доклада, а также были представлены 13 стендовых докладов. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные и зарубежные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Самары, Екатеринбурга, Красноярска, Архангельска, Новомосковска, Тюмени, Саратова, Смоленска, Пятигорска, Казани, Иркутска, Воронежа, Ульяновска, Ставрополя, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Челябинска, Томска, Новосибирска, Владивостока, а также из Минска и Кишинёва.

X Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» был аккредитован Коорди-

национным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 12 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.



Официальное открытие конгресса состоялось 14 октября 2019 г. в Большом конференц-зале гостиницы «Парк Инн Пулковская». Со вступительным словом к участникам обратился Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович.

В рамках планерного заседания прозвучали следующие доклады:

- **Основные проблемы инфекционной патологии у детей**

Лобзин Ю.В. — главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения РФ, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН.

- **Современное состояние проблемы распространения инфекционных болезней в Российской Федерации**

Малинникова Е.Ю. — главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения РФ, заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, д.м.н.

- **Менингококцемия: диагностика и интенсивная терапия**

Жданов К.В. — главный внештатный специалист по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, начальник кафедры инфекцион-

ных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова – главный инфекционист Минобороны России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН.

По завершении пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в формате секционных заседаний – семинаров, симпозиумов, специальных лекций.



Научная программа первого дня конгресса включала в себя, кроме пленарного заседания, 5 симпозиумов, 11 семинаров, 1 лекцию и 1 мастер-класс.

В рамках секционных заседаний были рассмотрены следующие вопросы: коклюш – подходы к вакцинации в течение всей жизни, грипп и ОРВИ – старые проблемы, новые решения; вирусный гепатит С и хронические заболевания печени, острые кишечные инфекции у детей, диареи у детей; рутинная иммунизация детей до 5 лет от менингококковой инфекции: медико-экономическое обоснование и обзор существующих практик; на пороге нового календаря прививок, острые респираторные заболевания, корь как недооцененная проблема, пневмококковая инфекция у детей, микробиоценоз ЖКТ, нейроинфекции, диагностика инфекционных заболеваний, трудный пациент в клинической практике, профилактика и лечение респираторных инфекций, врожденные инфекции, инфекции и сердце.

Во второй день конгресса состоялось 10 семинаров, 2 свободные сессии, 1 специальная лекция, 1 мастер-класс. Основными вопросами научной



программы заседаний второго дня конгресса стали: острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, нейроинфекции, герпес-вирусные инфекции, вирусные гепатиты В и С, вакцинопрофилактика, ВИЧ и туберкулез, смешанные инфекции, вирусные инфекции, вакцинопрофилактика.

На заключительном этапе состоялось совместное заседание профильных комиссий главных специалистов по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России под председательством академика РАН Ю.В. Лобзина и доктора медицинских наук А.Н. Ускова. Заседание было посвящено урокам и выводам борьбы с эпидемическими вспышками менингококковой инфекции (Новосибирск) и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Саратов) в 2019 г.

На протяжении 2 дней работа конгресса сопровождалась уникальной выставкой российских и зарубежных компаний-производителей современных медицинских достижений и разработок диагностического и лечебного оборудования, лекарственных средств, расходных материалов и учебной литературы. Партнерами конгресса выступили 23 компании. По завершении работы конгресса компаниям-партнерам были вручены памятные дипломы.

Большую часть аудитории конгресса составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни», однако междисциплинарный подход к формированию научной программы конгресса позволил также привлечь специалистов смежных специальностей.

В Санкт-Петербурге 3–4 октября 2019 г. состоялся IV Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции, посвященный 30-летию Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Открывая Форум, глава комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Дмитрий Лисовец зачитал обращение вице-губернатора Санкт-Петербурга Анны Митяниной, в котором

отметил, что даже увеличение продолжительности жизни пациентов на фоне снижения числа новых случаев заболевания не позволит ослабить внимание руководства города к данной проблеме. Поддерживая традицию проведения Форума, Правительство Санкт-Петербурга считает, что широкий обмен мнениями учёных, медицинских и социальных работников, представителей администрации и неправительственных организаций будет содей-

ствовать выработке согласованных подходов, имеющих общую цель, — заботу о здоровье нации.

Приветственные слова в адрес участников прозвучали как со стороны городских комитетов и ведомств, так и от лица международных организаций. Винею Патрик Салдана, региональный директор Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) в Восточной Европе и Центральной Азии, в своей речи высоко оценил положительный пример Санкт-Петербурга для других городов Российской Федерации и зарубежных партнеров не только в том, как надо бороться с ВИЧ-инфекцией, но и в умении объединить всевозможные усилия государственных и негосударственных общественных организаций, чиновников и лиц, принимающих решения.

С особым теплом в своем выступлении говоря о родстве двух учреждений — Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и Республиканской клинической инфекционной больницы, вспомнил их создателя Азу Гасановну Рахманову Евгений Воронин, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава. В своем докладе Евгений Евгеньевич поделился достижениями профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в России, отмечая ведущую роль Санкт-Петербурга.

Главный врач СПб Центра СПИД Денис Гусев поделился историей Санкт-Петербургского Центра СПИД от истоков до наших дней, поздравил и лично поблагодарил за многолетнюю службу сотрудников Центра, работающих с момента его создания.

Денис Годлевский, директор РОО «СПИД. Статистика. Здоровье» поприветствовал собравшихся и от лица общественных организаций города Санкт-Петербурга поздравил руководство и сотрудников Центра с выдающимся юбилеем, выразив надежду на продолжение дальнейшего тесного сотрудничества.

В рамках пленарного заседания был представлен доклад руководителя Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД Вадима Валентиновича Покровского, где он привел последние цифры по ситуации с ВИЧ-инфекцией в России. На 30 июня 2019 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в России составило, по предварительным данным, 1 041 040 случаев.

В ходе IV Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции состоялась презентация мобиль-

ной «клиники» благотворительного фонда «Гуманитарное действие», в которой можно получить консультацию врача, пройти экспресс-тестирование на ВИЧ, гепатиты и сифилис.



На площадке Форума прошли выставки российских и зарубежных фармакологических компаний и производителей оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

В течение двух дней работы Форума прошло 2 пленарных и 16 секционных заседаний, симпозиумы, круглые столы и дискуссии, прозвучало более 120 докладов по следующим научным направлениям:

- Эпидемиология ВИЧ-инфекции.
- Современные аспекты лечения ВИЧ-инфекции у различных категорий пациентов.
- ВИЧ и сопутствующие заболевания (гепатиты и туберкулез).
- Лечение ХГС: новые возможности.
- Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний.
- Профилактика ВИЧ-инфекции: векторы и приоритеты.
- ВИЧ-инфекция и наркопотребление.
- Психологическое сопровождение ЛЖВ.
- Медико-социальная поддержка людей, живущих с ВИЧ, и их семей.

В этот юбилейный для Санкт-Петербургского Центра СПИД год в Форуме приняло участие 690 представителей профессионального сообщества, объединений пациентов и общественных организаций. В Санкт-Петербурге собрались делегаты из 83 городов России, а также иностранные участники из Беларуси, Великобритании, Германии, Израиля, Казахстана, Нидерландов, США, Узбекистана, Украины.

Подготовила Е. Пойлова

7–8 ноября 2019 г. в Санкт-Петербурге прошла **VII научно-практическая российская конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация»**. Начавшись в 2013 г. с однодневного мероприятия, конференция неуклонно расширялась и с каждым годом привлекала всё больше докладчиков. В 2013 г. было представлено 45 докладов, в 2014 г. — 93, в 2015 г. — 117, в 2016 г. — 126, в 2017 г. — 131, в 2018 г. — 138.

Количество участников также неуклонно росло: со 150 в первый год до 632 в 2018 г. Для участия в работе конференции приезжают слушатели со всей России. Международный охват конференции также неуклонно растёт. За последние годы среди стран ближнего зарубежья свои доклады представляли делегаты из Беларуси, Казахстана, Азербайджана, Таджикистана, Украины и Молдавии.

Из стран дальнего зарубежья представлялись доклады по нейрофизиологии и реабилитации из

Германии, Австрии, Венгрии, Финляндии, Голландии, Кипра, Эстонии и США. В 2019 г. свои доклады представили участники из Венгрии и Бельгии.

Тематика конференции разделяется на диагностические вопросы (широкий спектр клинических нейрофизиологических методов) и вопросы применения восстановительной медицины (нейрореабилитационные методы). В последние годы с внедрением персонализированной реабилитации, биологической обратной связи и мониторинга эффективности реабилитации эти два направления становятся всё более и более взаимосвязанными и не могут полноценно функционировать друг без друга.

В этой связи большое внимание в рамках прошедшей конференции было посвящено вопросам нейромониторинга, биологической обратной связи, интерфейсам мозг — компьютер, эффективности транскраниальной магнитной стимуляции в различных режимах у взрослых и детей и др.



Приветственное слово д.м.н., профессора, академика РАН Лобзина Юрия Владимировича



Заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор Скрипченко Наталья Викторовна представляет доклад «Нейроинфекции: состояние и перспективы развития проблемы»



Во время мастер-класса по клинической электрoneйромиографии



Председатель Организационного комитета конференции, д.м.н., профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович и сопредседатель Оргкомитета, З.д.н. РФ, д.м.н., профессор Скрипченко Наталья Викторовна

На конференции было представлено 138 докладов. Состоялось 1 пленарное и 14 секционных заседаний. В пленарном заседании особое внимание привлёк доклад з.д.н., д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко и д.м.н., профессора, академика РАН Ю.В. Лобзина «Нейроинфекции: состояние и перспективы развития проблемы»; также были представлены доклады по тенденциям развития клинической нейрофизиологии (д.м.н. В.Н. Команцев, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор М.В. Александров, г. Санкт-Петербург), последним достижениям в диагностике полиневропатий (к.м.н., доцент Прут Паскаль, г. Гент, Бельгия), аспектам диагностики боли (д.м.н., профессор В.И. Ходулёв, г. Минск, Беларусь) и реабилитации после перенесённого инсульта (д.м.н. Е.В. Екушева, г. Москва).

В рамках секционных заседаний обсуждались вопросы электронейромиографической диагностики у детей и взрослых, транскраниальной магнитной стимуляции у детей при нейроинфекциях, электроэнцефалографическому исследованию при широком спектре заболеваний и интоксикаций, вопросам нейрореабилитации, биологической обратной связи, ультразвуковой диагностике заболеваний периферических нервов и мышц, нейроортопедии.

Участие в конференции приняли 407 зарегистрировавшихся слушателей из 50 городов Рос-

сийской Федерации: Архангельска, Балашихи, Барнаула, Белгорода, Брянска, Великого Новгорода, Владивостока, Волгограда, Вологды, Волоколамска, Воронежа, Евпатории, Екатеринбурга, Железнодорожска, Ижевска, Йошкар-Олы, Казани, Калининграда, Кимр, Кирова, Краснодарска, Курска, Махачкалы, Москвы, Мурманска, Набережных Челнов, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Перми, Петрозаводска, Пскова, Ростова-на-Дону, Самары, Санкт-Петербурга, Саратова, Севастополя, Смоленска, Сургута, Сыктывкарска, Твери, Томска, Тюмени, Улан-Удэ, Уфы, Ярославля и др.

В рамках конференции было проведено 7 мастер-классов по диагностической и терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции, электронейромиографии, ультразвуковому исследованию периферических нервов, биологической обратной связи, электрофизиологии критических состояний.

Научная программа конференции вызвала большой интерес. Обсуждение представленных докладов проходило в живой, товарищеской обстановке и отличалось глубиной постановки вопросов и широтой обсуждаемых проблем. Следующая, Восьмая научно-практическая конференция «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» запланирована на ноябрь 2020 г.

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. Подрисовочные 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.: Гишпокрлат, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных 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. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtts 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 транс-

литерируется, 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 vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 11 №1, 2019

Юбилей

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

Передовая статья

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

Оригинальное исследование

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

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

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

*Рупа Л.В., Svistilnik R.V., Lysytsia Yu.N.,
Romanchuk K.Yu., Odarchuk I.V.*
Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis
in children of Khmelnytskyi region (Podilskyi region, Ukraine):
fourteen-year epidemiological observation 41

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

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

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

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

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

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

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

Фармакоэкономика

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

Клинический случай

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

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

Хроника 113

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 11 №2, 2019

Обзор

Поршаков А.М., Кононова Ю.В., Лыонг Т.М.
Филовирусы Юго-восточной Азии, Китая и Европы
(обзор литературы) 5

Ходжибеков Р.Р., Хохлова О.Н., Рейзис А.Р., Кожевникова Г.М.
Плазмодитоидные дендритные клетки и их роль
в иммунопатогенезе вирусных инфекций на примере гепатита В 14

*Ахмедова М.Д., Анваров Ж.А., Суванкулов У.Т.,
Мирзажонова Д.Б., Осипова С.О.*
Кожный лейшманиоз и сопутствующие тканевые
гельминтозы (обзор) 20

Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н.
Тромбоциты при инвазивном аспергиллезе: роль в патогенезе
и иммунной защите 26

Оригинальное исследование
*Любушкина А.В., Попова А.А., Негугов Г.В.,
Константинов Д.Ю., Стулова М.В.*
Прогнозирование тяжести геморрагической лихорадки
с почечным синдромом 35

*Ульянова Я.С., Гашикова Н.М., Ивлев В.В., Краснова Е.И.,
Хохлова Н.И., Тотменин А.В., Мельникова О.В., Воротова М.В.,
Глушко И.Р., Ульянов В.В.*
Клинико-лабораторная характеристика острой
ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области 40

*Гагуа Н.Т., Борисова А.Б., Пименова А.С., Борисова О.Ю.,
Петрова М.С., Шамшева О.В., Афанасьев С.С., Кафарская Л.И.,
Власов Е.В., Афанасьев М.С., Алешкин А.В., Бунин С.В.,
Алешкин В.А.*
Выявление *Bordetella holmesii* среди больных,
госпитализированных в стационар с подозрением
на коклюш или коклюшеподобные заболевания 45

*Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И., Шеянов С.Д.,
Левашова А.Б., Лиознов Д.А.*
Диагностические и прогностические лабораторные критерии
развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях
мягких тканей 53

*Жданов К.В., Семенов А.В., Карякин С.С., Козлов К.В., Сукачев
В.С., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Сигоров Р.С.,
Саулевич А.В., Буланьков Ю.И., Аляшенко Ю.И., Иванов К.С.*
S MadCAM-1 как иммунологический маркер в системе
«кишечник – печень» у пациентов с хроническим гепатитом
С и избыточной массой тела 63

<i>Кашуба Э.А., Чехова Ю.С., Горбатилов К.В., Дроздова Т.Г., Тоголин И.С., Антонова М.В., Савинова Е.Ю.</i>	<i>Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Тихонов Н.Ю., Симакова А.И., Иванис В.А., Хомичук Т.Ф.</i>
Цитомегаловирусная инфекция и врожденная патология сердца у детей 71	Клинические и эпидемиологические закономерности ветряной оспы у взрослых в Приморском крае 32
<i>Перетолчина Н.П., Джиоев Ю.П., Борисенко А.Ю., Степаненко Л.А., Воскресенская Е.А., Климов В.Т., Рева О.Н., Злобин В.И.</i>	<i>Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е.</i>
In silico сравнительный анализ crspr-систем штаммов <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , вызывающих различные клинические проявления псевдотуберкулеза 80	Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии 38
<i>Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева А.М., Калисникова Е.Л.</i>	<i>Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б., Габдрахманов И.А., Козлов К.В., Жганов К.В., Тоголян А.А.</i>
Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики 88	Разнообразие геновариантов вируса гепатита В у военнослужащих 46
<i>Дворак С.И., Гусев Д.А., Суборова Т.Н., Захарова Н.Г., Сизова Н.В., Буланьков Ю.И.</i>	<i>Климова О.И., Гончар Н.В., Алексеева Л.А., Лобзин Ю.В.</i>
Оптимизация стартовой эмпирической антибактериальной терапии у больных ВИЧ-инфекцией — пациентов специализированного стационара 97	Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей 54
<i>Курмуков И.А., Пронина А.М., Кашия Ш.Р., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В.</i>	<i>Самарина А.В., Дылгина Н.С., Фертих Е.К., Ястребова Е.Б., Абрамова И.А., Гусев Д.А.</i>
Клиническое течение и исходы бактериемии <i>Burkholderia cepacia</i> в специализированной онкологической клинике 107	Коррекция нарушений липидного обмена у детей на фоне АРТ с применением ингибитора интегразы 63
Эпидемиология	<i>Кожаметова Т.А., Кулешов К.В., Кясова Д.Х., Коновалова Т.А., Паркина Н.В., Подколзин А.Т.</i>
<i>Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминева Р.М., Жоголев К.Д., Кузин А.А., Рубова С.Р., Горенчук А.Н., Михеева Е.А.</i>	Оценка эпидемиологических эффектов применения пентавалентной ротавирусной вакцины при низком уровне охвата вакцинацией целевой когорты 71
Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин 116	<i>Салдан И.П., Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Никонорова М.А., Пащенко И.Г., Бесхлебова О.В., Куишкина И.Н., Калинина У.В.</i>
<i>Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., Волкова Н.А., Антонова В.И., Брико Н.И.</i>	Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых жителей Алтайского края 77
Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы 124	<i>Иванова Р.А., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Вихнина С.М., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А.</i>
Клинический случай	Врожденная цитомегаловирусная инфекция и ее влияние на слуховую функцию 83
<i>Свистунова Н.В., Баранова И.П., Зыкова О.А., Курмаева Д.Ю.</i>	Эпидемиология
Клинический случай сочетанной инфекционной патологии (ветряной оспы и геморрагической лихорадки с почечным синдромом) у пациента с распространенным псориазом 138	<i>Иванова М.В., Миндлина А.Я.</i>
Хроника 138	Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации в 2007 — 2017 гг. 90
ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 11 №3, 2019	<i>Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Чхинджерия И.Г.</i>
Обзор	Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит и острые вялые параличи на ряде территорий России за двадцатилетний период 102
<i>Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Матосова С.В., Домонова Э.А.</i>	<i>Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Бичурина М.А., Хамитова И.В., Никишов О.Н., Кузин А.А.</i>
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности клинической картины и диагностики (обзор литературы) 5	Маркеры парвовирусной инфекции у лиц с экзантемными заболеваниями и в группах риска 110
Оригинальное исследование	Клинический случай
<i>Самогова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В., Леонтьева О.Ю.</i>	<i>Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М., Лобзин Ю.В., Раздьяконова И.В.</i>
Менингококковая инфекция у детей: факторы, влияющие на исход 13	Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения 118
<i>Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жганов К.В.</i>	<i>Потапенко В.Г., Карлушин А.А., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А., Мазуров В.И.</i>
Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт 20	Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение 126
<i>Утенкова Е.О., Опарина Л.В., Малкова Л.В.</i>	<i>Козлова О.П., Исаева Н.В., Авдеев Ю.А., Климов Н.Н.</i>
Туляремия как причина лимфаденопатий у взрослых и детей ... 27	Первый случай успешного лечения актиномикоза коленного сустава у ребенка 131

<i>Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Каплина С.П., Грешнякова В.А., Осипова А.А., Быкова Т.А.</i>	<i>Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Игнатьева М.Е., Будащиренова Л.И.</i>
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз..... 136	Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в республике Саха (Якутия) 80
<i>Арова А.А., Хлынина Ю.О., Невинский А.Б.</i>	<i>Кольцова О.В., Сафонова П.В., Рыбников В.Ю.</i>
Случай острого инфекционного гастроэнтерита, осложненного спонтанным разрывом стенки пищевода, у ребенка 4-летнего возраста 142	Психологические трудности пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при подготовке к антиретровирусной терапии..... 86
Хроника 145	<i>Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Мелехина Е.В.</i>
ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 11 №4, 2019	
Передовая статья	
<i>Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Дроздова Л.Ю., Игнатова Г.Л., Королева И.С., Коршунов В.А., Костинов М.П.</i>	<i>Клинико-лабораторный алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей 93</i>
Эффективность затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в рамках федеральных и региональных программ 6	<i>Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Кича Д.И., Проценко Р.В., Кршеминская И.В.</i>
Обзор	Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей 99
<i>Саперкин Н.В., Ковалишена О.В., Квашнина Д.В., Раузенгал Э., Схолтен Р.</i>	Лабораторная диагностика
Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор 19	<i>Чеботкевич В.Н., Мартенс Э.А., Сигоренко С.В., Киселева Е.Е., Бессмельцев С.С.</i>
Оригинальное исследование	Ускоренный метод идентификации бактерий и микромицетов в гемокультурах у детей с использованием мультимплексной ПЦР в режиме реального времени 108
<i>Караулов А.В., Горелов А.В.</i>	Эпидемиология
Применение азоксимера бромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований..... 32	<i>Сивец Н.В., Шмелева Н.П., Лапо Т.П.</i>
<i>Константинов Д.Ю., Негугов Г.В.</i>	Бокапарвовирусная инфекция у детей в республике Беларусь: молекулярно-эпидемиологические аспекты..... 114
Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С 43	<i>Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Сокурова А.М., Вербов В.Н.</i>
<i>Поживил А.С., Щербук А.Ю., Ляпин А.П., Щербук Ю.А.</i>	Устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i> зоонозного происхождения — новая угроза здоровью населения..... 123
Комплексное антибактериальное и малоинвазивное хирургическое лечение детей с венитрикулитами 48	<i>Вишневский А.А., Соловьева Н.С.</i>
<i>Прокопьева Е.А., Курская О.Г., Соломатина М.В., Соболев И.А., Мурашкина Т.А., Дёрко А.А., Корчагина К.В., Юнусова А.Ю., Алексеев А.Ю., Шестопалов А.М., Сысолятин С.В., Ворожцов А.Б., Ваизова О.Е., Шерстобоев Е.Ю., Шаршов К.А., Дыгай А.М.</i>	Микробиологический спектр нозокомиальной инфекции у больных с инфекционными спондилитами перенесших сепсис 135
Вариант вируса гриппа В, адаптированный к мышам, для изучения лечебной и профилактической эффективности противовирусных препаратов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> 54	История
<i>Басина В.В., Калач С.Е., Тюренкова Н.В., Семенова М.Е., Юшина Е.Ю., Гордиевская Е.Г., Ганченко Р.А., Эсауленко Е.В.</i>	<i>Матвеев С.А.</i>
Эффективность и безопасность препарата нарлапревир при хроническом гепатите С в реальной клинической практике . 66	Сепсис: исторические метаморфозы понятийного аппарата (к 100-летию со дня рождения автора первой отечественной монографии «Септический шок» профессора М.И. Лыткина) 143
<i>Капустин С.И., Вильниц А.А., Сигорова Ж.Ю., Чеботкевич В.Н., Папаян Л.П., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессмельцев С.С.</i>	Клинический случай
Роль генодиагностики в прогнозировании ДВС-синдрома и риска развития полиорганной недостаточности у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции 73	<i>Ефремов Д.О., Герасимова О.А., Козлов К.В., Габдрахманов И.А., Жганов К.В.</i>
	Цитомегаловирусная инфекция после ортотопической трансплантации печени (клинический случай) 149
	<i>Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Ключарева А.А., Климович Н.В., Клецкий С.К., Сахаров И.В., Лисицкая Т.И., Кашкан А.М., Очеретний М.Д., Булдык Е.А., Грынчак В.П., Стрижак Ю.В.</i>
	Клинические наблюдения гигантоклеточного гепатита у детей 154
	<i>Фаткулина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.М., Мингазова Г.Ф.</i>
	Герпетические инфекции у детей, ассоциированные синдромы. Клиническое наблюдение. 161
	Хроника 166
	Правила для авторов 169
	Перечень статей за 2019 год 174

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.10 №1, 2019

Anniversary

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

Editorial

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

Original Research

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

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

Kravchenko A.V., Sizova N.V., Minaeva S.V., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Efremova O.S., Gusev D.A., Ovsyannikova E.V.

The results of the efficacy and safety of the new russian drug 6HP in the antiretroviral therapy regimens of HIV-infected patients 33

Пыпа А.В., Свистильник Р.В., Луцица Ю.Н., Романчук К.Ю., Огарчук И.В.

Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей Хмельницкой области (Подольский регион, Украина): четырнадцатилетнее эпидемиологическое наблюдение 41

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

Renev V.D., Lioznov D.A., Leonova O.N., Nekrasova A.V., Antonova T.V.

Clinical and laboratory characteristics HIV-infected patients with newly diagnosed Kaposi's sarcoma 53

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

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

Bezrodnova S.M., Yatsenko N.A., Kravchenko O.O., Khurtsilava Sh.M.

Epidemiological and clinical features of influenza in children in the Stavropol territory in the epidemic period of 2015 – 2016 and 2016 – 2017 years 71

Bronshtejn A.M., Kozlov S.S., Malyshev N.A., Burova S.V., Maksimova M.S., Fedyanina L.V., Davydova I.V.

Acute infection of *Opisthorchis felinus* in Moscow: cases from delivered fish and cases in tourists travelled to endemic regions in Russia 76

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

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Danilenko D.M., Lioznov D.A., Karpova L.S., Kharit S.M., Mikitenko E.V., Uskov A.N., Kolbin A.S., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V.

Influenza vaccination of children of preschool age in the Russian

Federation: cost-effectiveness of quadrivalent vaccine 92

Clinical case

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

Bekhtereva M.K., Lobzin Yu.V., Ioffe M.Ya., Razdyakonova I.V., Lazareva I.V., Ermolenko K.D.

Is there a problem of etiotropic therapy of invasive diarrhea (clinical case)? 104

Chronicle 113

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.11 №2, 2019

Review

Porshakov A.M., Kononova Yu.V., Luong T.M.
Filiviruses of southeast Asia, China and Europe (review) 5

Khodzhibekov R.R., Khokhlova O.N., Reizis A.R., Kozhevnikova G.M.

Plasmacytoid dendritic cells and their role in the immunopathogenesis of viral infections for example hepatitis B 14

Akhmedova M.D., Anvarov J.A., Suvonkulov U.T., Mirzajonova D.B., Osipova S.O.

Cutaneous leishmaniasis and related tissue helminthiasis (review) 20

Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N.
Platelets in invasive aspergillosis: role in pathogenesis and immune defense 26

Original Research

Lyubushkina A.V., Popova L.L., Nedugov G.V., Konstantinov D.Yu., Stulova M.V.

Prediction of severity of hemorrhagic fever with renal syndrome 35

Ulyanova Ya.S., Gashnikova N.M., Ivlev V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Totmenin A.V., Melnikova O.V., Vorotova M.V., Glushko I.R., Ulyanov V.V.

Clinical and laboratory characteristic of acute HIV-infection in adult residents of Novosibirsk region 40

Gadua N.T., Borisova A.B., Pimenova A.S., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Shamsheva O.V., Afanas'ev S.S., Kafarskaya L.I., Vlasov E.V., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V., Bunin S.V., Aleshkin V.A.

Identification of *Bordetella holmesii* among the patients hospitalized with suspicion of pertussis and pertussis-like illnesses 45

Golobokov G.S., Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Shejanov S.D., Levashova A.B., Lioznov D.A.

Diagnostic and prognostic laboratory criteria for the development of sepsis in purulent-inflammatory diseases of soft tissues 53

Zhdanov K.V., Semenov A.V., Karyakin S.S., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Ostankova Yu.V., Valutite D.EH., Zueva E.B., Sidorov R.S., Saulevich A.V., Bulan'kov Yu.I., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S.

S MadCAM-1 as an immunological marker in the «gut liver axis» at patients with chronic hepatitis C and excess body weight 63

Kashuba E.A., Chehova Yu.S., Gorbatikov K.V., Drozdov T.G., Totolin I.S., Antonova M.V., Savinova E.Yu.

Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children 71

<i>Peretolchina N.P., Dzhioev Yu.P., Borisenko A.Yu., Stepanenko L.A., Voskresenskaya E.A., Klimov V.T., Reva O.N., Zlobin V.I.</i>	<i>Khmilevskaya S.A., Zryachkin N.I., Mikhailova V.E.</i>
In silico comparative analysis of crispr-cas system structures of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> causing different clinical manifestations of pseudotuberculosis.....	Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy.....
80	38
<i>Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyaeva L.M., Kalisnikova E.L.</i>	<i>Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Gabdrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian A.A.</i>
Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics.....	Variety of the hepatitis B virus genovariants in the military.....
88	46
<i>Dvorak S.I., Gusev D.A., Suborova T.N., Zakharova N.G., Sizova N.V., Bulan'kov Yu.I.</i>	<i>Klimova O.I., Gonchar N.V., Alekseeva L.A., Lobzin Yu.V.</i>
Optimization of starting empirical antibacterial therapy in patients with HIV infection – specialized hospital patients....	Clinical and laboratory features of acute intestinal infections with hyemocolitis syndrome in children.....
97	54
<i>Kurmukov I.A., Pronina A.M., Kashiya Sh.R., Bagirova N.S., Dmitrieva N.V., Grigor'yevskaya Z.V., Petuhova I.N., Tereshchenko I.V.</i>	<i>Samarina A.V., Dyldina N.S., Fertikh E.K., Yastrebova E.B., Abramova I.A., Gusev D.A.</i>
Burkholderia cenocepacia bacteremia in the oncology clinic: clinical features and outcomes.....	Lipid abnormality correction by integrase inhibitor among children taking ART.....
107	63
Epidemiology	<i>Kozhakhmetova T.A., Kuleshov K.V., Kjasova D.H., Konovalova T.A., Parkina N.V., Podkolzin A.T.</i>
<i>Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Zhogolev K.D., Kuzin A.A., Rubova S.R., Gorenchuk A.N., Mikheeva E.A.</i>	Assessment of the epidemiological effects of using of the pentavalent rotavirus vaccine at a low level of vaccination coverage of the target cohort.....
Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines.....	71
116	<i>Saldan I.P., Karbysheva N.V., Bobrovsky E.A., Nikonorova M.A., Pashchenko I.G., Beskhlebova O.V., Kiushkina I.N., Kalinina U.V.</i>
<i>Saltykova T.S., Zhigarlovsky B.A., Ivanenko A.V., Volkova N.A., Antonova V.I., Briko N.I.</i>	Clinical and epidemiological characteristics of measles in adults residents of the Altai territory.....
Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow.....	77
124	<i>Ivanova R.A., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S., Vikhnina S.M., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A.</i>
Clinical case	Congenital cytomegalovirus infection and its impact on the auditory function.....
<i>Svistunova N.V., Baranova I.P., Zykova O.A., Kurmaeva D.U.</i>	83
Clinical case of combined infectious pathology (Varicella-Zoster and hantaan hemorrhagic fever) in patient with disseminated psoriasis.....	Epidemiology
133	<i>Ivanova M.V., Mindlina A.Ya.</i>
Chronicle	Epidemiological features of healthcare associated infection of newborns in The Russian Federation during 2007 – 2017.....
138	90
JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.11 №3, 2019	<i>Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Kanaeva O.I., Chkhyndzheriya I.G.</i>
Review	Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis on some territories of Russia during 20 years.....
<i>Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Matosova S.V., Domonova E.A.</i>	102
Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review).....	<i>Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Bichurina M.A., Khamitova I.V., Nikishov O.N., Kuzin A.A.</i>
5	Parvivirus infection markers in persons with exantemic diseases and in risk groups.....
Original Research	110
<i>Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V., Leonteva O.Yu.</i>	Clinical case
Meningococcal infection in children: factors influencing outcome.....	<i>Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M., Lobzin Yu.V., Razdiakonova I.V.</i>
13	Visceral leishmaniasis at the child: difficulties of diagnostics and treatment.....
<i>Kasianenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V.</i>	118
Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience.....	<i>Potapenko V.G., Karpushin A.A., Leenman E.E., Potikhonova N.A., Mazurov V.I.</i>
20	Fever associated with metal device. Case report.....
<i>Utenkova E.O., Oparina L.V., Malkova L.V.</i>	126
Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults and children.....	<i>Kozlova O.P., Isaeva N.V., Avdeenko Yu.L., Klimko N.N.</i>
27	First case of the successful treatment of actinomycosis of the knee in a child.....
<i>Kolpakov S.L., Popov A.F., Tihonov N.Yu., Simakova A.I., Ivanis V.A., Homichuk T.F.</i>	131
Clinical and epidemiological patterns of chickenpox in adults in the Primorsky Territory.....	<i>Efremova N.A., Goryacheva L.G., Kaplina S.P., Greshnyakova V.A., Osipova A.A., Bykova T.A.</i>
32	Family hemophagocytic lymphohistiocytosis: (2 clinical cases in one family).....
	136
	<i>Arova A.A., Khlynina Yu.O., Nevinskiy A.B.</i>
	The acute inflectional gastroenteritis case complicated with the spontaneous esophagus rupture in a four-year-old child.....
	142
	Chronicle
	145

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.11 №4, 2019

Problem article

*Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V.,
Namazova-Baranova L.S., Drapkina O.M., Avdeev S.N., Drozdova
L.Yu., Ignatova G.L., Koroleva I.S., Korshunov V.A., Kostinov M.P.*

Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection of adults at risk within the federal and regional programs 6

Review

*Saperkin N.V., Kovalishena O.V., Kvashnina D.V.,
Ruizendaal E., Scholten R.*

Efficiency of phage therapy in humans: systematic review..... 19

Original Research

Karaulov A.V., Gorelov A.V.

Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. 32

Konstantinov D.Yu., Nedugov G.V.

Predict of the development of lipid distress syndrome in patients with a sustained response to antiviral therapy of chronic hepatitis C 43

Pozhivil A.S., Shcherbuk A.Yu., Lyapin A.P., Shcherbuk Yu.A.

Complex antibacterial and minimally invasive surgical treatment of children with ventriculitis 48

*Prokopyeva E.A., Kurskaya O.G., Solomatina M.V., Sobolev I.A.,
Murashkina T.A., Derko A.A., Korchagina K.V., Yunusova A.Yu.,
Alekseev A.Yu., Shestopalov A.M., Sysolyatin S.V., Vorozhtsov A.B.,
Vaizova O.E., Sherstoboev E.Yu., Sharshov K.A., Dygai A.M.*

Mouse-adapted influenza B virus for in vitro and in vivo assessment of therapeutic and preventive efficacy of antiviral drugs 54

*Basina V.V., Kalach S.E., Tyurenkova N.V., Semenova M.E.,
Yushina E.Y., Gordievskaya E.G., Ganchenko R.A., Esaulenko E.V.*

Effectiveness and safety of narlaprevir in real clinical practice of chronic hepatitis C 66

*Kapustin S.I., Vilnits A.A., Sidorova Zh.Yu., Chebotkevich V.N.,
Papayan L.P., Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessmeltsev S.S.*

Role of genotyping in prediction of disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in children with generalized forms of meningococcal infection... 73

*Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Ignatieva M.E.,
Budatsyrenova L.I.*

Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia) 80

Koltsova O.V., Safonova P.V., Rybnikov V.Yu.

Psychological problems of HIV-infected patients in preparing to the start of antiretroviral therapy..... 86

Permjakova A.V., Pospelova N.S., Melekhina E.V.

The clinical and laboratory algorithm for the diagnosis of acute cytomegalovirus infection in children 93

*Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Kitcha D.I.,
Protsenko R.V., Krsheminskaya I.V.*

Clinical, laboratory and radiological features of RSV-bronchiolitis in premature infants 99

Laboratory diagnostics

*Chebotkevich V.N., Martens E.A., Sidorenko S.V., Kiseleva E.E.,
Bessmeltsev S.S.*

Accelerated method of identification of bacteria and micromycetes in hemocultures in children using multiplex PCR in real time 108

Epidemiology

Sivets N.V., Shmeleva N.P., Lapo T.P.

Bocaparvovirus infection in children in the republic of Belarus: molecular and epidemiological aspects 114

Vaganova A.N., Borisenko S.V., Sokurova A.M., Verbov V.N.

Livestock-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a New Impedance for Public Health 123

Vishnevskiy A.A., Solovieva N.S.

Microbiological spectrum of nosocomial infection in patients with infectious spondylitis after sepsis 135

History

Matveev S.A.

Sepsis: a historical metamorphosis of the concepts (to the 100th anniversary of the birth of the author of the first national monograph «Septic shock» Professor M. I. Lytkin) 143

Clinical Case

*Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A.,
K.V.Zhdanov*

Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report) 149

*Sergienko E.N., Romanova O.N., Klyuchareva A.A., Klimovich
N.V., Kletskiy S.K., Sakharov I.V., Lisitskaya T.I., Kashkan A.M.,
Ocheretny M.D., Buldyk E.A., Grinchak V.P., Strizhak Yu.V.*

Clinical observations of giant cell hepatitis in children 154

Fatkullina G.R., Skorohodkina O.V., Safina F.M., Mingazova G.F.

Herpes virus infections in children, associated syndromes. Clinical observation. 161

Chronicle..... 166

Instruction to autor 174

List of Papers, 2019 178

VI КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

20 – 22 мая 2020 года

Отель «Crowne Plaza Аэропорт»,
Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Евро-Азиатское Общество по инфекционным болезням
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Северо-Западное отделение медицинских наук
Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Биобезопасность
- Бактериальные инфекции
- Вирусные инфекции
- Микозы
- Тропические и паразитарные болезни
- Госпитальные инфекции
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Интенсивная терапия инфекционных больных
- Патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний
- Вакцинопрофилактика
- Нутритивная поддержка

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

До 15 марта 2020 года

- Подача заявок на доклады
- Подача заявок на публикацию тезисов
- Гарантированное бронирование и оплата проживания в отеле

До 1 мая 2020 года

- Предварительная регистрация



МОО «Евро-Азиатское общество по
инфекционным болезням»
+7(812)234 3488, доб. 1478;
veronika-igm.spb@mail.ru
www.ipoeasid.ru



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 3116
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

Шестая научно-практическая школа-конференция

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

для практикующих аллергологов-иммунологов,
инфекционистов, педиатров, терапевтов и гинекологов

Знакомство с иммунодиагностическими системами и иммуноактивными препаратами ведущих отечественных и зарубежных фирм

Лекции ведущих специалистов по аллергологии, фундаментальной и клинической иммунологии

Обсуждение проблем вакцинации. Клинические разборы типичных и спорных случаев

Семинары и круглые столы по наиболее актуальным вопросам иммунодиагностики и иммунотерапии при респираторной патологии, инфекционных болезнях

Стеновые доклады участников с обсуждением специалистов

Распространение методической литературы по клинической иммунологии

Организаторы школы-конференции:

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
Министерство здравоохранения Краснодарского края
Управление здравоохранения администрации г. Сочи
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет
Минздрава России
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Российское научное общество иммунологов
Российское цитокиновое общество
МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Председатели оргкомитета:

Р.М. Хаитов
научный руководитель ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА
России, президент РААКИ, академик РАН
В.А. Черешнев
главный научный сотрудник ИИФ УрО РАН, президент РНОИ,
академик РАН
Ю.В. Лобзин
директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
зав. кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И.Мечникова Минздрава России,
академик РАН
А.С. Симбирцев
научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России,
член-корреспондент РАН

01 - 07.10.2020

Сертификационные циклы по системе непрерывного медицинского образования:

Актуальные проблемы
аллергологии и иммунологии
36 академических часов

Инфекционные болезни и их
иммунопрофилактика
36 академических часов



Место проведения:
Отель «Sea Galaxy», г. Сочи, ул. Черноморская, 4
Подробная информация на официальном
сайте школы-конференции

WWW.SHKOLA-IMMUNOLOGA.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 log₁₀МЕ/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}



Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

*фиброз F0-F1, вирусная нагрузка <800 000 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 Брейне 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
EM-0000980



БАКТЕРИОФАГИ



антибактериальные препараты
для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

100%

специфичность
к бактериям

100%

совместимость с другими
лекарственными препаратами

100

лет опыта
применения

- ✓ **Показаны к применению** детям с 0, беременным и кормящим женщинам
- ✓ **Высокоспецифичны** – воздействуют только на штаммы чувствительных к ним бактерий
- ✓ **Не оказывают влияния** на естественные биоценозы человека
- ✓ **Не вызывают аллергических реакций**
- ✓ **Способны к самовоспроизведению** – действуют до момента полного исчезновения бактериальной инфекции
- ✓ **Регулируемы** – в отсутствие специфических бактерий выводятся из организма
- ✓ **Совместимы** – с любыми другими лекарственными препаратами

МИКРОГЕН

АО «НПО «Микроген»

127473, г. Москва
2-й Волконский пер., д.10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04
www.microgen.ru
www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01,
ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-002206,
Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-000624, ЛС-001049,
ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999,
Р N001975/01, Р N001976/01.
Лицензия № 00313-ЛС от 16.01.2018.
Информационные материалы

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

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 долуэтегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикавидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С 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, неврирапином, рифампицином и тиранавиром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 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, повышенные активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальные мысли 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, СYP3A4, 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, СYP3A4 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 этравиринем (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, тиранавиром/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 кальцийсодержащих 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 полиэтиленовой термолампчатываемой пленкой и новинчивающейся 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 «Глаксосмиткляйн 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, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.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 ING114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):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



