

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 12, № 1, 2020

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Бабаченко И.В.
академик РАН
д.м.н. профессор Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Козлов С.С.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)
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)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. professor Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelchenov A.Yu.
M.D. professor Kozlov S.S.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Kuzin A.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. Lioznov D.A.
M.D. professor Nechaev V.V.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaitis A. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Briko N.I. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor 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)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Воробьев С.В., Шалепо К.В., Спасибова Е.В.,
Савичева А.М., Григорьев А.Н.
Инфекционные агенты как фактор риска развития
болезни Альцгеймера5

Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Каспарова Е.А.
Акантамебные поражения роговицы (диагностика)
(обзор литературы)14

Гречаный С.В., Поздняк В.В., Хуторянская Ю.В.,
Кульбах О.С., Багатурия Г.О.
Доказательная база отсутствия связи между
профилактическими прививками и расстройствами
аутистического спектра (обзор литературы)23

Оригинальное исследование

Фомина М.Ю., Титова М.А.
Проблемы дифференциальной диагностики очаговых
поражений головного мозга у пациентов
с ВИЧ-инфекцией35

Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., Жабров С.С.,
Сукачев В.С., Лобзин Д.Ю., Шахманов Д.М.,
Лавренчук Д.В., Карякин С.С., Саулевич А.В.,
Потехин И.В., Плотноков К.П.
Неинвазивная диагностика фиброза печени
у больных хроническим гепатитом С
и абдоминальным ожирением40

Леонова Г.Н., Сомова Л.М., Беликов С.И.
Молекулярно-генетическая характеристика
патогенности вируса клещевого энцефалита
дальневосточного субтипа48

Бабаченко И.В., Алексеева Л.А., Усков А.Н.,
Бессонова Т.В., Тянь Н.С., Монахова Н.Е.,
Макаренкова Е.В., Григорьев С.Г.
Синдром системного воспаления в патогенезе
респираторно-синцитиальной вирусной инфекции56

Доронин Н.Г., Хорошков С.Н., Максимов С.Л.
Особенности выбора тактики и метода лечения
внесуставных переломов длинных костей конечностей
у людей, живущих с ВИЧ65

Терешков Д.В., Мицура В.М.
Диагностическое значение непрямых маркеров
фиброза печени у пациентов с хроническим
гепатитом В73

Белопольская М.А., Григорьева Т.Д., Аврутин В.Ю.,
Потанина Д.В., Дмитриев А.В., Яковлев А.А.
Напряженность иммунитета к кори в различных
группах населения80

Мирзаянова Д.Б., Гулямов Н.Г.
Динамика показателей цитокинов (IL-1, TNF, IL-4, IL-10)
в процессе формирования различных исходов
брюшного тифа85

CONTENTS

Review

Vorobyev S.V., Shalepo K.V., Spasibova E.V.,
Savicheva A.M., Grigor'ev A.N.
Infectious agents as a risk factor for Alzheimer's disease....5

Kasparov A.A., Marchenko N.R., Kasparova E.A.
The acantamoeba lesions of the cornea (diagnosis)
(Review of literature).....14

Grechanyy S.V., Pozdnyak V.V., Khutoryanskaya Yu.V.,
Kul'bakh O.S., Bagaturiya G.O.
Evidential base for lack of association between preventive
vaccination and autism spectrum disorders
(Literature review)23

Original Research

Fomina M.Yu., Titova M.A.
Problems of differential diagnosis of focal brain lesions
in patients with HIV infection35

Zhdanov K.V., Yaremenko M.V., Kozlov K.V., Zhabrov S.S.,
Sukachev V.S., Lobzin D.Yu., Shakhmanov D.M.,
Laurenychuk D.V., Karyakin S.S., Saulevich A.V.,
Potehin I.V., Plotnikov K.P.
Non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with CHC
and obesity40

Leonova G.N., Somova L.M., Belikov S.I.
Molecular-genetic characteristics of the tick-borne
encephalitis virus pathogenicity of far eastern subtype48

Babachenko I.V., Alekseeva L.A., Uskov A.N.,
Bessonova T.V., Tian N.S., Monakhova N.E.,
Makarenkova E.V., Grigoryev S.G.
Syndrome of system inflammation in the pathogenesis of
respiratory syncytial viral infection56

Doronin N.G., Khoroshkov S.N., Maksimov S.L.
Features of choosing the tactics and method
of treatment of external joint frequencies of long external
bones in people living with HIV65

Tereshkov D.V., Mitsura V.M.
The diagnostic value of indirect markers of liver fibrosis in
patients with chronic hepatitis B73

Belopolskaya M.A., Grigoryeva T.D., Avrutin V.Yu.,
Potanina D.V., Dmitriev A.V., Yakovlev A.A.
Measles immunity in different population groups80

Mirzajanova D.B., Gulamov N.G.
Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF),
immunoregulatory (IL-4), and anti-inflammatory (IL-10)
cytokines in the various outcomes of abdominal fever
development85

Леоэнов Д.А., Ножкин М.С., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Характеристика HCV-инфекции у онкогематологических больных.....	91
---	----

Клинический случай

Мелёхина Ю.Э., Шагдривова О.В., Фролова Е.В., Борзова Ю.В., Шагдилеева Е.В., Богомоллова Т.С., Шурпицкая О.А., Климко Н.Н. Тяжелый грипп как фактор риска развития инвазивного аспергиллёза лёгких (клинический случай)	96
--	----

Дунаева Н.В., Чирская М.А., Колпашникова Е.Ю., Романова С.Ю., Лапин С.В., Карев В.Е., Гусев Д.А. Эрадикация вируса гепатита С у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом и наличием мутаций D168E, L31V	104
---	-----

Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Корой Н.В., Ермакова М.Н., Чебуркин А.А. Редкая форма генерализованной менингококковой инфекции, вызванной <i>Neisseria meningitidis</i> серогруппы W	111
--	-----

Хроника	119
---------------	-----

Правила для авторов	125
---------------------------	-----

Lioznov D.A., Nozhkin M.S., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Characteristics of HCV infection in oncohematological patients.....	91
---	----

Clinical Case

Melekhina Yu.E., Shadrivova O.V., Frolova E.V., Borzova Yu.V., Shagdileeva E.V. Bogomolova, T.S., Schurpitskaya O.A., Klimko N.N. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of severe influenza (case report)	96
--	----

Dunaeva N.V., Chirskaya M.A., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu., Lapin S.V., Karev V.E., Gusev D.A. Eradication of hepatitis C virus in patient with cryoglobulinemic vasculitis and mutations D168E, L31V	104
---	-----

Mazankova L.N., Samitova E.R., Khoroid N.V., Ermakova M.N., Cheburkin A.A. Rare generalized form of meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup W	111
--	-----

Chronicle.....	119
----------------	-----

Instruction to autor	125
----------------------------	-----

ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С.В. Воробьев¹, К.В. Шалепо¹, Е.В. Спасибова^{1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, А.Н. Григорьев²

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

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Infectious agents as a risk factor for Alzheimer's disease

S.V. Vorobyev¹, K.V. Shalepo¹, E.V. Spasibova^{1,2}, A.M. Savicheva^{1,2}, A.N. Grigor'ev²

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

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Когнитивные нарушения представляют одну из актуальных проблем современной клинической медицины. Это обусловлено как их высокой частотой встречаемости, так и значительным негативным воздействием, которое оказывает нарушение высших корковых функций на качество жизни больных вследствие ухудшения возможности их социальной коммуникации, а также снижения эффективности профессионально-бытовых функций. Основной причиной когнитивных нарушений является болезнь Альцгеймера. При этом, по данным статистических исследований, прогнозируется существенное увеличение в человеческой популяции в целом заболеваемости лиц, страдающих этой патологией. В основе болезни Альцгеймера лежит комплекс патобioхимических изменений, приводящих к возникновению синаптической дисфункции, сопровождающейся развитием атрофических изменений определенных областей головного мозга, на фоне которой формируется специфическая клиническая картина. Наиболее ранним и главным проявлением болезни Альцгеймера являются нарушения памяти на текущие события, к которым в последующем присоединяются ряд других симптомов. В литературе описаны определенные факторы риска, способствующие развитию заболевания, среди которых определенное место занимает и инфекционная патология. Однако этот аспект в значительной степени остается за рамками традиционного изучения патогенеза болезни Альцгеймера. В обзоре проведен анализ результатов современных исследований, подтверждающих возможное участие инфекции в формировании деменции альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, нейродегенерация, вирус герпеса, бактериальная инфекция.

Введение

На протяжении последних десятилетий проблема когнитивных нарушений уверенно занимает одно из ведущих мест в современной клинической

Abstract

Cognitive disorders are one of the relevant problems of modern clinical medicine. This is due to both their high frequency of occurrence and significant negative impact, which has a violation of higher cortical functions on the quality of life of patients due to the deterioration of their social communication, as well as reducing the effectiveness of professional and household functions. The main cause of cognitive disorders is Alzheimer's disease. At the same time, according to statistical studies, a significant increase in the incidence of the number of persons in the human population as a whole suffering from this pathology is predicted. At the heart of Alzheimer's disease is a complex of pathobiochemical changes leading to synaptic dysfunction, accompanied by the development of atrophic changes in certain areas of the brain, against which a specific clinical picture is formed. The earliest and most important manifestation of Alzheimer's disease is memory impairment for current events, which are subsequently joined by a number of other symptoms. The literature describes certain risk factors that contribute to the development of the disease, among which a certain place is occupied by infectious pathology. However, this aspect remains largely outside the traditional study of the pathogenesis of Alzheimer's disease. In the review the analysis of the results of modern studies confirm the possible involvement of infections in the development of dementia of Alzheimer's type.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, neurodegeneration, herpes virus, bacterial infection.

медицине. Особенно это актуально для старшей возрастной группы. При этом основной причиной расстройства функционирования высших корковых функций является болезнь Альцгеймера (БА).

В качестве заболевания, приводящего к деменции, она рассматривается у 75% больных [1]. Значимости добавляет и тот факт, что наблюдается неуклонная тенденция к увеличению количества лиц, страдающих БА во всем мире. Так, в 2010 г. число зарегистрированных пациентов оценивалось более чем в 35 млн человек, в 2017 г. — в 47 млн. К 2030 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 66 млн, а к 2050 г. — до 115 млн [2–6].

Проведенными к настоящему времени исследованиями установлен ряд факторов риска, способствующих развитию БА, в основе которой лежит формирование атрофических изменений в головном мозге. Традиционно к ним относятся носительство гена апополипротеина Е изоформы 4 (АПОЕ-4) и некоторых иных генов, пожилой возраст, черепно-мозговые травмы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипергомоцистемия, мерцательная аритмия, заболевания щитовидной железы, курение, избыточная масса тела и ряд других [7, 8]. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли выступать в качестве подобного фактора также и ряда инфекционных агентов.

Классификация и клинические формы болезни Альцгеймера

В клинической практике при постановке диагноза используются положения, разработанные рабочей группой американского Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциацией по изучению болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (NINCDS-ADRDA) в 1984 г. Кроме того, для подтверждения наличия тяжелых когнитивных нарушений применяются критерии деменции, подробно изложенные в МКБ-10 в разделе «Органические, включая симптоматические, психические расстройства, код F00–F09» [9, 10]. В дополнение к этому, в связи с накоплением сведений о патогенезе заболевания, постепенным введением в клиническую практику новых методов лабораторной диагностики, таких как определение патологического белка β -амилоида, а также тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе, а также необходимостью постановки диагноза на ранних стадиях, американским Национальным институтом старения и Альцгеймеровской ассоциацией (NIA-AA) были предложены усовершенствованные критерии [11–14]. На основании накопленных клинических данных и используемых классификационных градаций в настоящее время принято выделять ранний (пресенильный) и поздний (сенильный) типы болезни Альцгеймера. Для первого характерно развитие в возрасте до 65 лет, для второго — после обозначенной даты. Кроме того, у этих типов наблюдаются определенные от-

личия в скорости прогрессирования болезни, времени появления корковой дисфункции, сохранности реакции на болезнь, степень выраженности атрофии по данным нейровизуализации и ряд других особенностей [15]. Кроме классического варианта болезни Альцгеймера, начинающегося с прогрессирующей амнезии в соответствии с законом Рибо, встречаются также и атипичные варианты — первичная прогрессирующая афазия, задняя кортикальная атрофия, лобный вариант и иные формы, которые могут составлять до 14% от общего количества пациентов [9, 16, 17]. Нужно отметить, что причины таких вариаций, особенности их механизмов развития остаются неизвестными. Возможно, их формирование обусловлено влиянием определенных факторов риска, в том числе и инфекционной патологии, или их сочетанием. Однако такое предположение в настоящее время является гипотетическим и нуждается в серьезной проверке.

Предполагаемый механизм участия инфекционных агентов в патогенезе болезни Альцгеймера

В основе патогенеза БА лежит формирование экстраклеточных амилоидных отложений, называемых сенильными бляшками, состоящими преимущественно из патологического белка β -амилоида [18]. Последний образуется в результате альтернативного патологического процессинга протеина — предшественника APP под воздействием β - и γ -секретаз. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что накопление агрегированной формы патологического β -амилоида, обладающего нейротоксическим действием, приводит к запуску каскада патологических реакций, таких как нарушение клеточного гомеостаза Ca^{++} , развитие эксайтотоксичности, активация медиаторов воспаления, а также формирование оксидантного стресса, что в конечном итоге способствует деградации мембранных структур нейронов, проявлением которой, в частности, является гиперфосфорилирование ассоциированного с микротрубочками нейронального белка τ , участвующего при данной патологии в организации внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений [19]. Эти изменения формируют нарушения синаптической передачи и в конечном итоге лежат в основе последующей атрофии структур головного мозга [11, 20].

Одной из патофизиологических составляющих развития нейродегенерации, возникающих в ответ на накопление β -амилоида, является формирование воспалительного ответа, протекающего с высвобождением цитокинов, активацией микроглии и астроцитозом [21]. В настоящее время установлено, что при БА и других деменциях на-

блюдается усиленная выработка ряда провоспалительных биомаркеров, таких как интерлейкины, TNF- α и др. [22, 23]. Вокруг сенильных бляшек отмечается активация микроглиальных элементов с накоплением провоспалительных цитокинов [24, 25]. Хроническая глиальная активация способствует поддержанию каскада воспалительных изменений и избыточному отложению β -амилоида, что приводит к пролонгированному во времени дополнительному нейрональному повреждению [26]. При этом известно, что инфекционные агенты, проникая в ткани центральной нервной системы, способны активировать иммунный ответ вследствие воздействия на глиальные элементы. Клетки микроглии обладают рядом антиген-распознающих рецепторов, в частности, Toll-класса. При их связывании микроглия переходит в активированное состояние и становится способна к синтезу провоспалительных цитокинов [27]. Именно через этот механизм возможна реализация патологического действия отдельных микроорганизмов, которые можно рассматривать как дополнительный фактор риска формирования нейродегенерации.

Основные инфекционные агенты, которые рассматриваются в современной литературе в качестве факторов риска болезни Альцгеймера

В качестве возможных представителей микробиома рассматриваются различные его представители. Среди вирусов важное место отводится семейству герпетической группы [28]. В 2003 г. было проведено исследование, в котором приняли участие 383 пожилых пациента. Сыворотка крови последних изучена на наличие антител к вирусам герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2), а также цитомегаловируса (ЦМВ) и ряда других микроорганизмов. Для оценки состояния когнитивных функций использовали, в частности, краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), а также клиническую рейтинговую шкалу тяжести деменции (Clinical Dementia Rating scale). При этом было установлено, что наличие положительных титров антител к трем вирусам увеличивало в 2,5 раза риск развития когнитивных расстройств в течение 12 месяцев [29]. В другом исследовании приняли участие 512 пациентов старших возрастных групп, первоначально не имевших деменции. Наблюдение проводилось на протяжении 14 лет. Результаты показали, что наличие IgM к ВПГ значительно повышает вероятность возникновения БА (отношение рисков = 2,55) [30]. Аналогичные результаты установлены также другой группой исследователей, которые наблюдали на протяжении 11,3 лет 3432 пожилых пациента и установили двукратное повышение риска раз-

вития БА при наличии в крови IgM к ВПГ [31]. При этом сочетание носительства АПОЕ- ϵ 4 с наличием антител к ВПГ-1 увеличивало риск развития деменции в несколько раз [32]. В этой связи весьма интересным является установление положительной корреляции между увеличением титра антител в сыворотке крови к ВПГ-1 и уменьшением объемных характеристик билатеральных височных и орбитофронтальных отделов коры головного мозга у пациентов с БА по результатам МРТ [33]. Кроме того, о возможном участии ВПГ в формировании БА свидетельствует тот факт, что при герпетических энцефалитах наблюдается преимущественное поражение тех отделов головного мозга, которые ассоциируются с памятью и иными когнитивными функциями [34]. Также значимым является обнаружение нарастания титра IgG к ВПГ-1 и индекса avidности у пациентов с амнестическим вариантом умеренных когнитивных расстройств (УКР), по сравнению с лицами, не имеющими нарушений высших корковых функций. Эти результаты могут говорить о роли реактивации вирусной инфекции в формировании синдрома УКР [35].

На возможную связь между развитием БА и вирусом герпеса указывают и экспериментальные исследования. Так, на модели БА, воспроизведенной на трансгенных мышах, было установлено, что у животных после введения вируса псевдобешенства, относящегося к роду *Varicellovirus* семейству герпес-вирусов, в головном мозге происходит статистически достоверное увеличение содержания A β 40 и A β 42 по сравнению с группой контроля, не подвергшейся инфицированию [36]. Вирус был обнаружен в слизистой полости носа и в тройничных ганглиях животных. Был сделан вывод о значимости латентной герпес-вирусной инфекции в развитии БА. Здесь речь идет о варицелла-лавирусе, к которому относится *Varicella zoster virus* (VZV), способном вызывать такие заболевания, как ветряная оспа и опоясывающий герпес.

О значимости вируса простого герпеса (ВПГ), или *Herpes simplex virus* (HSV), в возникновении БА имеется несколько публикаций. Так, в частности, была показана корреляционная связь между обнаружением ДНК ВПГ-1 в тканях мозга у носителей аллели АПОЕ- ϵ 4 и развитием у них болезни Альцгеймера. Кроме того, отдельными исследованиями определено, что до 90% всех сенильных бляшек содержит ДНК ВПГ-1, а проведенные эксперименты показали резкое увеличение продукции патологического белка β -амилоида и τ -протеина в присутствии ВПГ-1 инфицированных клеточных культур [37–40]. Эти данные были представлены на симпозиуме Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (IAGG), прошедшем в 2017 г.

Другим представителем этой группы, рассматриваемым в качестве фактора риска развития БА, является ЦМВ (цитомегаловирус, вирус герпеса 5 типа). В частности, посмертно проведенным исследованием установлено, что у лиц, страдавших при жизни БА, имеется значимая положительная корреляционная связь между наличием в сыворотке крови антител к ЦМВ и уровнем образования патологического белка β -амилоида ($p=0,27$), а также τ -протеина ($p=0,11$) [41]. Кроме того, показано, что наличие в крови антител к ЦМВ сопровождается более выраженным темпом снижения уровня когнитивных функций, а также увеличением вероятности возникновения деменции (отношение рисков = 2,15). Эти данные получены после проведенного в течение 5 лет наблюдения за когортой из 849 пожилых лиц, у которых в 93 случаях наблюдалось формирование БА [42]. Возможное влияние ЦМВ на когнитивные функции обнаружено и в другом исследовании. Так, при наблюдении в динамике за 1625 пациентами в группе лиц, имевших IgG к ЦМВ, установлены худшие результаты при тестировании по шкалам MMSE и телефонном интервьюировании когнитивного статуса (Telephone Interview for Cognitive Status) по сравнению с неинфицированными наблюдаемыми [43]. Также обнаружена взаимосвязь между титром антител и скоростью снижения эффективности высших корковых функций. При этом четырехлетнее наблюдение над группой из более чем 1000 пожилых лиц в возрасте от 60 до 100 лет позволило установить, что у пациентов с высоким уровнем IgG к ЦМВ формируется более высокий темп когнитивного снижения [44]. Кроме того, определено, что при формировании клинической картины БА наблюдается значительное нарастание титра IgG к ЦМВ, по сравнению с лицами без деменции [45].

На сегодняшний день получен ряд данных, что и иные представители *Herpesviridae* могут представлять интерес с позиций возникновения деменции альцгеймеровского типа. Так, в частности, некоторые исследования указывают на возможную роль вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ, вирус герпеса 4 типа). Установлено, что у 45% пациентов больных БА в крови обнаружены ДНК ВЭБ. При этом у лиц без нейродегенерации эта цифра составила только 31%. Полученные различия были статистически достоверными ($p=0,05$). При посмертном исследовании в образцах тканей мозга вирус обнаружен у 6% больных. Интересным является тот факт, что все они являлись носителями гена АПОЕ- $\epsilon 4$ [46].

Некоторые исследователи указывают на возможное участие вируса герпеса 6 типа (ВПГ-6) в развитии БА. При этом было установлено, что в головном мозге пациентов, страдавших при жизни деменцией альцгеймеровского типа, ВПГ-6 обнаруживается в 70% случаев, в то время как в образ-

цах, полученных от лиц соответствующего возраста, но не имевших БА, данные вирус обнаружен только в 40% наблюдений ($p=0,003$) [47]. Однако в других работах не установлено различий титров антител IgG ВПГ-6 при сравнении в группах больных с БА, синдромом УКН, а также пациентов, не страдающих расстройствами высших корковых функций [48].

Получены данные о возможности некоторых бактерий выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие БА. Среди таких агентов, в частности, рассматривается *Chlamydia pneumoniae*. Было установлено, что инфицирование этим микроорганизмом способствует формированию иммунного ответа, приводя к избыточной экспрессии некоторых генов, обуславливающих повышенную секрецию ряда транскриптов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, а также белков теплового шока, фактора некроза опухоли и других. При этом проникновение возбудителя в моноциты обеспечивает преодоление гематоэнцефалического барьера и формирование воспалительного каскада в центральной нервной системе. Такие изменения способствуют осаждению белка β -амилоида и агрегации его в бляшки [49]. В более ранних исследованиях также указывается на возможную триггерную роль *Chlamydia pneumoniae* в формировании БА [50]. Также было установлено, что инфицирование астроцитов *Chlamydia pneumoniae* способствовало увеличению экспрессии и активности β -секретазы и снижению активности α -секретазы. Это приводит к направлению процессинга белка-предшественника APP по амилоидогенному пути [51].

В настоящее время накоплен ряд данных о влиянии бактерий, вызывающих пародонтит, на развитие БА [51]. Было показано наличие взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с пародонтитом и встречаемостью БА [52]. При этом бактерии провоцируют выброс в системный кровоток провоспалительных молекул, способствуя тем самым индукции иммунновоспалительного ответа, что может являться связующим звеном микробного воспаления с нейродегенерацией [53]. Среди микроорганизмов, вызывающих поражение тканей пародонта, возможная роль в формировании деменции альцгеймеровского типа принадлежит *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis* и *Eikenella corrodens* [54].

Интересные сведения были получены при изучении влияния изменений микробиоты кишечника, вызванной развитием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), на развитие БА. Учитывая мультифункциональность кишечной микрофлоры, исследова-

ния, предпринятые в данном направлении, могут иметь большую практическую направленность [55]. Так, испытуемые в возрасте 60–90 лет, у которых был обнаружен данный микроорганизм, показали более низкие результаты при выполнении тестов на вербальную память, по сравнению с лицами, у которых *H. pylori* не был выявлен [56]. В группе пациентов с БА, у которых был обнаружен *H. pylori*, на фоне увеличения содержания TNF α , IL-1 β , и IL-6 отмечено повышенное содержание в сыворотке крови A β 40, A β 42 и общего A β [57]. В другом исследовании было установлено, что при наличии данного микроорганизма у больных с деменцией альцгеймеровского типа отмечаются худшие значения тестирования по шкале MMSE ($p=0,017$) [58]. Недавние исследования показали, что имеется положительная корреляционная связь между наличием *H. pylori* и уровнем гиперфосфорилирования белка τ , что открывает новые пути исследования развития БА [59]. Также на основании ряда исследований было предположено, что *H. pylori* может влиять на БА посредством вовлечения в несколько патофизиологических процессов, таких как внутриклеточная сигнализация, пролиферация, а также организация иммунного ответа [60].

Заключение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможном участии различных микроорганизмов в развитии БА. Естественно, что в рамках обзора описать все патогены, которые рассматриваются в качестве факторов риска, не представляется возможным. Мы остановились только на тех из них, о влиянии которых на развитие нейродегенерации имеется на сегодняшний день достаточное количество данных. К сожалению, результаты проведенных исследований зачастую неполны и не позволяют однозначно судить о роли того или иного инфекционного агента в патогенезе деменции альцгеймеровского типа. Однако накопленный массив результатов с достаточно большой долей вероятности предполагает такую возможность. При этом нужно ответить как минимум на несколько вопросов. Необходимо установить точные механизмы влияния инфекционных агентов на клетки центральной нервной системы. Трудно себе представить, что их воздействие осуществляется дистанционно, без проникновения в головной мозг. Следовательно, отдельным направлением исследований должно стать изучение путей проникновения микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер. Также значимым является определение, какие патогены действительно способны и способны ли оказывать в данном случае негативное влияние и провоцировать формирование нейродегенерации. Необходимо установить

место этого воздействия во всей патогенетической цепочке болезни Альцгеймера — является ли оно безусловно необходимым или представляет собой лишь дополнительный фактор риска, на каком этапе биохимических и патофизиологических событий оно включается в процесс. Получение положительного ответа потребует разработки терапевтических мероприятий, направленных на устранение патологической роли патогенов. Ответы на все эти вопросы можно получить только при комплексном всестороннем изучении проблемы на основе мультидисциплинарного подхода с широким проведением как экспериментальных исследований, так и клинических наблюдений.

Литература

1. Коберская, Н.Н. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017) / Н.Н. Коберская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017. — Т.9, № 3. — С. 81–87.
2. Wimo, A. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International website [Internet]. / A. Wimo, M. Prince // Available from: <http://alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>.
3. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D.E. Barnes, K. Yaffe // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10. — P. 819–828.
4. Gulland, A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report / A. Gulland // Br. Med. J. — 2012. — Vol. 344. — P. 2604.
5. Sosa-Ortiz, A.L. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease / A.L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, M.J. Prince // Arch. Med. Res. — 2012. — Vol. 43 (8). — P. 600–608.
6. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // Lancet. — 2017. — Vol. 390 (10113). — P. 2673–2734.
7. Левин, О.С. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера / О.С. Левин, Н.А. Трусова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — Вып. 2, № 7. — С. 3–12.
8. Боголепова, А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. — 2015. — № 10. — С. 28–32.
9. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 272 с.
10. McKhann, G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein [et al.] // Neurology. — 1984. — Vol. 34 (7). — P. 939–944.
11. Емелин, А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера / А.Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2011. — № 4. — С. 5–8.
12. Коберская, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. — 2017. — № 10. — С. 18–24.
13. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup / M.S. Albert, S.T. Dekosky, D. Dickson [et al.] // Alzheimers Dement. — 2011. — Vol. 5. — P. 270–279.

14. McKhann, G.M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — Vol. 5. — P. 263-269.
15. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии / С.И. Гаврилова. — М.: Б.и., 2-е изд., перераб. и доп., 2018. — 136 с.
16. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.
17. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. — М.: Т8 Издательские Технологии, 2019. — 416 с.
18. Парфенов, В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // *Медицинский совет.* — 2015. — № 5. — С. 28–33.
19. Преображенская, И.С. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера / И.С. Преображенская // *Медицинский совет.* — 2017. — № 10. — С. 26–31.
20. Воробьев, С.В. Нарушения синаптической передачи в патогенезе посттравматических когнитивных нарушений / С.В. Воробьев // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* — 2014. — № 2 (46). — С. 67–72.
21. Ещенко, Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней / Н.Д. Ещенко. — СПб.: СПбГУ, 2004. — 200 с.
22. McGeer, E.G. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy / E.G. McGeer, P.L. McGeer // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19 (1). — P. 355–361.
23. Билютин-Асланян, Р.С. Влияние С-реактивного белка на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза церебрального и коронарного бассейнов / Р.С. Билютин-Асланян, А.Г. Васильев // *Педиатр.* — 2017. — Т. 8, Вып. 6. — С. 80–85.
24. Akiyama, H. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 383–421.
25. Rogers, J. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease / J. Rogers, L.F. Lue // *Neurochem. Int.* — 2001. — Vol. 39 (5–6). — P. 333–340.
26. Griffin, W.S. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression / W.S. Griffin, J.G. Sheng, M.C. Royston [et al.] // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8 (1). — P. 65–72.
27. Железникова, Г.Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 28–32.
28. Harris, S.A. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease / S.A. Harris, E.A. Harris // *Journal of Alzheimer's Disease.* — 2015. — Vol. 48. — P. 319–353.
29. Strandberg, T. Impact of viral and bacterial burden on cognitive impairment in elderly persons with cardiovascular disease / T. Strandberg, K. Pitkala, K. Linnavuori, R. Tilvis // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2126-2131.
30. Letenneur, L. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: A populationbased cohort study / L. Letenneur, K. Pérès, H. Fleury [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3. — P. 3637.
31. Lövhheim, H. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease / H. Lövhheim, J. Gilthorpe, R. Adolffson [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2015. — Vol. 11. — P. 593599.
32. Lin, W.R. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis / W.R. Lin, J. Graham, S.M. MacGowan [et al.] // *Alzheimers Rep.* — 1998. — Vol. 1. — P. 173-178.
33. Mancuso, R. Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease / R. Mancuso, F. Baglio, M. Cabinio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2014. — Vol. 38 (4). — P. 741-745.
34. Roos, K.L. Encephalitis / K.L. Roos // *Handb. Clin. Neurol.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1377-1381.
35. Kobayashi, N. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / N. Kobayashi, T. Nagata, S. Shinagawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 430. — P. 907-911.
36. Tanaka, S. Establishment of an Alzheimer's disease model with latent herpesvirus infection using PS2 and Tg2576 double transgenic mice / S. Tanaka, H. Nagashima // *Exp. Anim.* — 2018. — Vol. 67 (2). — P. 185–192.
37. Itabashi, S. Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease / S. Itabashi, H. Arai, T. Matsui [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1102.
38. Zambrano, A. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 / A. Zambrano, L. Solis, N. Salvadores [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 259–269.
39. Wozniak, M.A. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques / M.A. Wozniak, A.P. Mee, R.F. Itzhaki // *J. Pathol.* — 2009. — Vol. 217. — P. 131–138.
40. Fülöp, T. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco / T. Fülöp, R.F. Itzhaki, B.J. Balin [et al.] // *Front. Genet.* — 2018. — Vol. 9. — Article 362.
41. Lurain, N.S. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease / N.S. Lurain, B.A. Hanson, J. Martinson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 208. — P. 564-572.
42. Barnes, L.L. Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals / L.L. Barnes, A.W. Capuano, A.E. Aiello [et al.] // *JID.* — 2015. — Vol. 211. — P. 230-237.
43. Katan, M. Infectious burden and cognitive function: The Northern Manhattan Study / M. Katan, Y.P. Moon, M.C. Paik [et al.] // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — P. 1209-1215.
44. Aiello, A.E. The in uence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years / A.E. Aiello, M. Haan, L. Blythe [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1046-1054.
45. Carbone, I. Herpes virus in Alzheimer's disease: Relation to progression of the disease / I. Carbone, T. Lazzarotto, M. Ianni [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2014. — Vol. 35. — P. 122-129.
46. Lin, W.R. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease / W.R. Lin, M.A. Wozniak, R.J. Cooper [et al.] // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 197. — P. 395-402.
47. Agostini, S. Lack of Evidence for a Role of HHV-6 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / S. Agostini, R. Mancuso, F. Baglio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2015. — Vol. 49. — P. 229-235.
48. Lim, C. Chlamydia pneumoniae infection of monocytes in vitro stimulates innate and adaptive immune responses relevant to those in Alzheimer's disease / C. Lim, C.J. Hammond, S.T. Hingley, B.J. Balin // *J. Neuroinflammation.* — 2014. — Vol. 11. — P. 217.
49. Balin, B.J. Chlamydomphila pneumoniae and the etiology of late-onset Alzheimer's disease / B.J. Balin, C.S. Little,

C.J. Hammond [et al.] // J. Alzheimers Dis. — 2008. — Vol. 13 (4). — P. 371-380.

50. Al-Atrache, Z. Astrocytes infected with Chlamydia pneumoniae demonstrate altered expression and activity of secretases involved in the generation of β -amyloid found in Alzheimer disease / Z. Al-Atrache, D.B. Lopez, S.T. Hingley, D.M. Appelt // BMC Neurosci. — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 6.

51. Noble, J.M. Serum Ig G antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease / J.M. Noble, N. Scarmeas, R.S. Celenti [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (12). — P. 114959.

52. Cestari, J.A. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls / J.A. Cestari, G.M. Fabri, J. Kalil [et al.] // J. Alzheimers Dis. — 2016. — Vol. 54. — P. 845.

53. Abbayya, K. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease / K. Abbayya, N.Y. Puthanagar, S. Naduwinmani, Y.S. Chidambar // N. Am. J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 241-246.

54. Sochocka, M. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease / M. Sochocka, K. Zwolińska, J. Leszek // Current Neuropharmacology. — 2017. — Vol. 15. — P. 996-1009.

55. Корниенко, Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты / Е.А. Корниенко // Педиатр. — 2013. — Т. IV, № 3. — С. 3–14.

56. Beydoun, M.A. Helicobacter pylori seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey / M.A. Beydoun, H.A. Beydoun, M.R. Shroff [et al.] // Psychosom. Med. — 2013. — Vol. 75. — P. 486-496.

57. Bu, X.L. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease / X.L. Bu, X.Q. Yao, S.S. Jiao [et al.] // Eur. J. Neurol. — 2015. — Vol. 22. — P. 1519-1525.

58. Roubaud-Baudron, C. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results / C. Roubaud-Baudron, P. Krolak-Salmon, I. Quadrio [et al.] // Neurobiol. Aging. — 2012. — Vol. 33 (1009). — P. 11-19.

59. Wang, X.L. Helicobacter pylori filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β / X.L. Wang, J. Zeng, Y. Yang [et al.] // J. Alzheimers Dis. — 2015. — Vol. 43. — P. 153-165.

60. Boziki, M. A potential impact of Helicobacter pylori-related galectin-3 in neurodegeneration / M. Boziki, S.A. Polyzos, G. Deretzi [et al.] // Neurochem. Int. — 2017. — Vol. 113. — P. 137-151.

References

1. Koberskaya, N.N. Sovremennye predstavleniya o faktorah riska, diagnostike i terapii bolezni Al'cgejmery (po materialam Mezhdunarodnoj konferencii Associacii bolezni Al'cgejmery, London, 2017) / N.N. Koberskaya // Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihihosomatika. — 2017. — Т.9, № 3. — С. 81–87 [in Russian].

2. Wimo, A. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International website [Internet]. / A. Wimo, M. Prince // Available from: <http://alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>.

3. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D.E. Barnes, K. Yaffe // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10. — P. 819-828.

4. Gulland, A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report / A. Gulland // Br. Med. J. — 2012. — Vol. 344. — P. 2604.

5. Sosa-Ortiz, A.L. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease / A.L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, M.J. Prince // Arch. Med. Res. — 2012. — Vol. 43 (8). — P. 600-608.

6. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // Lancet. — 2017. — Vol. 390 (10113). — P. 2673-2734.

7. Levin, O.S., Trusova N.A. Sosudistye faktory riska bolezni Al'cgejmery / O.S. Levin, N.A. Trusova // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. — 2013. — Vyp. 2, № 7. — С. 3-12 [in Russian].

8. Bogolepova, A.N. Modificiruemye faktory riska i sovremennye podhody k terapii demencii / A.N. Bogolepova // Medicinskij sovet. — 2015. — № 10. — С. 28-32 [in Russian].

9. Yahno, N.N. Demencii: rukovodstvo dlya vrachej / N.N. Yahno, V.V. Zaharov, A.B. Lokshina, Koberskaya N.N., Mhitarn E.A. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 272 s [in Russian].

10. McKhann, G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS—ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein [et al.] // Neurology. — 1984. — Vol. 34 (7). — P. 939–944.

11. Emelin, A.Yu. Novye kriterii diagnostiki bolezni Al'cgejmery / A.Yu. Emelin // Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihihosomatika. — 2011. — № 4. — С. 5-8 [in Russian].

12. Koberskaya, N.N. Bolezn' Al'cgejmery: novye kriterii diagnostiki i terapevticheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni / N.N. Koberskaya // Medicinskij sovet. 2017. № 10. — С. 18-24 [in Russian].

13. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup / M.S. Albert, S.T. Dekosky, D. Dickson [et al.] // Alzheimers Dement. — 2011. — Vol. 5. — P. 270-279.

14. McKhann, G.M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow [et al.] // Alzheimers Dement. — 2011. — Vol. 5. — P. 263-269.

15. Gavrilova, S.I. Bolezn' Al'cgejmery: sovremennye predstavleniya o diagnostike i terapii / S.I. Gavrilova. — M.: B.i., 2-e izd., pererab. i dop., 2018. — 136 s [in Russian].

16. Levin, O.S. Diagnostika i lechenie demencii v klinicheskoy praktike / O.S. Levin. — M.: MEDpress-inform, 2010. — 256 s [in Russian].

17. Emelin, A.Yu. Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachej / A.Yu. Emelin, V.YU. Lobzin, S.V. Vorob'ev. — M.: T8 Izdatel'skie Tekhnologii, 2019. — 416 s [in Russian].

18. Parfenov, V.A. Rannyaya diagnostika i lechenie bolezni Al'cgejmery / V.A. Parfenov // Medicinskij sovet. — 2015. — № 5. — С. 28-33 [in Russian].

19. Preobrazhenskaya, I.S. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu bolezni Al'cgejmery / I.S. Preobrazhenskaya // Medicinskij sovet. — 2017. — № 10. — С. 26-31 [in Russian].

20. Vorob'ev, S.V. Narusheniya sinapticheskoy peredachi v patogeneze posttravmaticheskikh kognitivnykh narushenij / S.V. Vorob'ev // Vestn. Ros. Voen.-med. akad. — 2014. — № 2 (46). — С. 67-72 [in Russian].

21. Eshchenko, N.D. Biohimiya psichicheskikh i nervnykh boleznej / N.D. Eshchenko. — Spb.: SPbGU, 2004. — 200 s [in Russian].

22. McGeer, E.G. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy / E.G. McGeer, P.L. McGeer // J. Alzheimers Dis. — 2010. — Vol. 19 (1). — P. 355–361.

23. Bilyutin-Aslanyan, R.S. Vliyanie S-reaktivnogo belka na kognitivnye funktsii bol'nykh s sochetannoj i izolirovannyimi formami ateroskleroza cerebral'nogo i koronarnogo bassejnov / R.S. Bilyutin-Aslanyan, A.G. Vasil'ev // Peditr. — 2017. — Т. 8, Vyp. 6. — С. 80-85 [in Russian].

24. Akiyama, H. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum [et al.] // *Neurobiol. Aging*. — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 383–421.
25. Rogers, J. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease / J. Rogers, L.F. Lue // *Neurochem. Int.* — 2001. — Vol. 39 (5–6). — P. 333–340.
26. Griffin, W.S. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression / W.S. Griffin, J.G. Sheng, M.C. Royston [et al.] // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8 (1). — P. 65–72.
27. Zheleznikova, G.F. Immunopatogenez infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij central'noj nervnoj sistemy / G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko // *Zhurnal Infektologii*. — 2011. — T. 3, № 2. — S. 28–32 [in Russian].
28. Harris, S.A. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease / S.A. Harris, E.A. Harris // *Journal of Alzheimer's Disease*. — 2015. — Vol. 48. — P. 319–353.
29. Strandberg, T. Impact of viral and bacterial burden on cognitive impairment in elderly persons with cardiovascular disease / T. Strandberg, K. Pitkala, K. Linnavuori, R. Tilvis // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2126–2131.
30. Letenneur, L. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: A populationbased cohort study / L. Letenneur, K. Pérès, H. Fleury [et al.] // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3. — P. 3637.
31. Lövhheim, H. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease / H. Lövhheim, J. Giltthorpe, R. Adolfsson [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2015. — Vol. 11. — P. 593599.
32. Lin, W.R. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis / W.R. Lin, J. Graham, S.M. MacGowan [et al.] // *Alzheimers Rep.* — 1998. — Vol. 1. — P. 173–178.
33. Mancuso, R. Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease / R. Mancuso, F. Baglio, M. Cabinio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2014. — Vol. 38 (4). — P. 741–745.
34. Roos, K.L. Encephalitis / K.L. Roos // *Handb. Clin. Neurol.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1377–1381.
35. Kobayashi, N. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / N. Kobayashi, T. Nagata, S. Shinagawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 430. — P. 907–911.
36. Tanaka, S. Establishment of an Alzheimer's disease model with latent herpesvirus infection using PS2 and Tg2576 double transgenic mice / S. Tanaka, H. Nagashima // *Exp. Anim.* — 2018. — Vol. 67 (2). — P. 185–192.
37. Itabashi, S. Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease / S. Itabashi, H. Arai, T. Matsui [et al.] // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1102.
38. Zambrano, A. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 / A. Zambrano, L. Solis, N. Salvadores [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 259–269.
39. Wozniak, M.A. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques / M.A. Wozniak, A.P. Mee, R.F. Itzhaki // *J. Pathol.* — 2009. — Vol. 217. — P. 131–138.
40. Fülöp, T. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco / T. Fülöp, R.F. Itzhaki, B.J. Balin [et al.] // *Front. Genet.* — 2018. — Vol. 9. — Article 362.
41. Lurain, N.S. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease / N.S. Lurain, B.A. Hanson, J. Martinson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 208. — P. 564–572.
42. Barnes, L.L. Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals / L.L. Barnes, A.W. Capuano, A.E. Aiello [et al.] // *JID*. — 2015. — Vol. 211. — P. 230–237.
43. Katan, M. Infectious burden and cognitive function: The Northern Manhattan Study / M. Katan, Y.P. Moon, M.C. Paik [et al.] // *Neurology*. — 2013. — Vol. 80. — P. 1209–1215.
44. Aiello, A.E. The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years / A.E. Aiello, M. Haan, L. Blythe [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1046–1054.
45. Carbone, I. Herpes virus in Alzheimer's disease: Relation to progression of the disease / I. Carbone, T. Lazzarotto, M. Ianni [et al.] // *Neurobiol. Aging*. — 2014. — Vol. 35. — P. 122–129.
46. Lin, W.R. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease / W.R. Lin, M.A. Wozniak, R.J. Cooper [et al.] // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 197. — P. 395–402.
47. Agostini, S. Lack of Evidence for a Role of HHV-6 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / S. Agostini, R. Mancuso, F. Baglio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2015. — Vol. 49. — P. 229–235.
48. Lim, C. Chlamydia pneumoniae infection of monocytes in vitro stimulates innate and adaptive immune responses relevant to those in Alzheimer's disease / C. Lim, C.J. Hammond, S.T. Hingley, B.J. Balin // *J. Neuroinflammation*. — 2014. — Vol. 11. — P. 217.
49. Balin, B.J. Chlamydia pneumoniae and the etiology of late-onset Alzheimer's disease / B.J. Balin, C.S. Little, C.J. Hammond [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — Vol. 13 (4). — P. 371–380.
50. Al-Atrache, Z. Astrocytes infected with Chlamydia pneumoniae demonstrate altered expression and activity of secretases involved in the generation of β -amyloid found in Alzheimer disease / Z. Al-Atrache, D.B. Lopez, S.T. Hingley, D.M. Appelt // *BMC Neurosci.* — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 6.
51. Noble, J.M. Serum Ig G antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease / J.M. Noble, N. Scarmeas, R.S. Celenti [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9 (12). — P. 114959.
52. Cestari, J.A. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls / J.A. Cestari, G.M. Fabri, J. Kalil [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2016. — Vol. 54. — P. 845.
53. Abbayya, K. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease / K. Abbayya, N.Y. Puthanagar, S. Naduwinmani, Y.S. Chidambar // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 241–246.
54. Sochocka, M. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease / M. Sochocka, K. Zwolińska, J. Leszek // *Current Neuropharmacology*. — 2017. — Vol. 15. — P. 996–1009.
55. Kornienko, E.A. Sovremennyye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishhechnoj mikrobioty / E.A. Kornienko // *Pediatr.* — 2013. — T. IV, № 3. — S. 3–14 [in Russian].
56. Beydoun, M.A. Helicobacter pylori seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey / M.A. Beydoun, H.A. Beydoun, M.R. Shroff [et al.] // *Psychosom. Med.* — 2013. — Vol. 75. — P. 486–496.
57. Bu, X.L. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease / X.L. Bu, X.Q. Yao, S.S. Jiao [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1519–1525.
58. Roubaud-Baudron, C. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results / C. Roubaud-Baudron, P. Krolak-Salmon, I. Quadrio [et al.] // *Neurobiol. Aging*. — 2012. — Vol. 33 (1009). — P. 11–19.

59. Wang, X.L. Helicobacter pylori filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β / X.L. Wang, J. Zeng, Y. Yang [et al.] // J. Alzheimers. Dis. — 2015. — Vol. 43. — P. 153-165.

60. Boziki, M. A potential impact of Helicobacter pylori-related galectin-3 in neurodegeneration / M. Boziki, S.A. Polyzos, G. Deretzi [et al.] // Neurochem. Int. — 2017. — Vol. 113. — P. 137-151.

Авторский коллектив:

Воробьев Сергей Владимирович — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Шалепо Кира Валентиновна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н.; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: 2474151@mail.ru

Спасибова Елена Владимировна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-бактериолог Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: elena.rybina@gmail.com

Савичева Алевтина Михайловна — заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая лабораторией микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)323-75-44, e-mail: savitcheva@mail.ru

Григорьев Алексей Николаевич — научный сотрудник лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; тел.: 8(812)323-75-44, e-mail: galexey08081978@gmail.com

АКАНТАМЕБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ РОГОВИЦЫ (ДИАГНОСТИКА) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Каспаров, Н.Р. Марченко, Е.А. Каспарова

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

The acanthamoeba lesions of the cornea (diagnosis) (Review of literature)

A.A. Kasparov, N.R. Marchenko, E.A. Kasparova

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Резюме

Акантамебный кератит — нечастое, но крайне опасное заболевание роговицы; его чаще всего связывают с использованием контактных линз, а также микротравмами роговицы с последующим загрязнением частицами почвы или воды. Заболевание редко характеризуется отличительными клиническими признаками, поэтому трудно отличимо от герпетического или грибкового кератита. Его, однако, можно заподозрить на основании анамнеза (ношение контактных линз, травма роговицы с контаминацией почвой или водой), выраженного болевого синдрома, инфильтрации роговицы в виде кольца, недостаточности эффекта традиционной терапии. Диагноз может быть уточнен при выделении возбудителя методом биокультуры, гистологическом исследовании биоптата роговицы методами световой и люминесцентной микроскопии, применении генной диагностики и прижизненной конфокальной микроскопии роговицы. Описаны перспективные методы диагностики акантамебного кератита. Однако до настоящего времени не существует стандартной методики диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: акантамеба, акантамебный кератит, контактные линзы, конфокальная микроскопия, полимеразная цепная реакция.

Abstract

The Acanthamoeba keratitis is a rare, but very dangerous disease of cornea; its development is connected with contact lens wearing, and corneal microtraumas with contamination of particles of the soil or water. The disease has no pronounced distinguishing clinical signs therefore it is difficult to distinguish them from herpetic or fungal keratitis. Nevertheless, it can be suspected on the basis of anamnestic data (use of contact lenses, corneal injury with contamination by the soil or water), uneven strong pain syndrome, ring-shaped infiltration of cornea, absence of effect of traditional therapy. Isolation of Acanthamoeba by bioculture method, morphological research of corneal biopstat (by light and luminescent microscopy), gene diagnostics, in — vivo confocal microscopy of the cornea can give additional help in the diagnosis. Also perspective diagnostic methods of Acanthamoeba keratitis are given. Nevertheless, so far there is no conventional technique of diagnosis of this disease.

Key words: Acanthamoeba, Acanthamoeba keratitis, contact lenses, confocal microscopy, polimerase chain reaction.

Введение

Около 80 лет акантамебы (АА) известны биологам как сапрофитные организмы. Культура АА выделена и описана А. Алексеевым и В. Пушкаревым впервые в 1912 и 1913 гг. соответственно [1]. В 1930 г. Aldo Castellani представил описание амебы с морфологическими признаками, считающимися характерными для АА [2]. Лишь недавно появились экспериментальные и клинические доказательства патогенности АА [3].

АА широко распространены в природе. Эти простейшие были выделены из почвы, водных источников (пресных и соленых), питьевой воды [4]. Описаны заболевания, вызванные АА у людей, — акантамебный кератит (АК), гранулематозный амебный энцефалит, диссеминированная гранулематозная амебная болезнь, инфекции

кожи, легких, и другие поражения [3,5]. Из 8 видов АА (*Acanthamoeba castellanii*, *Ac. polyphaga*, *Ac. culbertsoni*, *Ac. healyi*, *Ac. hatchetti*, *Ac. rhyssodes*, *Ac. griffini* и *Ac. astronyxis*) чаще вызывают поражения роговицы *Ac. castellanii*, *Ac. culbertsoni*, *Ac. polyphaga*, *Ac. rhyssodes*, *Ac. Hatchetti*. Другие роды амебы (*Hartmannella*, *Naegleria*, *Vahlkampfia*) также выделяли из роговицы при АК, хотя роль этих простейших в развитии АК не доказана [6].

АА в своем жизненном цикле имеет две морфологические формы — трофозоит и цисту. Они могут быть найдены как в пораженных тканях, так и во внешней среде. АА — свободноживущие организмы, они питаются одноклеточными водорослями, бактериями и другими простейшими, однако при попадании на роговицу способны питаться кератоцитами. Размножаются АА митозом.

Цисты — покоящиеся стадии развития АА, они хорошо защищены от неблагоприятных внешних воздействий и достаточно устойчивы к антисептикам. Трофозоиты имеют размер от 25 до 50 мкм, а цисты — 15–30 мкм, поэтому легко обнаруживаются при световой микроскопии. Трофозоит — вегетативная форма. Инвазивным началом, вероятнее всего, служат как трофозоиты, так и цисты АА. [7,8].

АК — самая распространенная форма акантамебных поражений с частотой около 0,15 (варьирует от 0,1 до 0,4) случаев на 1 млн населения, но она является одним из самых опасных заболеваний роговицы [9,10].

Впервые АК описан D. Jones et al. в 1973 г. [5]. Впоследствии были выявлены факторы риска — применение контактных линз (КЛ) (в развитых странах) или травма и контакт с загрязненной водой, а также ослабление иммунитета (в развивающихся странах) [11–14]. Есть сообщение об обнаружении *Acanthamoeba polyphaga* у 74-летней больной после сквозной кератопластики, выполненной по поводу эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Исследователи высказали предположение, что инфицирование акантамебами роговичного трансплантата произошло после кератопластики [15].

Впервые клинически диагностированный и культурально подтвержденный случай АК в России был описан профессором В.В. Волковым в 1993 г. [16]. И.Н. Околов разработал первую отечественную технологию идентификации АА методом биокультивирования [17]. В отечественной литературе последних лет имеются отдельные публикации, посвященные АК [17–20].

АК стал серьезной проблемой в 1980-е гг., когда M. Moore et al. связали резкое учащение случаев АК с применением КЛ [21, 22]. К 1989 г. в США было представлено примерно 300 случаев АК, причем в 85% из них связь болезни с ношением КЛ была бесспорной [11]. В Новой Зеландии впервые АК был описан в 1989 г. и еще 7 случаев — до конца 1996 г. Однако в 1990 г. S. Sharma et al. представили 9 случаев АК в Индии у пациентов, не использовавших КЛ [13].

В числе факторов риска АК многие исследователи выделяют чрезмерную длительность ношения КЛ и ошибки ухода за ними. Вероятным источником инфекции также считаются загрязненные контейнеры для КЛ [24]. При исследовании в течение 4 лет у 243 больных АК также выявлены: неправильная очистка линз (62%), плавание с КЛ (34%), нарушение стерильности раствора по уходу за КЛ (8%) [25].

В 1998 г. P. Simmons et al. обнаружили более активную адсорбцию АА на КЛ из ионных материалов с большим влагосодержанием. Поэтому авто-

ры считают, что риск развития АК у лиц, носящих КЛ, может быть уменьшен за счет выбора линз с меньшей гидрофильностью, изготовленных из неионных материалов [26]. Трофозоиты и цисты АА способны фиксироваться на поверхности как мягких, так и жестких КЛ [27].

С.Э. Аветисов и др. выделяют 4 основных фактора, резко повышающих вероятность развития АК у носителей КЛ при попадании на роговицу цист или трофозоитов:

- 1) хроническая гипоксия роговицы на фоне КЛ;
- 2) микротравмы эпителия;
- 3) нарушение целостности слезной пленки;
- 4) длительное нахождение возбудителя под КЛ [18].

Появление ортокератологии (использование КЛ ночного ношения для коррекции миопии) способствовало возникновению АК и у этой группы пациентов. Поскольку ортокератологическая КЛ имеет обратный профиль, она создает значительное механическое давление на роговицу, а также используется ночью, возрастает риск инфекционных кератитов. К настоящему времени представлены многочисленные случаи АК после ношения ортокератологических КЛ [28, 29]. Так, частота АК составила 37,5–50% от всех случаев кератита, развившегося при использовании этой методики [28].

Патогенез АК

Хотя повреждение роговичного эпителия не обязательно для инвазии АА, травма роговицы в сочетании с гипоксией при ношении КЛ, очевидно, способствует развитию АК [30]. Трофозоиты адгезируются к поверхности роговицы и проникают в межклеточное пространство эпителия. Первоначально АА обнаруживаются в самых поверхностных слоях стромы роговицы с небольшой воспалительной клеточной инфильтрацией. Даже в случаях колонизации трофозоитами всей толщи роговицы воспалительная инфильтрация изначально наблюдается только в поверхностных слоях [31].

Сопутствующая бактериальная инфекция при АК определяется очень часто, по некоторым данным, — у 58% больных [32]. Вероятно, бактерии являются источником питания АА до тех пор, пока некроз стромы не приведет к освобождению других питательных веществ для амёб [19].

АА продуцируют множество протеаз, включая акантамебный активатор плазминогена, облегчающий инвазию возбудителя в ткань роговицы [33]. Дальнейший процесс включает набухание и деструкцию коллагена, разрушение кератоцитов вследствие апоптоза, ферментативного лизиса (обусловленного протеазами амёбы и активацией протеаз хозяина), токсического действия продуктов цитолиза и иммунных реакций [31, 34].

Патогенез АК включает 4 этапа :

- 1) инвазия АК в поверхностные слои роговицы, что облегчается микротравмой с последующим расширением площади и глубины первоначального дефекта;
- 2) повреждение кератоцитов вторгающимися трофозоитами;
- 3) воспалительная реакция, опосредованная нейтрофильными полиморфонуклеарными лейкоцитами;
- 4) стромальный некроз, обусловленный лейкоцитарной активностью и ферментами АА.

Клинические признаки АК

Ранняя диагностика очень важна при АК, поскольку заболевание может развиваться быстро, и отсутствие необходимой терапии в течение 20 дней и более считается прогностически неблагоприятным фактором [14]. Иногда АК прогрессирует очень медленно (в течение нескольких месяцев). Подобное малосимптомное и нетипичное течение заболевания также влечет позднюю диагностику и может приводить к развитию осложнений [35].

АК можно заподозрить на основании анамнеза и клинических данных. Анамнестическими факторами считаются: 1) использование любых КЛ; 2) незначительная травма роговицы в сочетании с загрязнением раны почвой или попаданием воды (природной или водопроводной) [36].

По данным Ю.Ф. Майчука, отдельные проявления АК распределяются следующим образом: эпителиальный кератит — 65%, эпителиопатия, микроэрозии, точечный кератит — 42%, эпителиальные поражения с кольцевой инфильтрацией — 15%, эпителиальные поражения с инфильтрацией стромы некольцевой формы — 8%, стромальный кератит — 35%, стромальный кератит без поражения эпителия — 6%, стромальный кератит с дефектом эпителия — 16%, некротизирующая язва роговицы — 4%, кератосклерит — 9% [19].

По-видимому, склерит является иммунной реакцией на очаг инвазии в роговице. Не представлено фактов обнаружения АА в очагах склерита, хотя его частота составляла от 10 до 42% в зависимости от выраженности кератита [34].

Другими симптомами, обнаруживаемыми при АК, являлись: увеличенная чувствительность роговицы, болевой синдром — 25%, кератоневрит — 5%, васкуляризация роговицы — 2%, отек век — 13%, птоз — 9%, иридоциклит — 35%, повышение внутриглазного давления (ВГД) — 22%, понижение ВГД — 2% [19].

Другими исследователями отмечены: 1) сильная боль; 2) стромальный кератит с очагом сероватого цвета (кольцевой инфильтрат в более чем половине случаев); 3) радиальные, в виде лучей, стромальные инфильтраты по ходу нервных волокон — ке-

ратоневрит; 4) иридоциклит (возможен гипопион); 5) эрозия или язва роговицы; 6) склерит; 7) отрицательные результаты обнаружения бактерий, грибов и вирусов; 8) хроническое прогрессирующее течение инфекции при недостаточной или отсутствующей эффективности антимикробных и противовирусных средств [37, 38].

АК часто ложно расценивается как герпетический кератит (ГК) вследствие наличия точечных и субэпителиальных инфильтратов, которые, сливаясь, могут образовывать фигуру, напоминающую «веточки дерева» (так называемый псевдодревовидный кератит) [14, 37]. Воспалительный процесс постепенно прогрессирует по глубине и площади роговицы, появляются стромальные кольцевые инфильтраты белесоватого-серого или белого цвета. Наличие инфильтрата в виде кольца или полукольца патогномонично для АК [37]. При прогрессировании кератита возможно появление глубоких язв роговицы, формирование десцеметоцеле и перфорация роговицы.

Характерным симптомом АК являются чрезмерно сильные, порой не соответствующие относительно небольшим клиническим проявлениям, боли в пораженном глазу, обусловленные кератоневритом [21].

Грибковые поражения роговицы клинически часто похожи на АК. Стромальный кератит, белесоватый цвет инфильтрата, травма с загрязнением органическими материалами и хроническое течение делают разграничение грибкового кератита и АК очень трудным клинически. Однако сильная боль и кольцевой инфильтрат, более характерные для амебной инфекции, могут помочь клиническому дифференцированию [39].

Кератит, обусловленный микобактериями, тоже может быть сходен с АК. Так как в большинстве случаев это заболевание также связано с травмой и загрязнением почвой, стоит учитывать и эту причину. В целом, сочетание клинических признаков в виде резких болей и стромального кольцеобразного инфильтрата вместе с данными анамнеза (применение КЛ, контакт с загрязненной водой) является важным фактором для ранней диагностики, что в ряде случаев позволяет избежать пересадки роговицы [39].

Однако до настоящего времени частота диагностических ошибок при клинической диагностике АК остается слишком высокой — 22–25% [14, 37].

Морфологическая диагностика АК

АК может быть достоверно диагностирован, если при исследовании биоптата роговицы и удаленных при кератопластике роговичных дисков выявлены трофозоиты или цисты АА. Биопсия роговицы является ценным методом вследствие быстроты получения результатов и отсутствия не-

обходимости в специальных инструментах [40, 41]. Под местной инстиляционной анестезией под контролем биомикроскопии стерильным хирургическим лезвием производится выскабливание со дна и краев язвы. Препарат размещают на предметное стекло, фиксируют, окрашивают по Киньону, Гимзе либо гематоксилин-эозином и проводят световую микроскопию. Селективным окрашиванием для цист АА является калькофлюор-белый, который прокрашивает полисахариды, входящие в состав их оболочки. Идентификация возбудителя в этом случае проводится с применением люминесцентной микроскопии. Трудности могут возникать в дифференцировании АК и микотического кератита, так как калькофлюор-белый окрашивает и клеточную стенку грибов [41]. Возможно использование и других флюоресцирующих окрасок, включая акридиновый оранжевый [42]. Трансмиссионная электронная микроскопия позволяет достаточно четко выявлять цисты и трофозоиты АК [43].

Культуральная диагностика

Самым доступным методом культивирования АК является её выращивание на предварительно подготовленной культуре *Echerichia coli* или *Enterococcus faecalis* на голодном (1,5%) агаре. Каждые 24 ч проводится осмотр культуры с помощью светового микроскопа. При положительном тесте вначале начинается гибель бактерий; а позже амебы образуют хорошо различимые цисты — культура инцистируется. В России эта методика успешно использована И.Н. Околовым [17]. Эта технология хорошо дополняет морфологическое исследование — в 74% случаев АК положительны результаты культурального и морфологического тестов, а каждого в отдельности — даже в 87,2% случаев. Предполагается также использование биокультуры для тестирования лекарственных средств и типирования возбудителя для получения эпидемиологической информации [17, 44].

Иммунохимическая диагностика

Основная сложность серодиагностики АК в том, что, поскольку возбудитель распространен повсеместно, антитела к АА встречаются более чем у 50% здоровых людей. Однако было показано повышение уровня Ig G к АА и, напротив, снижение Ig A [45] в слезной жидкости у больных с АК.

Иммунохимическое обнаружение возбудителя в пораженной ткани возможно несколькими способами. Непрямой метод флюоресцирующих антител (1-й этап — связывание антигена с кроличьей сывороткой, содержащей антитела к *Ac. castellani*, *Ac. culbertsoni*, *Ac. polyphaga* и 2-й этап — реакция этого комплекса с флюоресцирующими антителами козы к кроличьим иммуногло-

булинам) позволяет не только выявлять трофозоиты и цисты АА, но и идентифицировать вид возбудителя — *Ac. culbertsoni* [39]. За рубежом разработаны высокочувствительные экспресс-тесты на основе твердофазовой иммунохроматографии для диагностики АК [46]. Также имеются разработки на основе иммуноферментного анализа по определению АА. В исследовании S. Sharma этот тест показал 100% чувствительность и 94% специфичность [47].

Генная диагностика

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — весьма ценный метод для ранней диагностики инфекционных заболеваний, он пригоден и для идентификации АА и их видовой принадлежности. Обычно используются молекулярные маркеры 18 рРНК и 26 рРНК.

К настоящему времени чувствительность и специфичность ПЦР превысили уровень морфологического и культурального исследований [48].

Использование количественной ПЦР в реальном времени не требует гель-электрофореза, сокращает трудоемкость обработки, а также позволяет повысить чувствительность более 89,3% [49]. M. Kandori et al. разработали мультиплексный qПЦР-метод, чтобы обнаружить различные роды АА [50]. Этот метод оказался точным, надежным и чувствительным, позволял выявлять единичные цисты. Чувствительность этого метода достигала 81%. Дальнейшее совершенствование этой технологии ПЦР может показать и более высокую чувствительность. P. Laummaunwai et al. создали технологию извлечения ДНК, позволяющую выделять жизнеспособную ДНК из единичных цист АА [51]. Ранее невозможность извлечения ДНК из цист считалась серьезным недостатком техники ПЦР.

Описаны случаи предполагаемого АК с отсутствием морфологических признаков этого заболевания и негативными результатами культивирования возбудителя. Тем не менее, ПЦР в реальном времени обнаружила ДНК АА [51].

Таким образом, ПЦР в реальном времени становится эффективной диагностической методикой, которая требует меньше времени, чем культивирование АА, и не связана с проведением биопсии.

Прижизненная микроскопия роговицы

Прижизненная конфокальная микроскопия (КМ) роговицы позволяет проводить морфологический анализ роговицы в естественных условиях, получая высококонтрастные изображения слоев роговицы. Увеличения приблизительно от 240 до 400 достаточно, чтобы наблюдать и идентифицировать нормальные клеточные компоненты и посторонние клетки [52]. K. Winchester et al. [53] при-

менили КМ для обследования 10 пациентов с АК в 1995 г. Было показано, что цисты АК — гиперрефлексивные, круглые структуры с двойными стенками и диаметром от 10 до 30 μm — наблюдались во всех случаях подтвержденного АК. Как отмечает Н. Kaufman, КМ убедительно выявляет и другой диагностический признак АК — кератоневрит, утолщенные нервные стволы и белые линии вдоль нервов как реакцию на нейротропность амёб [21]. Визуализация с высоким разрешением, однако, может быть затруднена из-за световых рефлексов, особенно при нарушенной прозрачности роговицы [54]. Исследование имеет очень высокую чувствительность (92,9–100%) и специфичность (77,3–100%), однако требует высокой квалификации оператора [55].

Гейдельбергская томография сетчатки (HRT) может быть использована и для визуализации роговицы. Т. Bourcier et al. смогли обнаружить многочисленные круглые частицы (диаметр 20–26 мкм) в эпителии и поверхностной строме, расценив их как цисты АА [56]. Также обнаруживались звездообразные и яйцевидные клетки, которые были предположительно клетками воспалительного инфильтрата, трофозоидами, измененными цистами или активированными кератоцитами в области стромальных инфильтратов. При дальнейшем совершенствовании эта техника может быть полезной в диагностике и мониторинге АК.

Получены первые данные по использованию спектроскопии высокого разрешения ядерного магнитного резонанса для обнаружения АА *in vitro* [57]. Спектральные характеристики различных штаммов АА, определяемые этим тестом, могут обеспечить высокий уровень чувствительности и специфичности, сравнимый с таковым при ПЦР.

Заключение

Как и при многих других заболеваниях роговицы, ранняя диагностика и своевременно начатое адекватное лечение АК оказывают решающее влияние на его течение, исход и дальнейший прогноз. Ранние (эпителиальные) формы АК излечиваются довольно успешно и относительно быстро, тогда как развитые (стромальные) формы АК трудноизлечимы и чреваты серьезными осложнениями (прогрессирующая язва и лизис роговицы, перфорация роговицы, иридоциклит, склерит, вторичная глаукома, присоединение вторичной бактериальной или грибковой инфекции).

К настоящему времени основными анамнестическими данными, свойственными для АК, считаются: 1) ношение КЛ; 2) промывание глаза загрязненной или водопроводной водой; 3) травма роговицы частицами земли и/или пыли, а также купание (ныряние) в хорошо прогреваемых пресноводных водоемах искусственного и естествен-

ного происхождения, нарушения правил хранения линз в контейнере и др.

Основными клиническими особенностями АК, позволяющими его заподозрить, являются:

- 1) выраженные боли, неадекватные поражению роговицы;
- 2) кератоневриты в виде лучистых стромальных инфильтратов роговицы;
- 3) кольцевидный (как правило, овальный, горизонтально «растянутый») стромальный инфильтрат роговицы;
- 4) резистентность к лечению антибиотиками и противогерпетическими препаратами.

Инструментальная диагностика АК сложна, трудоемка и неоднозначна. В настоящее время среди исследователей нет единого мнения о ведущем методе диагностики АК, однако микроскопический метод остается самым доступным и распространенным. Нередки случаи кератита со всеми клиническими и анамнестическими признаками АК, но с противоречивыми и даже полностью негативными инструментальными данными.

Офтальмологам следует соблюдать особую осторожность в отношении любых кератитов, развившихся у пациентов, применяющих КЛ. Пациенты, применяющие КЛ, должны быть проинформированы офтальмологами и контактологами о рисках развития АК. Высокий риск развития АК связан с ортокератологическими процедурами.

Литература

1. Über die Verbreitung der Siisswasserprotozoen durch die Luft. /Puschkarew B. M. //Arch. Protistenk. -1913. - Vol.28.- P323-362.
2. An amoeba found in cultures of yeast: preliminary note / Castellani A // J Trop Med Hyg.- 1930.- Vol.33.-P.160
3. Classification of Acanthamoeba / Visvesvara G.S. // Rev Infect Dis. 1991.-Vol.13 Suppl 5.-S369-372. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s369
4. Enrichment of free-living amoebae in biofilms developed at upper water levels in drinking water storage towers: An inter- and intra-seasonal study/ Taravaud A, Ali M, Lafosse B, Nicolas V, Féliers C, Thibert S, Lévi Y, Loiseau PM, Pomel S. // Sci Total Environ. -2018.-Vol.633.-P157-166. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.178. Epub 2018 Mar 21.
5. Isolation, identification, and biological characterization of Acanthamoeba polyphaga from a human eye /Visvesvara GS, Jones DB, Robinson NM. // Am J Trop Med Hyg.- 1975 Sep.- Vol.24,№ 5.-P.784-790.
6. In vitro cytotoxicity of Acanthamoeba spp. isolated from contact lens containers in Korea by crystal violet staining and LDH release assay / Shin HJ, Cho MS, Jung SY, Kim HI, Im KI. // Korean J Parasitol. -2000.- Vol.38, № 2.-P.99-102
7. Ecology of Acanthamoeba. / De Jonckheere J. //Clinical Infectious Diseases.- 1991.- Vol.13(Supplement 5) .-S385-S387. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s385.
8. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis /Elder MJ1, Kilvington S, Dart JK. //Invest Ophthalmol Vis Sci.- 1994.- Vol. (3).-P1059-1064.
9. Bilateral acanthamoeba keratitis / Wilhelmus KR, Jones DB, Matoba AY, Hamill MB, Pflugfelder SC, Weikert MP.

10. //Am J Ophthalmol. -2008.- Vol.145, № 2.-P193-197. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.037
11. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009 / Dart J, Saw V, Kilvington S. //American Journal of Ophthalmology.- 2009.- Vol.148, № 4.-P487-499.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.009.
12. The Epidemiology of Acanthamoeba Keratitis in the United States / Stehr-Green J, Bailey T, Visvesvara G. //American Journal of Ophthalmology.- 1989.- Vol.107, № 4.-P331-336. doi:10.1016/0002-9394(89)90654-5.
13. Acanthamoeba Keratitis Possibly Acquired From a Hot Tub / Samples J, Binder P, Luibel F, Font R, Visvesvara G, Peter C.// Archives of Ophthalmology.- 1984.- Vol.102, № 5.-P707-710. doi:10.1001/archophth.1984.01040030563018.
14. Ocular parasitoses: A comprehensive review / Padhi TR, Das S, Sharma S, Rath S, Rath S, Tripathy D, Panda KG, Basu S, Besirli CG. //Surv Ophthalmol.- 2017.- Vol.62, № 2.-P161-189. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.09.005.
15. Acanthamoeba Keratitis / Auran J, Starr M, Jakobiec F. //Cornea. -1987.- Vol.6, № 1.- P2-26. doi:10.1097/00003226-198706010-00002.
16. Acanthamoeba Keratitis Following Keratoplasty Without Other Identifiable Risk Factors / Parrish C. // Archives of Ophthalmology. -1991.- Vol.109, №4.-P471. doi:10.1001/archophth.1991.01080040039014.
17. Волков, В.В. Акантамебный кератит (по данным литературы и собственным наблюдениям) / В.В. Волков [и др.] // Вестник офтальмологии. — 1994. — Т. 110, № 1. — С. 28—31.
18. Околов, И.Н. Акантамеба и акантамебный кератит / И. Н. Околов [и др.] // Руководство для врачей / под ред. Л.И. Балашевича. — СПб., 2005. — С. 54.
19. Аветисов, С.Э. Акантамебные поражения роговицы / С.Э. Аветисов, Л.М. Гордеева, М.Б. Григорян // Вестник офтальмологии. — 2001. — Т. 117, № 5. — С. 53—55.
20. Майчук, Ю.Ф. Клинические формы акантамебного кератита в свете биомикроскопии и конфокальной микроскопии / Ю.Ф. Майчук, Д.Ю. Майчук // Вестник офтальмологии. — 2004. — Т. 120, № 1. — С. 45—47.
21. Касапарова, Е.А. Клинические особенности, диагностика, результаты терапевтического и хирургического лечения акантамебного кератита / Е.А. Касапарова [и др.] // Офтальмология. — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 306—314.
22. Radial Keratoneuritis as a Presenting Sign in Acanthamoeba keratitis/ Moore M, McCulley J, Kaufman H, Robin //J. Ophthalmology.- 1986.- Vol.93, № 10.-P1310-1315. doi:10.1016/s0161-6420(86)33572-3.
23. Acanthamoeba Keratitis; a growing problem in hard and soft contact lenses wearers /Moore M, McCulley J, Newton C, Cobo L, Foulks G, O'Day D. //Ophthalmology. -1987.- Vol.94, № 12.-P1654-1661. doi:10.1016/s0161-6420(87)33238-5.
24. Scanning Electron Microscopy of Acanthamoeba castellanii: Adherence to Surfaces of New and Used Contact Lenses and to Human Corneal Button Epithelium / Moore M, Ubelaker J, Silvany R, Martin J, McCulley J. //Clinical Infectious Diseases.- 1991.- Vol.13(Supplement 5).-S423-S423. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s423.
25. Adherence of Acanthamoeba to Soft Contact Lenses / Perkovich B, Meisler D, McMahon J, Rutherford I. //Clinical Infectious Diseases. -1991.- Vol.13(Supplement 5).- S421-S422. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s421.
26. Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992-6 /Radford C, Lehmann O, Dart J. //British Journal of Ophthalmology.-1998.- Vol.82 №12.-P1387-1392. doi:10.1136/bjo.82.12.1387.
27. Salicylate inhibition of Acanthamoeba attachment to contact lenses: a model to reduce risk of infection /Tomlinson A, Simmons PA, Seal DV, McFadyen AK. //Ophthalmology.-2000.- Vol.107 №1.-P112-117
28. Quantitative comparison of Acanthamoeba castellanii adherence to rigid versus soft contact lenses /Kelly LD, Long D, Mitra D //CLAO J.-1995.- Vol.21, № 2.- P111-113.
29. Orthokeratology-Associated Infectious Keratitis in a Tertiary Care Eye Hospital in Hong Kong /Chan T, Li E, Wong V, Jhanji V. //American Journal of Ophthalmology. -2014.- Vol.158, № 6.-P1130-1135.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.08.026.
30. Acanthamoeba Keratitis During Orthokeratology / Wilhelmus K. //Cornea. -2005.- Vol.24, № 7.-P864-866. doi:10.1097/01.ico.0000175410.28859.bd.
31. Hypoxia attenuates inflammatory mediators production induced by Acanthamoeba via Toll-like receptor 4 signaling in human corneal epithelial cells / Pan H1, Wu X. //Biochem Biophys Res Commun.- 2012.-Vol.420, № 3.-P685-691. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.069.
32. Pathogenesis of acanthamoebic keratitis: hypothesis based on a histological analysis of 30 cases / Garner A. //British Journal of Ophthalmology.- 1993.- Vol.77, № 6.-P366-370. doi:10.1136/bjo.77.6.366.
33. The effect of concurrent Pseudomonas or Xanthomonas exposure on adherence of Acanthamoeba castellanii to soft contact lenses. Kelly LD, Xu L. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. -1996.- Vol.234, № 5.-P311-314
34. Protease-activated receptor 2 (PAR2) is upregulated by Acanthamoeba plasminogen activator (aPA) and induces proinflammatory cytokine in human corneal epithelial cells /Tripathi T, Abdi M, Alizadeh H. //Invest Ophthalmol Vis Sci. -2014.- Vol.55, № 6.- P3912-3921. doi: 10.1167/iovs.14-14486.
35. Histopathologic evaluation of stromal inflammation in Acanthamoeba keratitis / Kremer I, Cohen EJ, Eagle R, Udell I, Laibson P. //CLAO J.- 1994.- Vol.20.-P45-48
36. Acanthamoeba Keratitis Successfully Treated with Penetrating Keratoplasty / Blackman H, Rao N, Lemp M, Visvesvara G. //Cornea. -1984.- Vol.3, №2.-P125-130. doi:10.1097/00003226-198402000-00009.
37. Risk factors for nonulcerative contact lens complications in an ophthalmic accident and emergency department: a case-control study / Radford CF, Minassian D, Dart JK, Stapleton F, Verma S. //Ophthalmology.- 2009.- Vol.116 №3.-385-392. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.053.
38. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984—1992 /Bacon A, Frazer D, Dart J, Matheson M, Ficker L, Wright P. //Eye.- 1993.- Vol.7, № 6.-719-725. doi:10.1038/eye.1993.168.
39. Acanthamoeba Keratitis: Clinical Signs and Analysis of Outcome /Rabinovitch T, Weissman S, Ostler H, Shepard J, Teikari J. //Clinical Infectious Diseases. -1991.- Vol.13(Supplement 5).-S427. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s427.
40. Twenty years of acanthamoeba keratitis /Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ, Höfling-Lima AL, Belfort R Jr, de Freitas D. //Cornea. -2009.- Vol.28, № 5.-P516-519. doi: 10.1097/ICO.0b013e318193e0fe.
41. Diagnosis of Acanthamoeba corneal infection by impression cytology: case report /Barros Jde N, Mascaro VL, Lowen M, Martins MC, Foronda A. //Arq Bras de Oftalmol.- 2007.- Vol.70.-P343-346
42. Rapid Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis Using Calcofluor White /Wilhelmus K, Osato M, Font R, Robinson N, Jones D. //Archives of Ophthalmology. -1986.- Vol.104, № 9.-P1309-1312. doi:10.1001/archophth.1986.01050210063026.
43. Acridine Orange Staining for Rapid Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis /Hahn T. //Japanese Journal of Ophthalmology. -1998.- Vol.42, № 2.-108-114. doi:10.1016/s0021-5155(97)00127-5.
44. Immunopathology and Electron Microscopy of Acanthamoeba Keratitis /Mathers W, Stevens G, Rodrigues M.

Chan C, Gold J, Visvesvara G // American Journal of Ophthalmology. -1987.- Vol.103, №5.-P626-635. doi:10.1016/s0002-9394(14)74321-1.

45. Elevated Corneal Epithelial Lines in Acanthamoeba Keratitis / Florakis G, Folberg R, Krachmer J, Tse D, Roussel T, Vrabec M. //Archives of Ophthalmology. -1988.- Vol.106, № 9.-P1202-1206. doi:10.1001/archophth.1988.01060140362032.

46. Tear IgA and serum IgG antibodies against Acanthamoeba in patients with Acanthamoeba keratitis /Alizadeh H, Apte S, El-Agha MS, Li L, Hurt M, Howard K, Cavanagh HD, McCulley JP, Niederkorn JY. //Cornea.- 2001.- Vol.20, № 6.-P622-627.

47. Development of an immunochromatographic assay kit using fluorescent silica nanoparticles for rapid diagnosis of Acanthamoeba keratitis /Toriyama K, Suzuki T, Inoue T, Eguchi H, Hoshi S, Inoue Y, Aizawa H, Miyoshi K, Ohkubo M, Hiwatashi E, Tachibana H, Ohashi Y. //J Clin Microbiol. -2015.- Vol.53, № 1.-P273-277. doi: 10.1128/JCM.02595-14

48. Evaluation of immunoperoxidase staining technique in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis /Sharma S, Athmanathan S, Ata-Ur-Rasheed M, Garg P, Rao GN. //Indian J Ophthalmol.-2001.- Vol. 49.-P 181

49. Molecular diagnosis of Acanthamoeba keratitis: evaluation in rat model and application in suspected human cases / Costa AO, Furst C, Rocha LO, Cirelli C, Cardoso CN, Neiva FS, Possamai CO, de Assis Santos D, Thomaz-Soccol V. //Parasitol Res. -2017.- Vol.116, № 4.-P1339-1344. doi: 10.1007/s00436-017-5411-4. Epub 2017 Mar 1.

50. Utility of Real-Time Polymerase Chain Reaction in Diagnosing and Treating Acanthamoeba Keratitis / Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Mishima H, Shimomura Y. //Cornea. -2011.- Vol.30, № 11.-P1233-1237. doi:10.1097/ico.0b013e3182032196.

51. Two Cases of Acanthamoeba Keratitis Diagnosed Only by Real-Time Polymerase Chain Reaction /Kandori M, Inoue T, Takamatsu F et al. //Cornea.- 2010.- Vol.29, № 2.-P228-231. doi:10.1097/ico.0b013e3181a39020.

52. A simple PCR condition for detection of a single cyst of Acanthamoeba species /Laummaunwai P, Ruangjirachuporn W, Boonmars T. //Parasitology Research. -2011.- Vol.110 №4.-P1569-1572. doi:10.1007/s00436-011-2662-3.

53. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease /Niederer R, McGhee C. //Progress in Retinal and Eye Research.- 2010.- Vol.29, № 1.-P30-58. doi:10.1016/j.preteyres.2009.11.001.

54. Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis In Vivo with Confocal Microscopy /Winchester K, Mathers W, Sutphin J, Daley T. //Cornea.- 1995.- Vol.14, № 1.-P10-17. doi: 10.1097/00003226-199501000-00003

55. In vivo confocal microscopy: a new tool for the diagnosis of Acanthamoeba keratitis /Grise-Dulac A, Brasnu E, Goldchmidt P, Dupas B, Labbe A, Borderie V, Borsali E, Chaumeil C, Baudouin C. //J.Fr Ophthalmol.- 2010.- Vol.33.-P 383-390. doi: 10.1016/j.jfo.2010.03.014.

56. Contribution of In Vivo Confocal Microscopy to the Diagnosis and Management of Infectious Keratitis /Labbé A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M, Baudouin C. //The Ocular Surface.- 2009.- Vol.7, № 1.-P41-52. doi:10.1016/s1542-0124(12)70291-4.

57. Heidelberg Retina Tomograph II Findings of Acanthamoeba Keratitis / Bourcier T, Dupas B, Borderie V et al. //Ocul Immunol Inflamm. -2005.- Vol.13, № 6.-P487-492. doi:10.1080/09273940590951098.

58. The use of high-resolution 1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy in the clinical diagnosis of Acanthamoeba /Hauber S, Parkes H, Siddiqui R, Khan N. //Parasitology Research.- 2011.- Vol.109, № 6.-P1661-1669. doi:10.1007/s00436-011-2439-8.

References

1. Puschkarew B. M. Über die Verbreitung der Siisswasserprotozoen durch die Luft. Arch. Protistenk.,1913; 28: 323-362.

2. Castellani A: An amoeba found in cultures of yeast: preliminary note. J Trop Med Hyg 1930; 33:160,

3. Visvesvara GS. Classification of Acanthamoeba. Rev Infect Dis. 1991 Mar-Apr;13 Suppl 5:S369-72. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s369

4. Taravaud A, Ali M, Lafosse B, Nicolas V, Féliers C, Thibert S, Lévi Y, Loiseau PM, Pomel S. Enrichment of free-living amoebae in biofilms developed at upper water levels in drinking water storage towers: An inter- and intra-seasonal study.Sci Total Environ. 2018 Aug 15;633:157-166. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.178. Epub 2018 Mar 21.

5. Visvesvara GS, Jones DB, Robinson NM. Isolation, identification, and biological characterization of Acanthamoeba polyphaga from a human eye.Am J Trop Med Hyg. 1975 Sep;24(5):784-90.

6. Shin HJ, Cho MS, Jung SY, Kim HI, Im KI. In vitro cytotoxicity of Acanthamoeba spp. isolated from contact lens containers in Korea by crystal violet staining and LDH release assay . Korean J Parasitol. 2000 Jun;38(2):99-102

7. De Jonckheere J. Ecology of Acanthamoeba. Clinical Infectious Diseases. 1991;13(Supplement 5):S385-S387. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s385.

8. Elder MJ1, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35(3):1059-64.

9. Wilhelmus KR, Jones DB, Matoba AY, Hamill MB, Pflugfelder SC, Weikert MP.

10. Bilateral acanthamoeba keratitis.Am J Ophthalmol. 2008 Feb;145(2):193-197. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.037

11. Dart J, Saw V, Kilvington S. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. American Journal of Ophthalmology. 2009;148(4):487-499.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.009.

12. Stehr-Green J, Bailey T, Visvesvara G. The Epidemiology of Acanthamoeba Keratitis in the United States. American Journal of Ophthalmology. 1989;107(4):331-336. doi:10.1016/0002-9394(89)90654-5.

13. Samples J, Binder P, Luibel F, Font R, Visvesvara G, Peter C. Acanthamoeba Keratitis Possibly Acquired From a Hot Tub. Archives of Ophthalmology. 1984;102(5):707-710. doi:10.1001/archophth.1984.01040030563018.

14. Padhi TR, Das S, Sharma S, Rath S, Rath S, Tripathy D, Panda KG, Basu S, Besirli CG. Ocular parasitoses: A comprehensive review. Surv Ophthalmol. 2017 Mar – Apr;62(2):161-189. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.09.005.

15. Auran J, Starr M, Jakobiec F. Acanthamoeba Keratitis. Cornea. 1987;6(1):2-26. doi:10.1097/00003226-198706010-00002.

16. Parrish C. Acanthamoeba Keratitis Following Keratoplasty Without Other Identifiable Risk Factors. Archives of Ophthalmology. 1991;109(4):471. doi:10.1001/archophth.1991.01080040039014.

17. Volkov V. V, Zabajkina T. P. Kaminskaja, L. Ju, Astahov S. Ju, Gordeeva L. M. Akantamebnyj keratit (po dannym literatury i sobstvennym nabljudenijam). Vestnik oftal'mologii. 1994; 110(1): 28-31. (in Russian)

18. Okolov I.N., Kargal'ceva N.M., Naumenko V.V., Nikulin S.A. Akantameba i akantamebnyj keratit / Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. L.I.Balashevicha — Sankt-Peterburg. 2005 :54. (in Russian)

19. Avetisov S. Je., Gordeeva L. M., Grigorjan M. B. Akantamebnye porazhenija rogovicy.Vestnik oftal'mologii. 2001;117(5): 53-55. (in Russian)

20. Majchuk Ju.F, Majchuk D.Ju. Klinicheskie formy akan-
tamebnogo keratita v svete biomikroskopii i konfokal'noj mi-
kroskopii. Vestnik oftal'mologii. 2004;120(1): 45–47. (in Rus-
sian)
21. Kasparova Evg. A., Kasparov A. A., Marchenko N. R.,
Fedorov A. A., Egorova G.B., Kobzova M. V., Mitichkina T.
S. Klinicheskie osobennosti, diagnostika, rezul'taty terape-
vicheskogo i hirurgicheskogo lechenija akantamebnogo kera-
tita. Oftal'mologija .2017;14 (4): 306-314. .doi.:10.18008/1816-
5095-2017-4- (in Russian)
22. Moore M, McCulley J, Kaufman H, Robin J. Radial
Keratoneuritis as a Presenting Sign in Acanthamoeba keratitis.
Ophthalmology. 1986;93(10):1310-1315. doi:10.1016/s0161-
6420(86)33572-3.
23. Moore M, McCulley J, Newton C, Cobo L, Foulks
G, O'Day D. Acanthamoeba Keratitis; a growing problem
in hard and soft contact lenses wearers. Ophthalmology.
1987;94(12):1654-1661. doi:10.1016/s0161-6420(87)33238-5.
24. Moore M, Ubelaker J, Silvany R, Martin J, McCulley J.
Scanning Electron Microscopy of Acanthamoeba castellanii:
Adherence to Surfaces of New and Used Contact Lenses and
to Human Corneal Button Epithelium. Clinical Infectious Dis-
eases. 1991;13(Supplement 5):S423-S423. doi:10.1093/clind/13.
supplement_5.s423.
25. Perkovich B, Meisler D, McMahon J, Rutherford I.
Adherence of Acanthamoeba to Soft Contact Lenses. Clinical
Infectious Diseases. 1991;13(Supplement 5):S421-S422.
doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s421.
26. Radford C, Lehmann O, Dart J. Acanthamoeba keratitis:
multicentre survey in England 1992-6. British Journal of Oph-
thalmology. 1998;82(12):1387-1392. doi:10.1136/bjo.82.12.1387.
27. Tomlinson A, Simmons PA, Seal DV, McFadyen AK.
Salicylate inhibition of Acanthamoeba attachment to contact
lenses: a model to reduce risk of infection. Ophthalmology.
2000 Jan;107(1):112-7
28. Kelly LD, Long D, Mitra D: Quantitative comparison of
Acanthamoeba castellanii adherence to rigid versus soft con-
tact lenses. CLAO J.1995;21(2):111-113.
29. Chan T, Li E, Wong V, Jhanji V. Orthokeratology-Associ-
ated Infectious Keratitis in a Tertiary Care Eye Hospital in Hong
Kong. American Journal of Ophthalmology. 2014;158(6):1130-
1135.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.08.026.
30. Wilhelmus K. Acanthamoeba Keratitis During Or-
thokeratology. Cornea. 2005;24(7):864-866. doi:10.1097/01.
ico.0000175410.28859.bd.
31. Leher HF, Alizadeh H, Taylor WM, Shea AS, Silvany RS,
Van Klink F, Jager MJ, Niederkorn JY. Role of mucosal IgA in
the resistance to Acanthamoeba keratitis / Invest Ophthalmol
Vis Sci. 1998 Dec;39(13):2666-73.
32. Garner A. Pathogenesis of acanthamoebic keratitis: hy-
pothesis based on a histological analysis of 30 cases. British
Journal of Ophthalmology. 1993;77(6):366-370. doi:10.1136/
bjo.77.6.366.
33. Kelly LD, Xu L. The effect of concurrent Pseudomonas
or Xanthomonas exposure on adherence of Acanthamoeba cas-
tellanii to soft contact lenses. Graefes Arch Clin Exp Ophthal-
mol. 1996 May;234(5):311-4
34. Tripathi T, Abdi M, Alizadeh H. Protease-activated re-
ceptor 2 (PAR2) is upregulated by Acanthamoeba plasmino-
gen activator (aPA) and induces proinflammatory cytokine in
human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014
May 29;55(6):3912-21. doi: 10.1167/iov.14-14486.
35. Kremer I, Cohen EJ, Eagle R, Udell I, Laibson P. Histo-
pathologic evaluation of stromal inflammation in Acanthamoe-
ba keratitis. CLAO J 1994;20:45-48,
36. Blackman H, Rao N, Lemp M, Visvesvara G. Acantham-
oeba Keratitis Successfully Treated with Penetrating Kera-
toplasty. Cornea. 1984;3(2):125-130. doi:10.1097/00003226-
198402000-00009.
37. Radford CF, Minassian D, Dart JK, Stapleton F, Verma
S. Risk factors for nonulcerative contact lens complications in
an ophthalmic accident and emergency department: a case-
control study. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):385-92. doi:
10.1016/j.ophtha.2008.09.053.
38. Bacon A, Frazer D, Dart J, Matheson M, Ficker L, Wright
P. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis,
1984–1992. Eye. 1993;7(6):719-725. doi:10.1038/eye.1993.168.
39. Rabinovitch T, Weissman S, Ostler H, Sheppard J,
Teikari J. Acanthamoeba Keratitis: Clinical Signs and Analysis
of Outcome. Clinical Infectious Diseases. 1991;13(Supplement
5):S427. doi:10.1093/clind/13.supplement_5.s427.
40. Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ, Hfling-Lima
AL, Belfort R Jr, de Freitas D. Twenty years of acantham-
oeba keratitis Cornea. 2009 Jun;28(5):516-9. doi: 10.1097/
ICO.0b013e318193e0fe.
41. Barros Jde N, Mascaro VL, Lowen M, Martins MC, Fo-
ronda A. Diagnosis of Acanthamoeba corneal infection by im-
pression cytology: case report. Arq Bras de Oftalmol 2007; 70:
343-346
42. Wilhelmus K, Osato M, Font R, Robinson N, Jones D.
Rapid Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis Using Calcofluor
White. Archives of Ophthalmology. 1986;104(9):1309-1312.
doi:10.1001/archoph.1986.01050210063026.
43. Hahn T. Acridine Orange Staining for Rapid Diagnosis
of Acanthamoeba Keratitis. Japanese Journal of Ophthalmol-
ogy. 1998;42(2):108-114. doi:10.1016/s0021-5155(97)00127-5.
44. Mathers W, Stevens G, Rodrigues M, Chan C, Gold J,
Visvesvara G/ Immunopathology and Electron Microscopy of
Acanthamoeba Keratitis. American Journal of Ophthalmology.
1987;103(5):626-635. doi:10.1016/s0002-9394(14)74321-
45. Florakis G, Folberg R, Krachmer J, Tse D, Roussel T,
Vrabec M. Elevated Corneal Epithelial Lines in Acanthamoeba
Keratitis. Archives of Ophthalmology. 1988;106(9):1202-1206.
doi:10.1001/archoph.1988.01060140362032.
46. Alizadeh H, Apte S, El-Agha MS, Li L, Hurt M, Howard
K, Cavanagh HD, McCulley JP, Niederkorn JY. Tear IgA and
serum IgG antibodies against Acanthamoeba in patients with
Acanthamoeba keratitis. Cornea. 2001 Aug;20(6):622-7.
47. Toriyama K, Suzuki T, Inoue T, Eguchi H, Hoshi S, Inoue
Y, Aizawa H, Miyoshi K, Ohkubo M, Hiwatashi E, Tachibana H,
Ohashi Y. Development of an immunochromatographic assay
kit using fluorescent silica nanoparticles for rapid diagnosis of
Acanthamoeba keratitis. J Clin Microbiol. 2015 Jan;53(1):273-7.
doi: 10.1128/JCM.02595-14
48. Sharma S, Athmanathan S, Ata-Ur-Rasheed M, Garg P,
Rao GN. Evaluation of immunoperoxidase staining technique
in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. Indian J Ophthal-
mol 2001; 49: 181
49. Costa AO, Furst C, Rocha LO, Cirelli C, Cardoso CN,
Neiva FS, Possamai CO, de Assis Santos D, Thomaz-Soccol V.
Molecular diagnosis of Acanthamoeba keratitis: evaluation in
rat model and application in suspected human cases. Parasitol
Res. 2017 Apr;116(4):1339-1344. doi: 10.1007/s00436-017-5411-
4. Epub 2017 Mar 1.
50. Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Mishima H, Shimomu-
ra Y. Utility of Real-Time Polymerase Chain Reaction in Diag-
nosing and Treating Acanthamoeba Keratitis. Cornea. 2011;1.
doi:10.1097/ico.0b013e3182032196.
51. Kandori M, Inoue T, Takamatsu F et al. Two Cases
of Acanthamoeba Keratitis Diagnosed Only by Real-Time
Polymerase Chain Reaction. Cornea. 2010;29(2):228-231.
doi:10.1097/ico.0b013e3181a39020.
52. Laummaunwai P, Ruangjirachuporn W, Boonmars T.
A simple PCR condition for detection of a single cyst of Acan-

thamoeba species. Parasitology Research. 2011;110(4):1569-1572. doi:10.1007/s00436-011-2662-3.

53. Niederer R, McGhee C. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. Progress in Retinal and Eye Research. 2010;29(1):30-58. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.11.001.

54. Winchester K, Mathers W, Sutphin J, Daley T. Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis In Vivo with Confocal Microscopy. Cornea. 1995;14(1):10-17. doi: 10.1097/00003226-199501000-00003

55. Grise-Dulac A, Brasnu E, Goldchmidt P, Dupas B, Labbe A, Borderie V, Borsali E, Chaumeil C, Baudouin C.. In vivo confocal microscopy: a new tool for the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. J.Fr Ophthalmol 2010; 33: 383-390. doi: 10.1016/j.jfo.2010.03.014.

56. Labbé A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M, Baudouin C. Contribution of In Vivo Confocal Microscopy to the Diagnosis and Management of Infectious Keratitis. The Ocular Surface. 2009;7(1):41-52. doi:10.1016/s1542-0124(12)70291-4.

57. Bourcier T, Dupas B, Borderie V et al. Heidelberg Retina Tomograph II Findings of Acanthamoeba Keratitis. Ocul Immunol Inflamm. 2005;13(6):487-492. doi:10.1080/09273940590951098.

58. Hauber S, Parkes H, Siddiqui R, Khan N. The use of high-resolution 1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy in the clinical diagnosis of Acanthamoeba. Parasitology Research. 2011;109(6):1661-1669. doi:10.1007/s00436-011-2439-8.

Авторский коллектив:

Каспаров Аркадий Александрович — заведующий отделением патологии роговицы Научно-исследовательского института глазных болезней; д.м.н., профессор; тел.: 8(499)248-06-75, e-mail: kasparova_jane@mail.ru

Марченко Николай Ростиславович — научный сотрудник отделения патологии роговицы Научно-исследовательского института глазных болезней, к.м.н.; тел.: 8(499)246-61-95, e-mail: kmarchenko@mail.ru

Каспарова Евгения Аркадьевна — ведущий научный сотрудник отделения патологии роговицы Научно-исследовательского института глазных болезней, к.м.н.; тел.: 8(499)248-06-75, e-mail: kasparova-jane@mail.ru

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ОТСУТСТВИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМИ ПРИВИВКАМИ И РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Гречаный, В.В. Поздняк, Ю.В. Хуторянская, О.С. Кульбах, Г.О. Багатурия
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

**Evidential base for lack of association between preventive vaccination and autism spectrum disorders
(Literature review)**

S.V. Grechanyy, V.V. Pozdnyak, Yu.V. Khutoryanskaya, O.S. Kul'bakh, G.O. Bagaturiya
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Расстройства аутистического спектра — это группа патологических состояний, с неясной этиологией. В последнее время появился ряд работ, связывающих рост вакцинирования с увеличением аутистических расстройств. В обзоре проанализированы наиболее репрезентативные работы, посвященные данной проблеме. Выделены основные гипотезы, связывающие аутизм и вакцинацию: связь противокоревой вакцинации с энтеропатией, вызванной компонентами вакцинального вируса кори, опосредованно влияющей на головной мозг; возникновение симптомов аутизма в связи с поствакцинальным энцефалитом вследствие применения различных вакцин «Корь-краснуха-паротит», «Коклюш-дифтерия-столбняк»; влияние поливакцинации на развитие расстройств аутистического спектра; влияние отдельных компонентов профилактических прививок, в частности тимеросала, на развитие детского аутизма и сходных состояний. Представлены данные эпидемиологических исследований, которые опровергают данные гипотезы. Большая выборка популяций обеспечивает уровень статистической достоверности, достаточный для выявления даже редких взаимосвязей. Данные результаты фактически опровергли мнение о том, что вакцины вызывают аутизм.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, профилактические прививки, тимеросал.

Abstract

The etiology of autism spectrum disorders still remains unclear. Recently a number of research have emerged linking the increment of vaccination in population and the increased frequency of autism spectrum disorders. In this review we analyzed the most representational studies on this issue. The main hypotheses linking autism spectrum disorders and vaccination were identified: association of vaccination against measles and enteropathy caused by the components of the measles virus vaccine strain which indirectly affects the brain; the onset of autism symptoms as a result of post-vaccine encephalitis due to the use of various vaccines: the Measles, Mumps, Rubella vaccine, Diphtheria, Pertussis, Tetanus vaccine; the effect of multivaccine on the development of autism spectrum disorders; the effect of individual components of vaccines, particularly thimerosal, on the development of childhood autism and similar conditions. The data of epidemiological studies that refute these hypotheses were presented. Large samples in these studies provide a level of statistical significance sufficient enough to reveal even rare statistical associations. These results actually disproved the notion that vaccines cause autism.

Key words: autism, autism spectrum disorders, vaccination, thimerosal.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это группа патологических состояний, характеризующаяся трудностями социального общения и взаимодействием, ограниченным, повторяющимся поведением, интересами или деятельностью. Симптомы, как правило, распознаются в возрасте 1–2 лет. Согласно DSM V (проект будущей МКБ-11), «расстройства аутистического спектра» относятся к нарушениям развития нервной системы. Ранее существовавшие подтипы «Первазивных расстройств развития» (по МКБ-10), такие как дет-

ский аутизм, атипичный аутизм, дезинтегративное расстройство, синдром Аспергера и др., в новой классификации уже не используются. Вместо них используется термин «РАС» (6A02) с указанием на наличие/отсутствие нарушений интеллектуального развития и функционального языка. «Спектр аутизма» встречается у 1% детского и взрослого населения [1]. В отношении этиологии РАС на сегодняшний день нет единой точки зрения. Генетическая предрасположенность к РАС может включать до 10 и более генов. Многие эксперты считают, что аномальное развитие мозга при аутизме

происходит в большинстве случаев до 30 недель беременности. Экспериментальные модели, полученные на животных, подтверждают возможность воздействия многих нераспознанных факторов на развитие РАС, в том числе инфекционных. Среди возбудителей детских инфекций доказана роль вируса краснухи в происхождении некоторых форм ментальной ретардации, в том числе с аутистическими проявлениями.

Актуальность проблемы, поднятой в обзоре, определяется в настоящее время широкой распространенностью отказа от профилактических прививок детей в первые годы жизни из-за опасений возможной связи иммунизации с развитием симптомов детского аутизма и сходных заболеваний, базирующихся на недоказанных утверждениях, а часто и на обыденных страхах. В частности, несмотря на то, что связь между вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи (measles-mumps-rubella vaccine, MMR, российский аналог «корь-краснуха-паротит», ККП) и развитием РАС была опровергнута во многих исследованиях, убежденность, что «вакцина вызывает аутизм» по сей день сохраняется. Родители называют прививки, особенно ККП, причиной развития РАС [2]. Опросы родителей, дети которых обнаружили признаки аутизма, показали, что многие считают прививку причиной возникновения заболевания [3].

Отказ от вакцинации угрожает общественному здоровью, поскольку снижает как индивидуальный, так и общественный (социальный) иммунитет. В качестве примера можно привести рост заболеваемости корью, причем большинство случаев заболеваний — среди непривитых людей [4, 5].

Одним из аргументов в пользу опасений профилактических прививок является рост численности РАС. Действительно, если, по данным первых эпидемиологических исследований, распространенность этого заболевания в 1979 г. оценивалась как 5 на 10 тыс. детского населения [6], то в 2009 г., по данным одного из крупных аналитических обзоров, эта цифра выросла на 1300%, удваиваясь каждые два года в период 1966—2001 гг. Однако, с точки зрения многих авторитетных исследований, такое увеличение связано со многими причинами, и, в первую очередь, с улучшением информирования врачей и населения об этом расстройстве и, как следствие, более частой его диагностики [7,8]. В пользу этого свидетельствует широкий разброс данных о распространенности РАС — от 0,7 до 72,6 случаев на 10 тыс. детей [9].

С другой стороны, рост численности детей-аутистов никак не совпадает с данными о динамике вакцинации детского населения. Еще в начале

возникновения затронутой проблемы в 2001 г. были ретроспективно изучены дети, родившиеся в 1980—1994 гг. и прошедшие иммунизацию ККП. Было показано, что количество детей с РАС увеличилось от 44 случаев на 100 тыс. в 1980 г. до 208 в 1994 г. (относительное увеличение на 373%), но охват иммунизацией за этот период возрос всего лишь с 72% до 82% (относительное увеличение только на 14%) [10].

Целью данного обзора является анализ публикаций, поднимающих вопрос о возможной связи ранней вакцинации детей с развитием у них симптомов аутистического расстройства, а также критическая оценка методологии некоторых клинко-психопатологических подходов, в рамках которых психическая ретардация детей с РАС понимается как регресс развития, однозначно связанный с профилактическими прививками и совпадающий с ними по времени.

По ключевым словам «Autism Spectrum Disorders (ASD)» и «Preventive Vaccination» на сайте Pubmed было обнаружено 266 источников, 4 из которых до 1998 г. (1 — в 1974 г., 2 — в 1976 г., 1 — в 1993 г.). Начиная с 1998 г., их ежегодное количество резко возрастает, достигая десятков в год (рис.).

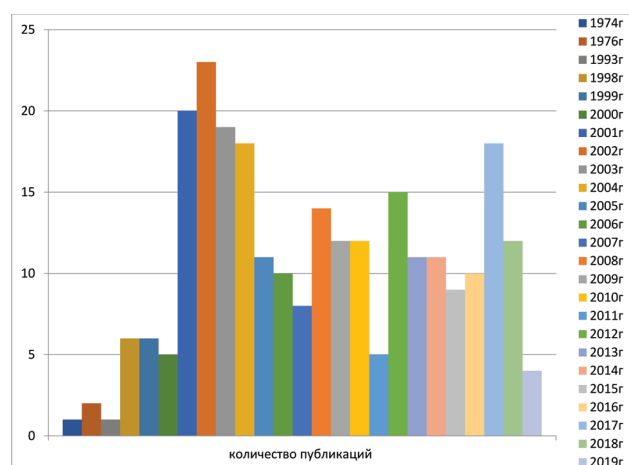


Рис. Количество публикаций в Pubmed с 1974 по май 2019 г.

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что существует два основных аспекта обозначенной проблемы — это отказ родителей от плановой вакцинации в связи с опасениями в отношении возникновения симптомов РАС, в том числе отказ иммунизировать пациентов с уже имеющимися признаками аутизма, а также их младших сиблингов [11]; выявление реальной связи между вакцинацией и развитием симптомов РАС на основе строго доказательных исследований.

Проблема иммунизации детей с риском развития РАС

Серьезной проблемой является соблюдение режима вакцинации детей, у которых уже были выявлены признаки аутизма и других сходных расстройств. Показано, что это отражается на факте получения детьми профилактических прививок, а также профилактических прививок младшим сиблингам. С целью выяснения вопроса, получали ли дети после постановки диагноза РАС оставшиеся запланированные вакцины в соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) и отличались ли схемы вакцинации детей с РАС от схем вакцинации их младших братьев и сестер без РАС, было проведено ретроспективное когортное исследование 3729 детей (из них 676, 18,1% девочек), родившихся в период с 1 января 1995 г. по 30 сентября 2010 г. (пациенты с РАС), и 592 907 детей (из них 250 193, 42,2% девочек), родившихся в период с 1 января 1997 г. по 30 сентября 2014 г. (младшие братья и сестры пациентов). Результаты показали, что дети с РАС значительно реже получили все вакцины, рекомендованные для возраста 4–6 лет. Родители, у которых был ребенок с РАС, чаще отказывались иммунизировать младшего ребенка как минимум одной вакциной, рекомендованной для первого года жизни [12].

В настоящее время существует 4 основные группы гипотез возможной связи профилактических прививок и РАС: 1) связь противокоревой вакцинации с энтеропатией, вызванной компонентами вакцинального вируса кори, опосредованно влияющей на головной мозг; 2) возникновение симптомов аутизма в связи с поствакцинальным энцефалитом вследствие применения различных вакцин «Корь-краснуха-паротит», «Коклюш-дифтерия-столбняк»; 3) влияние поливакцинации на развитие РАС; 4) влияние отдельных компонентов профилактических прививок на развитие детского аутизма и сходных состояний.

Противокоревая вакцинация и энтеропатия

Проблема возможной взаимосвязи вакцинации и развития аутизма впервые остро обозначилась в 1998 г., когда британский гастроэнтеролог А. Wakefield в журнале «The Lancet» опубликовал данные о 8 детях, у которых симптомы аутизма появились в течение 1 месяца после вакцинации MMR. У всех отмечались желудочно-кишечные симптомы и признаки лимфоидной узловой гиперплазии, выявленной при эндоскопии. Было сделано предположение, что вакцина вызывает энтеропатию, приводящую к изменению проницаемости кишечника, и попадающие в кровоток пептиды оказывают негативное воздействие на

головной мозг [13]. Однако данное исследование имело ряд существенных недостатков [14,15]. В частности, оно не включало контрольную группу, из-за чего нельзя в полной мере говорить о выявленных причинно-следственных связях [16]. Не были полностью проведены эндоскопические и нейропсихологические оценки детей. Было показано, что вакцина ККП не вызывает хронического воспаления кишечника или потери барьерной функции кишечника, что противоречит представлению о инвазии энцефалопатических пептидов в кровоток [17]. Упомянутые пептиды, проходящие через гематоэнцефалический барьер, никогда не были идентифицированы. Наконец, в период исследования, кроме описанных 8 пациентов, было вакцинировано MMR порядка 50 тыс. британских детей 1–2 лет, т. е. возраста наиболее вероятного появления РАС, в связи с чем случайные ассоциации неизбежны. Действительно, принимая во внимание распространенность аутизма в Англии в 1998 г. 1 на 2000 детей, у 25 из 50 000 детей был диагностирован РАС вскоре после вакцинации MMR, но данный факт связан с общей заболеваемостью, а не с вакцинацией. В результате гипотеза Wakefield была названа одной из самых «деструктивных медицинских мистификаций последнего столетия» по части последствий для здоровья детей [18]. В то же время высказанные предположения вызвали широкий общественный резонанс. Как ответ на него уже в конце 1990-х — начале 2000-х гг. появился ряд ретроспективных и проспективных доказательных исследований, опровергающих причинно-следственную связь между этими явлениями. Так, в одной из наиболее убедительных работ указывалось [19], что высказанное опасение должно было привести к описанию особой формы аутизма, представляющей собой сочетание регрессии развития и желудочно-кишечных симптомов, возникающих вскоре после иммунизации. Это должен был бы быть новый фенотип аутизма, высоко распространенный, этиологически связанный с воздействием компонентов вируса кори. Однако специально проведенное исследование, посвященное детальному анализу сроков появления РАС и вакцинации, показало, что не было различий в среднем возрасте обращения родителей в связи с симптомами дезинтеграции и проведения прививки. Регресс развития не был выше после иммунизации (15,6%) по сравнению с регрессом до прививки (18,4%). Клинические проявления регресса после иммунизации никак не отличались от регресса у непривитых, на основании чего можно было бы говорить о конкретном, связанном с иммунизацией регрессивном фенотипе. Родители детей-аутистов с регрессом развития обнаружили первые симптомы расстройства примерно в том же возрасте (19,8 мес.), что и при аутизме без ре-

гресса (19,3 мес.). Не было отмечено никакой связи между регрессом развития и желудочно-кишечными симптомами.

Проведенный в 2002 г. ретроспективный анализ 278 детей с типичным и 195 с атипичным аутизмом, которые родились между 1979 и 1998 г. [20], показал, что доля детей с регрессом в развитии (25,5%) и симптомами со стороны ЖКТ (17,0%) не изменилась в течение 20 лет. Не было обнаружено существенных различий в распространенности энтероколита и симптомов регресса у детей, которые получили вакцину ККП до того, как их родители начали высказывать беспокойство в связи с развитием; прошли иммунизацию после возникновения аутистических симптомов; и вообще не получили вакцину ККП. В другом исследовании не обнаружено никаких доказательств в пользу того, что общий риск аутизма выше у детей, которые были вакцинированы, или что в целом увеличилась распространенность аутизма, связанная с использованием вакцины ККП [21].

Однако возрастающий интерес общественности, медицинского сообщества и производителей вакцин к проблеме последствий плановой иммунизации детей инициировал проведение специальной конференции под руководством Американской академии педиатрии (AAP) («Новые вызовы в иммунизации детей», 12–13 июня 2000 г. Оук-Брук, Иллинойс). В ее меморандуме отмечалось [22], что РАС имеет сложную этиологию, и возможная связь с вакциной MMR — в большей мере общественная и политическая проблема, основанная на личном опыте многих публичных людей, лично столкнувшихся с этой проблемой. Имеющиеся доказательные данные не подтверждают гипотезу о влиянии вакцинации ККП на нарушения по типу РАС. Весь накопившийся к началу 2000 г. материал был обобщен в официальной информации ВОЗ [23], в докладе 16–17 декабря 2002 г. Вывод о том, что не существует никаких доказательств причинной связи между вакциной «Корь-краснуха-паротит» и РАС основан на 11 эпидемиологических исследований последних 4 лет с учетом всех разнообразных факторов и ограничений, 3 лабораторных исследований. Не было рекомендовано вносить никакие изменения в существующую практику вакцинации.

Вопрос о гипотетическом влиянии разных вакцин на возникновение симптомов РАС

Как уже подчеркивалось выше, наиболее распространенным предубеждением в отношении опасности аутизма пользуется вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита. Безусловно, введение вакцин сопровождается возникновением осложнений. Описаны следующие реакции после введения вакцины против кори, красну-

хи и эпидемического паротита: повышение температуры, появление сыпи, лимфаденопатии, риниты, эмоциональные расстройства (раздражительность), местные раздражения, диспепсические явления [24]. Имеются данные исследований среди 1,8 миллиона вакцинированных детей, посвященных анализу нежелательных явлений, связанных с профилактическими прививками. В результате исследования были зафиксированы следующие расстройства после прививок: 77 неврологических, 73 аллергических, 1 летальный исход. Из неврологических расстройств самым распространенным явлением были фебрильные судороги. Дальнейший анализ этой когорты не выявил случаев аутизма, связанных с вакцинами [25]. Один из первых метаанализов, посвященных влиянию вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита, включивших 12 исследований, не выявил различий в показателях ASD у детей, которые были вакцинированы, и у тех, кто не был вакцинирован; констатировали увеличение РАС и иммунизации, но не продемонстрировали связи [26]. В последнее время накоплено немало данных благодаря проспективным исследованиям. При обследовании 498 детей с подтвержденным диагнозом РАС (261 ребенок с диагнозом «Аутизм», 166 — «атипичный аутизм» и 71 ребенок — с синдромом Аспергера), родившихся в период с 1979 по 1992 г. Исследования показали, что никаких изменений в диагностических показателях после введения вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита в 1987 г. не наблюдалось. Кроме того, показатели вакцинации у детей-аутистов были аналогичны для всей исследуемой популяции [27].

Несмотря на то, что уровень вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита снизился, показатели развития РАС значительно увеличились. Эти данные подтверждают обследование распространенности РАС у 27 749 вакцинированных детей [28]. В исследовании, которое проводилось в период с 1979 по 1998 г., было включено 478 детей с РДА и атипичным аутизмом. Анализировались два этапа: с 1979 по 1988 г., когда была введена вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, и с 1988 по 1998 г. В результате выявились следующие закономерности: количество случаев аутизма неуклонно увеличивалось каждый год, но не было выявлено внезапного «повышения» после введения прививки против кори, краснухи и эпидемического паротита [29]. Ряд авторов оценивали временную связь обращения с симптомами дезинтегративного расстройства и вакцинацией. Ими было обследовано 284 детей (контрольная группа) и 71 ребенок с диагнозом РАС, вакцинированные ККП, в результате не отмечился рост обращения за помощью в течение 6 мес. после вакцинации, что позволяет предпо-

жить, что диагноз «Аутизм» не был связан с прививкой [30].

Но при обследовании 624 детей с диагнозом «Аутизм» и 1824 фактически здоровых детей (контрольная группа) выяснилось, что распределение возраста при вакцинации ККП среди детей с диагнозом «Аутизм» было таким же, как у детей контрольной группы. В большинстве случаев (70,5%) и дети контрольной группы (67,5%) были вакцинированы в возрасте от 12 до 17 месяцев. В результате сравнения не было выявлено различий в возрасте при вакцинации между детьми, что свидетельствует о том, что ранний возраст вакцинации не является фактором риска для развития аутизма [31]. Интересные данные получены исследователями из Японии, где с 1993 по 1996 г. не проводилась вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита, что позволило оценить распространенность РАС, которая варьировала от 96,7 до 161,3 на 10 000. В период, когда вакцинация проводилась, заболеваемость РАС в возрасте до 7 лет составляла 88,5 на 10 000 [32]. Не было выявлено статистически значимых различий в показателях диагноза РАС у иммунизированных и неиммунизированных детей. G. Glikman и его коллеги сообщили об отсутствии значительной разницы между показателями вакцинации 71 ребенка с РАС и 135 детей без РАС [33]. В Дании обследовано 537 303 ребенка, которые были вакцинированы против кори, краснухи и эпидемического паротита. Исследователи определили 316 детей с диагнозом аутистического расстройства и 422 с диагнозом других расстройств аутистического спектра. В результате исследования не наблюдалось увеличения риска аутистического расстройства или других расстройств аутистического спектра среди вакцинированных детей по сравнению с невакцинированными детьми [34]. Для того чтобы выявить число случаев возникновения РАС у вакцинированных против кори, краснухи и эпидемического паротита в течение длительного периода (2001 – 2012 гг.), была исследована большая выборка детей в США, наблюдавшаяся с рождения до 5 лет, получивших вакцину и имеющих старших сиблингов с упомянутым расстройством. Диагноз РАС устанавливался на основании не менее 2 утверждений любого диагностического критерия по МКБ-10 для рубрики «Первизивное расстройство». Среди обследованных 95 727 детей, имеющих старших сиблингов, РАС был выявлен у 994 их них (1,04%). При этом у старших сиблингов РАС встречался в 1929 случаях (2,01%). Среди тех, кто имел симптомы РАС, проявления данного расстройства отмечались у 134 (6,9%) старших сиблингов. Если у старших сиблингов не отмечалось симптомов РАС, то вакцинация в 2 года охватывала 78 564 детей (84%), а в 5 лет – 86 063 (92%). Если же они страдали аутизмом, то показатели вакци-

нации были ниже – 1409 детей (73%) в 2 года и 1660 (86%) – в 5 лет. Факт получения вакцины не был связан с повышенным риском РАС в любом возрасте: для детей, чьи старшие сиблинги болели РАС, скорректированный относительный риск развития РАС в 2 года составил 0,76 ($p=0,220$), а в возрасте 5 лет – 0,56 ($p=0,052$). У тех, чьи старшие братья и сестры не страдали РАС, скорректированный ОР в 2 года был 0,91 ($p=0,500$), а в 5 лет – 1,12 ($p=0,550$). Полученные данные указывают на отсутствие связи между вакциной MMR и РАС даже среди детей, имеющих повышенный риск формирования данного расстройства [35].

Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка. Учитывая высокий риск госпитализации и смерти от коклюша в странах Северной Америки, в последнее время, согласно рекомендациям ACIP, была предпринята попытка введения беременным женщинам вакцины TDAP (tetanus, diphtheria, pertussis) независимо от иммунологического статуса [36]. Показано, что материнские антитела передаются через плаценту и более чем на 90% эффективны в обеспечении иммунитета в возрасте до 2 лет (т. е. до того возраста, когда большинству детей делают TDAP). Выявлено также, что внутриутробное вакцинирование TDAP не увеличивает риск преждевременных родов или низкой массы тела при рождении. Японское исследование по типу «случай – контроль», посвященное связи АКДС и «аутистического спектра», включившее 189 случаев РАС и 224 здоровых добровольцев [37], показало, что нет убедительных доказательств того, что факт вакцинации и число ревакцинаций связаны с повышенным риском развития РАС в генетически однородной популяции.

Поливакцинация

Очень актуальной является также проблема одновременного использования нескольких вакцин и их гипотетической возможности вызвать симптомы аутизма («перегрузка вакцинами»). Сторонники этого предположили, что введение нескольких вакцин одновременно может подавить или ослабить иммунную систему ребенка и привести к неблагоприятным последствиям [38]. В качестве основания приводилось описание нескольких клинических наблюдений, в которых симптомы РАС по времени совпали с вакцинацией и поствакцинальным энцефалитом. В настоящее время показано, что, хотя иммунная система младенца несовершенна, она сразу же способна генерировать широкий спектр защитных реакций [39] и вакцины не оказывают на нее супрессивного действия. В соответствии с этим, комбинации вакцин вызывают иммунные реакции, сравнимые с индивидуальными [40]. Несмотря на то, что в последнее время увеличилось количество реко-

мендуемых вакцин, иммунологическая нагрузка фактически снизилась [41]. Более того, известно, что компоненты вакцин составляют лишь малую долю патогенов, с которыми естественным образом сталкивается ребенок, а на снижение иммунитета гораздо сильнее по сравнению с вакцинацией влияют хронические отиты [42]. С другой стороны, аутизм не является однозначно иммуноопосредованным заболеванием, в отличие от аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз. В ЦНС у людей с аутизмом нет признаков иммунной активации или воспалительных проявлений. Современные данные предполагают, что генетические изменения в нейронных цепях, которые влияют на синаптическое развитие, могут частично объяснять аутистическое поведение [43]. В ряде работ исследовался вопрос моновакцинации как возможно более безопасной схемы по отношению к поливакцинации. При сравнении эффектов вакцины «Корь-краснуха-паротит» с моновалентными компонентами было показано, что риск развития РАС при использовании поливалентной вакцины ниже по сравнению с моновалентной коревой (OR = 5,33), паротитной (OR = 8,0) и вакциной без краснушного компонента (OR = 8,57) [44]. Одновременно с этим указывается, что моновакцинация, как правило, применяется в случае предвзятого отношения родителей, что изначально указывает на возможные подозрения в отношении наличия у ребенка психического расстройства. В другом исследовании, изучавшем различие риска формирования РАС при использовании поливакцины и одиночной вакцины против кори, было установлено, что для детей, вакцинированных до постановки диагноза, риск аутизма был ниже, чем у невакцинированных (ОШ: 0,17) и вакцинированных только против кори (ОШ: 0,44) [45]. Риск, связанный с вакцинацией «Корь-краснуха-паротит», до появления первых симптомов был ниже по сравнению с использованием одной вакцины (ОШ: 0,47), а по сравнению с невакцинированными детьми он составлял 0,28 (независимо от типа вакцины).

Влияние компонентов вакцин

В настоящее время проблема негативного воздействия на головной мозг детей тиомеросала (другое название — тимеросал, компонент, содержащий этилртуть и используемый в качестве противогрибкового консерванта в некоторых многодозовых вакцинах) потеряла свою актуальность, так как тиомерсал в настоящее время изъят из большинства вакцин [46]. Исключение составляют некоторые противогриппозные вакцины, где тиомеросал присутствует в следовых количествах, значительно меньших суточного безопасного уровня ртути [47].

Тимеросал (тиосалицилатная соль этилртути) — это антибактериальное соединение, которое эффективно использовалось более 50 лет. Воздействие этилртути варьировалось от среднего (100–125 мкг) в 1987–1991 гг. до высокого (200–225 мкг) 1992–1995 гг. и до нуля с 1996 г., когда тимеросал был полностью исключен. Тимеросал обладает определенной токсичностью, наиболее частыми проявлениями токсического воздействия являются появление периферической нейропатии, атаксии, дизартрии, нарушений чувствительности, депрессии и раздражительности. Однако признаки и симптомы аутизма явно отличаются от признаков отравления ртутью, опасения по поводу ртути как причины развития аутизма не были подтверждены [48]. Также обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на то, что вакцинация тимеросал-содержащими вакцинами не проводилась с 1990 г., сохранялся рост заболеваемости аутизмом. Для понимания, какую роль в развитии РАС играет тимеросал, было выполнено ряд когортных исследований. Так, при обследовании 1200 детей с диагнозом РАС выявили увеличение аутизма после удаления тимеросала из всех вакцин [49]. В крупном обследовании, в котором участвовали 140 887 детей, родившихся в 1991–1999 гг., включая 200 детей с диагнозом «Аутизм», не было обнаружено взаимосвязи между вакцинацией, в составе которой содержится тимеросал, и аутизмом [50]. Сходные данные получены при обследовании 12 810 детей, родившихся в 1991–1992 гг., в результате исследования не было выявлено взаимосвязи между воздействием тимеросала и неврологическими или психологическими последствиями [51]. Широкое исследование, рассматривающее такие расстройства, как общие нарушения развития, задержка речи, тики, синдром дефицита внимания, аутизм, неуточненные задержки развития, нарушения поведения, энкопрез и энурез, включило обследование 100 572 детей, родившихся в 1988–1997 гг., 104 из которых страдали аутизмом. Воздействие определяли в соответствии с количеством вакцины АКДС/ДТ, полученных в возрасте 3 и 4 месяца. Каждая доза вакцины DTP / DT содержит 50 мкг тимеросала (25 мкг этилртути). Отношения риска (HR) для расстройств рассчитывали на дозу вакцины DTP/DT или на единицу совокупного воздействия DTP/DT. Ассоциации между воздействием тимеросала и диагнозом «Аутизм» не наблюдалось [52]. Наиболее убедительным доказательством является метаанализ 2014 г., в ходе которого было изучено 10 исследований, посвященных возможной связи использования вакцин и возникновения РАС, охвативших 1,25 млн детей во всем мире и свидетельствовавших, что ни вакцина ККП, ни компоненты вакцины не приводят к развитию данного расстройства [53]. Несколько

позднее в качестве причины «поствакцинального аутизма» по аналогии со ртутью была пытались рассмотреть влияние солей алюминия, что было основано на ошибочно распространенном мнении о том, что эти соединения могут вызывать болезнь Альцгеймера [54], однако никаких убедительных данных не было получено [55].

Подходы к решению проблемы вакцинации и РАС

На основании представленного материала можно говорить о том, что нет прямых или косвенных доказательств влияния вакцинальной иммунизации на возникновение аутистических расстройств. В то же время можно предположить, что, не являясь этиологическим фактором, профилактические прививки являются своеобразным «индикатором» уже имеющейся патологии мозга, проявляющейся благодаря провоцирующему влиянию неспецифического инфекционного фактора. По мнению некоторых авторов, детский аутизм сопряжен с несовершенством иммунного ответа, свидетельством чего служат аномально низкая резистентность к ряду оппортунистических микроорганизмов, склонность к генерализации аллергических и аутоиммунных осложнений и плохая переносимость вакцин [56]. Таким образом, профилактическая прививка в данном случае выступает всего лишь в роли неспецифического фактора, существующего наряду с другими провоцирующими триггерами.

Исходя из сказанного, необходима рабочая гипотеза, объясняющая аномальную реакцию детей с РАС на вакцинацию. В настоящее время имеются предпосылки для методологически грамотного объяснения возможных причинно-следственных связей между профилактической иммунизацией и последующей реакцией мозга и психики. Известно, что одним из основных симптомов манифестации РАС, который можно наблюдать с 1-го года жизни, является регресс развития. Очевидно, что решение вопроса заключается в грамотной психиатрической (психопатологической) квалификации того, что происходит с ребенком раннего возраста под влиянием ослабленного инфекционного (вакцинального) фактора. Анализ современных источников литературы позволяет сделать вывод о том, что ключевым является диагностический момент, основанный на проверке получаемых анамнестических сведений, степени их достоверности и учете возможных искажающих факторов, препятствующих объективной клинической оценке.

По данным N. Pearson et al. [57], оценка регресса до недавнего времени основывалась на ретроспективном сообщении родителей или предъявлении домашних видео, относящихся к более раннему возрасту. Однако, как подчеркивают авторы,

информация, полученная путем самоотчета родителей о характере и времени регресса функций ребенка, а также связи этого явления с иммунизацией, может быть «потенциально предвзятой». В качестве выхода из данной ситуации предлагается дальнейшее проспективное исследование развития сиблингов детей с РАС с доказательным учетом всех возможных факторов влияния, в том числе и риском формирования РАС 10–20%.

Наш опыт работы в сфере психического здоровья раннего детского возраста позволяет сделать следующий вывод [58]: 1) констатация регресса развития ребенка происходит обычно на основании анамнестических сведений, полученных от родителей, и, в силу особой значимости всего того, что происходит с ребенком, они нередко искажены гипо- или гипернозогнозическими установками родителей; 2) в клинической практике нередко приходится наблюдать, что за регресс развития принимаются естественные процессы развития ребенка: например, периоды «молчания» при переходе от лепетной речи к первым словам [59]; 3) в норме при развитии психических функций ребенка, наряду со «скачками», наблюдаются периоды «застоя» и «регресса», что объясняется, в частности, существованием фаз аккомодации и ассимиляции по Пиаже [60]; 4) так называемая «утрата навыка» в действительности часто представляет собой неспособность психики с интеллектуально ограниченными возможностями адаптироваться на новом этапе развития в условиях возрастающих требований; 5) регрессивный феномен может быть естественной реакцией ребенка (реакция отказа) на требования взрослых, не учитывающих реальные возможности ребенка, например, в ситуации, когда у ребенка имеются объективные трудности их осмысления (непонимание нюансов требований). В данном случае необходимо различать формальное владение навыком и умение его применять в подходящем контексте, предполагающее способность к целостному осмыслению ситуации («умею, но не знаю, зачем»).

Таким образом, ответить на вопрос, что происходит с мозгом и психикой ребенка при вакцинации, понять возможные причинно-следственные связи и отнести наблюдаемые явления либо к «поствакцинальному регрессу», либо к закономерной динамике развития психики с изначально ограниченными возможностями психики и мозга можно, только опираясь на тщательный психиатрический (психопатологический) анализ.

Заключение

В завершение обзора следует сказать, что на сегодняшний день нет достоверно доказанных этиологических факторов происхождения РАС. Действительно в последнее время отмечается рост

данных нарушений. Непонимание сложности и многофакторности данного заболевания приводит к формированию редукционистских теорий и гипотез, пытающихся дать единственное объяснение сложному и многогранному феномену. Одна из таких гипотез — это возникновение РАС в результате вакцинации, не подтвердившаяся при обследовании больших групп пациентов с помощью современных доказательных методов. Еще раз хочется подчеркнуть, что рост заболеваемости РАС в последние годы связан с разнообразными причинами, в том числе с улучшением диагностики заболевания, распространением информации об аутизме. Педиатры должны работать с семьями, чтобы обеспечить необходимую защиту детей от предотвратимых инфекционных заболеваний путем своевременной иммунизации.

Литература

1. American Psychiatric Association (2013). «Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)». Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. pp. 50 – 59. doi:10.1176/appi.books.9780890425596. ISBN 978-0-89042-559-6.
2. Mercer L./ Mercer L., Creighton S., Holden J.J., Lewis M.E.// Parental perspectives on the causes of an autism spectrum disorder in their children. *J Genet Couns.* 2006;15(1):41-50.
3. Harrington J.W./ Harrington J.W., Rosen L., Garnecho A., Patrick P.A. // Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Devehav Pediatr.* 2006;27(2) (suppl): S156-S161.
4. Gastañaduy P.A./ Gastañaduy P.A., Redd S.B., Fiebelkorn A.P., et al.// Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Measles—United States, January 1–May 23, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(22):496-499.
5. Тимченко, В.Н. Актуальные проблемы коревой инфекции / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. — 2017. — Т. 8, вып. 3. — С. 120 – 129.
6. Wing L./ Wing L., Gould J.// Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* 1979;9(1):11-29.
7. Fombonne E.// Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598.
8. Brugha T.S./ Brugha T.S., McManus S., Bankart J., et al. // Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5): 459 – 465.
9. Y. S. Kim/ Y. S. Kim, B. L. Leventhal, Y.-J. Koh et al.// Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 9, pp. 904 – 912, 2011.
10. Dales L./ Dales L., Hammer S. J., Smith N.J.// Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA.* 2001 Mar 7;285(9):1183-5.
11. Gust D.A./ Gust D.A., Strine T.W., Maurice E., et al.// Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics.* 2004;114(1): e16-e22.
12. Zerbo O./ Zerbo O., Modaressi S., Goddard K., et al.// Vaccination Patterns in Children After Autism Spectrum Disorder Diagnosis and in Their Younger Siblings. *JAMA Pediatr.* 2018 May 1;172(5):469-475. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0082.
13. Wakefield A.J./ Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., et al.// Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg.637-41).
14. Godlee F./ Godlee F., Smith J., Marcovitch H.// "Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent". *BMJ.* 342: c7452. January 2011. doi:10.1136/bmj.c7452. PMID 21209060.
15. Bonhoeffer J./ Bonhoeffer J., Heininger U.// Adverse events following immunization: perception and evidence" *Current Opinion in Infectious Diseases.* 20 (3): 237 – 46. June 2007. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0.
16. Bustin/ Bustin, Stephen A.// Why There is no Link Between Measles Virus and Autism. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders – Volume I.*, 2013-03-06. doi:10.5772/52844. ISBN 978-953-51-1021-7.
17. Chen R.T./ Chen R.T., DeStefano F. // Vaccine adverse events: causal or coincidental?, *Lancet*, 1998, vol. 351(pg. 611-2).
18. Hornig M./ Hornig M., Briesse T., Buie T., et al. // Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study, *PLoS ONE*, 2008, vol. 3 pg. E3140.
19. Flaherty D.K.// "The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science". *The Annals of Pharmacotherapy.* 45 (10): 1302 – 4. October 2011. doi:10.1345/aph.1Q318. PMID 21917556.
20. Fombonne E./ Fombonne E., Chakrabarti S. // No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4).
21. Taylor B./ Taylor B., Miller E., Lingam R., Andrews N., Simmons A., Stowe J. // Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002 Feb 16;324(7334):393-6.
22. Miller E.// Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003 Jul;14(3):199-206.
23. Halsey N.A./ Halsey N.A., Hyman S.L.// Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics.* 2001 May;107(5): E84.
24. Extract from report of GACVS meeting of 16-17 December 2002, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 24 January 2003. MMR and autism // https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/Dec_2002/en/
25. Patja A./ Patja A., Davidkin I., Kurki T., Kallio M.J., Valle M., Peltola H.// Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up, *Pediatr Infect Dis J*, 2000, vol. 19 (pg. 1127-3).
26. Wilson K./ Wilson K., Mills E., Ross C., McGowan J., Jadad A.// Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Jul;157(7):628-34.
27. Taylor B./ Taylor B., Miller E., Farrington C.P., et al.// Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association, *Lancet*, 1999, vol. 353 (pg. 2026-9).
28. Fombonne E./ Fombonne E., Zakarian R., Bennett A., Meng L., McLean-Heywood D.// Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations, *Pediatrics*, 2006, vol. 118 (pg. e139-50).

29. DeWilde S./ DeWilde S., Carey I.M., Richards N., Hilton S.R., Cook D.G. // Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination?, *Br J Gen Pract*, 2001, vol. 51 (pg. 226-72).
30. Demicheli V./ Demicheli V., Rivetti A., Debalini M.G., Di Pietrantonj C. // Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004407.
31. DeStefano F./ DeStefano F., Bhasin T.K., Thompson W.W., Yeargin-Allsopp M., Boyle C.// Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta, *Pediatrics*, 2004, vol. 113 (pg. 259-66).
32. Hideo Honda/Hideo Honda, Yasuo Shimizu, Michael Rutter //No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46:6 (2005), pp 572 – 579.
33. Glickman G. / Glickman G., Harrison E., Dobkins K.// Vaccination rates among younger siblings of children with autism. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1099-1101.
34. Kreesten Meldgaard Madsen/ Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, M.Sc., Mogens Vestergaard, M.D., Diana Schendel, Ph.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., Poul Thorsen, M.D., Jørn Olsen, M.D., and Mads Melbye, M.D.// A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med* 2002; 347:1477-1482.
35. Jain A./ Jain A., Marshall J., Buikema A., Bancroft T., Kelly J.P., Newschaffer C.J. //Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.
36. Becerra-Culqui T.A./ Becerra-Culqui T.A., Getahun D., Chiu V., Sy L.S., Tseng H.F.// Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. doi: 10.1542/peds.2018-0120. Epub 2018 Aug 13.
37. Uno Y./Uno Y., Uchiyama T., Kurosawa M., Aleksic B., Ozaki N.// The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012 Jun 13;30(28):4292-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.093. Epub 2012 Apr 20.
38. Hilton S./ Hilton S., Petticrew M., Hunt K.// Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system': parental concerns about vaccine 'overload' and 'immune-vulnerability'. *Vaccine*. May 2006. 24 (20): 4321 – 7. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.003. PMID 16581162.
39. Heron J./ Heron J., Golding J.// Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 577-83).
40. Andrews N./ Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V., Taylor B. // Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 584-91)47.
41. Offit P.A./ Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A., et al. // Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*, 2002, vol. 109 (pg. 124-9).
42. Gerber J.S./ Gerber J.S., Offit P.A. // Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses". *Clinical Infectious Diseases*. February 2009. 48 (4): 456 – 61. doi:10.1086/596476. PMC 2908388. PMID 19128068. Lay summary – IDSA (2009-01-30).
43. Laupland K.B./ Laupland K.B., Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., Green K., McGeer A. // Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group, *Pediatrics*, 2000, vol. 105 pg. E60.
44. Takahashi H./ Takahashi H., Suzumura S., Shirakizawa F., Wada N., Tanaka-Taya K., Arai S., Okabe N., Ichikawa H., Sato T.// An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
45. Mrozek-Budzyn D./ Mrozek-Budzyn D., Kieltyka A., Majewska R.// Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):397-400.
46. Baker J.P.// Mercury, vaccines, and autism: one controversy, three histories. *American Journal of Public Health*. February 2008. 98 (2): 244 – 53. doi:10.2105/AJPH.2007.113159. PMC 2376879. PMID 18172138.
47. Offit P. A. //Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. *The New England Journal of Medicine*. September 2007. 357 (13): 1278 – 9. doi:10.1056/NEJMp078187. PMID 17898096.
48. Centers for Disease Control Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, vol. 48 (pg. 563-5).
49. Verstraeten T./ Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., et al.// Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics*, 2003, vol. 112 (pg. 1039-48).
50. Anders Hviid/ Anders Hviid, Michael Stellfeld, Jan Wohlfahrt, et al. //Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism *JAMA*. 2003; 290(13):1763-1766 (doi:10.1001/jama.290.13.1763).
51. Stehr-Green P./ Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D.// Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association, *Am J Prev Med*, 2003, vol. 25 (pg. 101-6)
52. Nelson K.B./ Nelson K.B., Bauman M.L.// Thimerosal and autism? *Pediatrics*, 2003, vol. 111 (pg. 674-9).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Thimerosal". www.cdc.gov. Retrieved 21 February 2014.
54. Lidsky T.I. // "Is the Aluminum Hypothesis dead?". *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. May 2014. 56 (5 Suppl): S73 – 9. doi:10.1097/JOM.0000000000000063. PMC 4131942. PMID 24806729.
55. Karwowski M.P., Stamoulis C., Wenren L.M., Faboyede G.M., Quinn N., Gura K.M., Bellinger D.C., Woolf A.D.// "Blood and Hair Aluminum Levels, Vaccine History, and Early Infant Development: A Cross-Sectional Study". *Academic Pediatrics*. 18 (2): 161 – 165. March 2018. doi:10.1016/j.acap.2017.09.003. PMID 28919482.
56. Цунами детского аутизма: медицинская и психолого-педагогическая помощь / под ред. А.П. Чуприкова. — М.: Гнозис, 2017. — С. 113.
57. Pearson N./ Pearson N., Charman T., Happé F., Bolton P.F., McEwen F.S.// Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Res*. 2018 Dec;11(12):1602-1620. doi: 10.1002/aur.2035.
58. Гречаный, С.В. Проблемы и задачи психопатологического метода в диагностике психических расстройств раннего детского возраста. *Вопросы психического здоровья детей и подростков / С.В. Гречаный // Научно-практический рецензируемый журнал психиатрии, психологии, психотерапии и смежных дисциплин.* — 2018. — № 1. — С. 12 – 19.
59. Гречаный, С.В. Клинико-этологические аспекты речевого развития ребенка / С.В. Гречаный // *Клиническая психотерапия (инстинктивно-поведенческие и нейропсихологические модели)* / под. ред. Ю.С. Шевченко. — М.:

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. — С. 76 — 116.

60. Гречаный С.В. Психопатологическая диагностика в раннем детском возрасте : учебное пособие для последипломного образования / С.В. Гречаный. — СПб: СПбГПМУ, 2017. — 96 с.

References

1. American Psychiatric Association (2013). "Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)". Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. pp. 50 — 59. doi:10.1176/appi.books.9780890425596. ISBN 978-0-89042-559-6.
2. Mercer L./ Mercer L., Creighton S., Holden J.J., Lewis M.E.// Parental perspectives on the causes of an autism spectrum disorder in their children. *J Genet Couns.* 2006;15(1):41-50.
3. Harrington J.W./ Harrington J.W., Rosen L., Garnecho A., Patrick P.A. // Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Devehav Pediatr.* 2006;27(2) (suppl): S156-S161.
4. Gastañaduy P.A./ Gastañaduy P.A., Redd S.B., Fiebelkorn A.P., et al.// Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Measles—United States, January 1-May 23, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(22):496-499.
5. V. N. Timchenko/ V. N. Timchenko, T. A. Kaplina, O.V. Bulina, O. A. Leonicheva, Zh.K. Xakizimana, E. V. Timofeeva// Aktual'ny'e problemy' korevoj infekcii, *Zhurnal Pediatr* 2017, tom 8, vy'pusk 3 str. 120-129.
6. Wing L./ Wing L., Gould J.// Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Dis-ord.* 1979;9(1):11-29.
7. Fombonne E.// Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598.
8. Brugha T.S./ Brugha T.S., McManus S., Bankart J., et al. // Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5): 459 — 465.
9. Y. S. Kim/ Y. S. Kim, B. L. Leventhal, Y.-J. Koh et al.//, Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 9, pp. 904—912, 2011.
10. Dales L./ Dales L., Hammer S. J., Smith N.J.// Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA.* 2001 Mar 7;285(9):1183-5.
11. Gust D.A./ Gust D.A., Strine T.W., Maurice E., et al.// Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics.* 2004;114(1): e16-e22.
12. Zerbo O./ Zerbo O., Modaressi S., Goddard K., et al.// Vaccination Patterns in Children After Autism Spectrum Disorder Diagnosis and in Their Younger Siblings. *JAMA Pediatr.* 2018 May 1;172(5):469-475. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0082.
13. Wakefield A.J./ Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., et al.// Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg.637-41).
14. Godlee F./ Godlee F., Smith J., Marcovitch H.// "Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent". *BMJ.* 342: c7452. January 2011. doi:10.1136/bmj.c7452. PMID 21209060.
15. Bonhoeffer J./ Bonhoeffer J., Heininger U.// Adverse events following immunization: perception and evidence" *Current Opinion in Infectious Diseases.* 20 (3): 237 — 46. June 2007. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0.
16. Bustin/ Bustin, Stephen A.// Why There is no Link Between Measles Virus and Autism. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders — Volume I.*, 2013-03-06. doi:10.5772/52844. ISBN 978-953-51-1021-7.
17. Chen R.T./ Chen R.T., DeStefano F. // Vaccine adverse events: causal or coincidental?, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg. 611-2).
18. Hornig M./ Hornig M., Briesse T., Buie T., et al. // Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study, *PLoS ONE* , 2008, vol. 3 pg. E3140.
19. Flaherty D.K.// "The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science". *The Annals of Pharmacotherapy.* 45 (10): 1302 — 4. October 2011. doi:10.1345/aph.1Q318. PMID 21917556.
20. Fombonne E./ Fombonne E., Chakrabarti S. // No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4).
21. Taylor B./ Taylor B., Miller E., Lingam R., Andrews N., Simmons A., Stowe J. // Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002 Feb 16;324(7334):393-6.
22. Miller E.// Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003 Jul;14(3):199-206.
23. Halsey N.A./ Halsey N.A., Hyman S.L.// Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics.* 2001 May;107(5): E84.
24. Extract from report of GACVS meeting of 16-17 December 2002, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 24 January 2003. MMR and autism // https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/Dec_2002/en/
25. Patja A./ Patja A., Davidkin I., Kurki T., Kallio M.J., Valle M., Peltola H.// Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up, *Pediatr Infect Dis J*, 2000, vol. 19 (pg. 1127-3).
26. Wilson K./ Wilson K., Mills E., Ross C., McGowan J., Jadad A.// Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Jul;157(7):628-34.
27. Taylor B./ Taylor B., Miller E., Farrington C.P., et al.// Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association, *Lancet*, 1999, vol. 353 (pg. 2026-9).
28. Fombonne E./ Fombonne E., Zakarian R., Bennett A., Meng L., McLean-Heywood D.// Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations, *Pediatrics*, 2006, vol. 118 (pg. e139-50).
29. DeWilde S./ DeWilde S., Carey I.M., Richards N., Hilton S.R., Cook D.G. // Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination?, *Br J Gen Pract* , 2001, vol. 51 (pg. 226-72).
30. Demicheli V./ Demicheli V., Rivetti A., Debalini M.G., Di Pietrantonj C. // Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004407.
31. DeStefano F./ DeStefano F., Bhasin T.K., Thompson W.W., Yeargin-Allsopp M., Boyle C.// Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta, *Pediatrics*, 2004, vol. 113 (pg. 259-66).

32. Hideo Honda/Hideo Honda, Yasuo Shimizu, Michael Rutter//No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46:6 (2005), pp 572 – 579.
33. Glickman G./ Glickman G., Harrison E., Dobkins K.// Vaccination rates among younger siblings of children with autism. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1099-1101.
34. Kreesten Meldgaard Madsen/ Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, M.Sc., Mogens Vestergaard, M.D., Diana Schendel, Ph.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., Poul Thorsen, M.D., J rn Olsen, M.D., and Mads Melbye, M.D.// A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med* 2002; 347:1477-1482.
35. Jain A./ Jain A., Marshall J., Buikema A., Bancroft T., Kelly J.P., Newschaffer C.J. //Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.
36. Becerra-Culqui T.A./ Becerra-Culqui T.A., Getahun D., Chiu V., Sy L.S., Tseng H.F.// Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. doi: 10.1542/peds.2018-0120. Epub 2018 Aug 13.
37. Uno Y./Uno Y., Uchiyama T., Kurosawa M., Aleksic B., Ozaki N.// The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012 Jun 13;30(28):4292-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.093. Epub 2012 Apr 20.
38. Hilton S./ Hilton S., Petticrew M., Hunt K.// Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system': parental concerns about vaccine 'overload' and 'immune-vulnerability'. *Vaccine*. May 2006. 24 (20): 4321 – 7. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.003. PMID 16581162.
39. Heron J./ Heron J., Golding J.// Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 577-83).
40. Andrews N./ Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V., Taylor B. // Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics* , 2004, vol. 114 (pg. 584-91)47.
41. Offit P.A./ Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A., et al. // Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*, 2002, vol. 109 (pg. 124-9).
42. Gerber J.S./ Gerber J.S., Offit P.A. // Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses". *Clinical Infectious Diseases*. February 2009. 48 (4): 456 – 61. doi:10.1086/596476. PMC 2908388. PMID 19128068. Lay summary – IDSA (2009-01-30).
43. Laupland K.B./ Laupland K.B., Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., Green K., McGeer A. // Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. *Ontario Group A Streptococcal Study Group, Pediatrics*, 2000, vol. 105 pg. E60.
44. Takahashi H./ Takahashi H., Suzumura S., Shirakizawa F., Wada N., Tanaka-Taya K., Arai S., Okabe N., Ichikawa H., Sato T.// An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
45. Mrozek-Budzyn D./ Mrozek-Budzyn D., Kiełtyka A., Majewska R.// Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):397-400.
46. Baker J.P.// Mercury, vaccines, and autism: one controversy, three histories. *American Journal of Public Health*. February 2008. 98 (2): 244 – 53. doi:10.2105/AJPH.2007.113159. PMC 2376879. PMID 18172138.
47. Offit P. A. //Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. *The New England Journal of Medicine*. September 2007. 357 (13): 1278 – 9. doi:10.1056/NEJMp078187. PMID 17898096.
48. Centers for Disease Control Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, vol. 48 (pg. 563-5).
49. Verstraeten T./ Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., et al.// Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics*, 2003, vol. 112 (pg. 1039-48).
50. Anders Hviid/ Anders Hviid, Michael Stellfeld, Jan Wohlfahrt, et al. //Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism *JAMA*. 2003; 290(13):1763-1766 (doi:10.1001/jama.290.13.1763).
51. Stehr-Green P./ Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D.// Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association, *Am J Prev Med* , 2003, vol. 25 (pg. 101-6)
52. Nelson K.B./ Nelson K.B., Bauman M.L.// Thimerosal and autism? *Pediatrics* , 2003, vol. 111 (pg. 674-9).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Thimerosal". www.cdc.gov. Retrieved 21 February 2014.
54. Lidsky T.I. // "Is the Aluminum Hypothesis dead?". *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. May 2014. 56 (5 Suppl): S73 – 9. doi:10.1097/JOM.0000000000000063. PMC 4131942. PMID 24806729.
55. Karwowski M.P., Stamoulis C., Wenren L.M., Faboyede G.M., Quinn N., Gura K.M., Bellinger D.C., Woolf A.D.// «Blood and Hair Aluminum Levels, Vaccine History, and Early Infant Development: A Cross-Sectional Study». *Academic Pediatrics*. 18 (2): 161 – 165. March 2018. doi:10.1016/j.acap.2017.09.003.PMID 28919482.
56. Czunami destkogo autizma: medicinskaya i psixologopedagogicheskaya pomoshh'. Pod red. A. P. Chuprikova. – M.: Gnozis, 2017. – S. 113
57. Pearson N./ Pearson N., Charman T., Happ F., Bolton P.F., McEwen F.S.// Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Res*. 2018 Dec;11(12):1602-1620. doi: 10.1002/aur.2035.
58. Grechanyy S. V.// Problemy i zadachi psixopatologicheskogo metoda v diagnostike psixicheskix rasstrojstv rannego detskogo vozrasta. Voprosy psixicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov. Nauchno-prakticheskij recenziruemij zhurnal psixiatrii, psixologii, psixoterapii i smezhnyx disciplin. 2018 (18). – № 1. – S. 12-19.
59. Grechanyy S. V.// Kliniko-e'tologicheskie aspekty rechevogo razvitiya rebenka / Grechanyy S. V. // Klinicheskaya psixoterapiya (instinktivno-povedencheskie i nejropsixologicheskie modeli) / Pod. Red. Yu. S. Shevchenko. M.: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2018. – S. 76-116.
60. Grechanyy S. V.// Psixopatologicheskaya diagnostika v rannem detskom vozraste. Uchebnoe posobie dlya posle-diplomnogo obrazovaniya. SPb: SPbGPMU, 2017. – 96 s.

Авторский коллектив:

Гречаный Северин Вячеславович – заведующей кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)295-06-46, + 7-921-887-59-91, e-mail: svgrechany@mail.ru

Поздняк Вера Владимировна – доцент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: 8(812)295-06-46, + 7-911-906-32-37, e-mail: egodoe@yandex.ru

Хуторянская Юлия Валерьевна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, тел.: 8(812)295-06-46, + 7-904-616-44-49, e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

Кульбах Ольга Станиславовна – профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, + 7-911-849-49-87, e-mail: os_koulbakh@mail.ru

Багатурия Георгий Отарович – доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, + 7-911-920-40-51, e-mail: geobag@mail.ru

ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.Ю. Фомина¹, М.А. Титова²

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

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

Problems of differential diagnosis of focal brain lesions in patients with HIV infection

M.Yu. Fomina¹, M.A. Titova²

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

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

Резюме

В настоящее время ведущей причиной социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, а также неблагоприятных исходов является наличие тяжелых коморбидных вариантов течения ВИЧ-инфекции: ВИЧ и коинфекция хронических вирусных гепатитов, туберкулез, ВИЧ и злокачественные опухоли, ВИЧ-ассоциированные неврологические заболевания. В педиатрической практике наиболее актуальными являются сочетание ВИЧ-индуцированных и перинатальных поражений ЦНС. Дифференциальный диагноз данных состояний сложен вследствие полиморфизма клинических проявлений и возможности сочетания у пациентов нескольких патологических состояний одновременно. Нейровизуализационные данные не всегда имеют четкие критерии, позволяющие точно установить причину церебральных повреждений.

В работе представлены данные собственных клинико-нейровизуализационных наблюдений двух пациенток с перинатальной и парентеральной ВИЧ-инфекцией. Поражение нервной системы носило коморбидный характер по данным магнитно-резонансной томографии и было представлено в одном случае сочетанием ВИЧ-индуцированного поражения головного мозга с церебральным токсоплазмозом у пациентки с лимфомой Беркита, во втором — наличием болезни Бурневилла — Прингла (туберозного склероза) с формированием гигантоклеточной астроцитомы и множественных туберсов. Следует отметить, что оптимизация схемы антиретровирусной терапии в случае церебрального токсоплазмоза у ребенка с перинатальной ВИЧ-инфекцией позволила добиться клинико-лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: перинатальная и парентеральная ВИЧ-инфекция, объемные образования головного мозга, магнитно-резонансная томография, неврологические нарушения.

Abstract

Currently, the leading cause of social adaptations and disability of patients at advanced stages of HIV infection, as well as adverse outcomes, is the presence of severe comorbid variants of the course of HIV infection: HIV and co-infection of chronic viral hepatitis, tuberculosis, HIV and malignant tumors, and HIV-associated neurological diseases. In pediatric practice, the combination of HIV-induced and perinatal CNS lesions is the most relevant. The differential diagnosis of these conditions is complicated due to the polymorphism of clinical manifestations and the possibility of combining several pathological conditions simultaneously in patients. Neuroimaging data does not always have clear criteria for determining the exact cause of cerebral damage.

The article presents data of own clinical neuroimaging observations of two patients with perinatal and parenteral HIV infection. The nervous system damage was polyetiological in nature and was presented in one case by a combination of HIV-encephalitis, cerebral toxoplasmosis and CNS lymphoma, in the second by the presence of Bourneville-Pringle disease (tuberous sclerosis) with the formation of giant-cell astrocytoma and HIV-induced brain damage. It should be noted that the optimization of the antiretroviral therapy regimen in the case of a combination of B-cell lymphoma and cerebral toxoplasmosis in a child with perinatal HIV infection led to clinical and laboratory remission.

Key words: perinatal and parenteral HIV infection, brain masses, magnetic resonance imaging, neurological disorders.

Введение

Полиморфизм поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции, изменения головного мозга, вызванные как ВИЧ-ассоциированными нарушениями, так и вторичными по отношению к ВИЧ состояниями (инфекционного и неинфекционного генеза), существенно усложняют дифференциальную диагностику этих расстройств. Возможность сочетания различных патологических процессов у ВИЧ-инфицированного пациента, таких как ВИЧ-энцефалит, васкулопатия с очаговыми изменениями, церебральный токсоплазмоз, лимфома ЦНС, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, криптококковая инфекция, туберкулемы, герпетический энцефалит и др., требует комплексной диагностики и динамического наблюдения [5]. В различных литературных источниках приводятся данные, свидетельствующие о сложности дифференциальной диагностики церебрального токсоплазмоза и лимфомы ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [4]. Единичные структурные поражения головного мозга с масс-эффектом более характерны для первичной лимфомы ЦНС, а множественные — для токсоплазмоза, однако в работах последних лет показано, что частота единичных поражений при лимфоме приблизительно соответствует частоте множественных поражений [6]. Также встречаются варианты геморрагического токсоплазмоза, которые могут ошибочно трактоваться как острые нарушения мозгового кровообращения [3]. Однако все исследователи едины во мнении о необходимости прижизненной биопсии очагов в случае их неясного генеза, экстренного назначения противотоксоплазменной терапии при подозрении на данное заболевание [2].

Применение адекватной антиретровирусной терапии и разработка алгоритмов динамического наблюдения, в том числе и проведение нейровизуализационных методик, в значительной степени способствовали снижению количества тяжелых форм ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений. Однако представленные нами наблюдения свидетельствуют о сохранении проблемы поздней выявляемости перинатальной ВИЧ-инфекции у детей, наличии вторичных заболеваний на фоне выраженной иммуносупрессии и сложности дифференциальной диагностики при сочетании ВИЧ-инфекции и других врожденных и приобретенных заболеваний нервной системы. Следует отметить, что до настоящего времени ни одно из клинических испытаний терапии неврологических расстройств ВИЧ-инфекции не было эффективным, кроме оптимального подавления репликации вируса иммунодефицита человека в центральной нервной системе [1].

Приводим данные наблюдений пациентов с сочетанными поражениями головного мозга на фоне ВИЧ-инфекции.

Клинический пример 1

Пациентка 2006 года рождения, впервые поступила в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для уточнения диагноза в 2018 г. Обследована в связи с выявленными пневмонией, лимфаденитом и снижением веса на 20% за 6 месяцев. Инфицирована вертикально (возможно, при грудном вскармливании), ВИЧ-инфекция у матери девочки диагностирована после установления диагноза ребенку в 2017 г. До начала антиретровирусной терапии уровень CD4-лимфоцитов составил 1% — 4 кл/мкл, вирусная нагрузка 2 700 000 копий РНК ВИЧ в мл плазмы. Антиретровирусная терапия начата в марте 2017 г. (ставудин, исентресс, ламивудин), вирусная нагрузка плазмы снизилась до 190 копий/мл, однако сохранялась выраженная иммуносупрессия (CD4-лимфоциты 16% — 29 клеток/мкл). В августе 2017 г. проведена биопсия лимфоузлов — установлен диагноз «В-клеточная лимфома», проведен курс терапии ритуксимабом. На фоне лечения отмечались нежелательные явления в виде аплазии костномозгового кроветворения, нарушения нутритивного статуса, рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции. При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на утомляемость, головную боль, диспептические явления, боли в животе. При проведении МРТ органов брюшной полости выявлены признаки опухолевого поражения левой половины брыжейки тонкой кишки с вовлечением ее петель и распространением на окружающую жировую клетчатку, лимфаденопатия (специфического характера) (рис. 1). По данным МРТ головного мозга от 08.11.2018 г., выявлены многочисленные внутримозговые очаги обеих гемисфер головного мозга, которые потребовали дифференциальной диагностики между проявлениями лимфомы и вторичными инфекционными изменениями головного мозга — церебральным токсоплазмозом (рис. 2). Пациентке также диагностирован ВИЧ-энцефалит с подострым течением. Дистальная сенсорная полинейропатия. Диссеминированная болезнь легких (пневмомикоз). Проведена коррекция антиретровирусной терапии — из схемы исключен ставудин (RAL + 3TC + TDF), вирусная нагрузка плазмы составила 51 218 копий/мл, затем ралтегравир заменен на долутегравир. Лабораторного подтверждения диагноза «Токсоплазмоз» не было, однако в схему лечения добавлен пиреметамин.

В мае 2019 г. обратилась в клинику для контрольного обследования, имеется положительная клинико-нейровизуализационная динамика. Уровень CD 4 — 19% — 30 кл/мкл, вирусная нагрузка не определяется. Проведено МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 3).

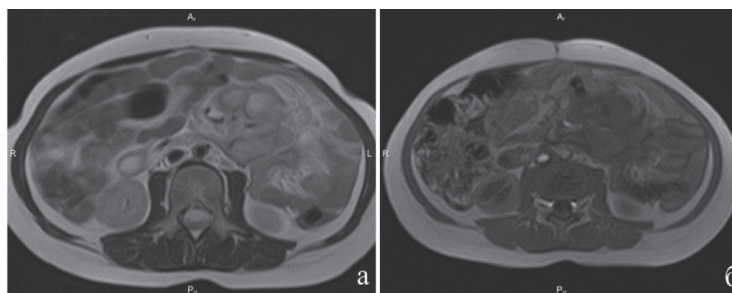


Рис. 1. Пациентка, 12 лет. ВИЧ-инфекция 4В стадия. МРТ брюшной полости: а — Т2 ВИ, б — Т1 ВИ, аксиальная плоскость. Инфильтрат в корне брыжейки

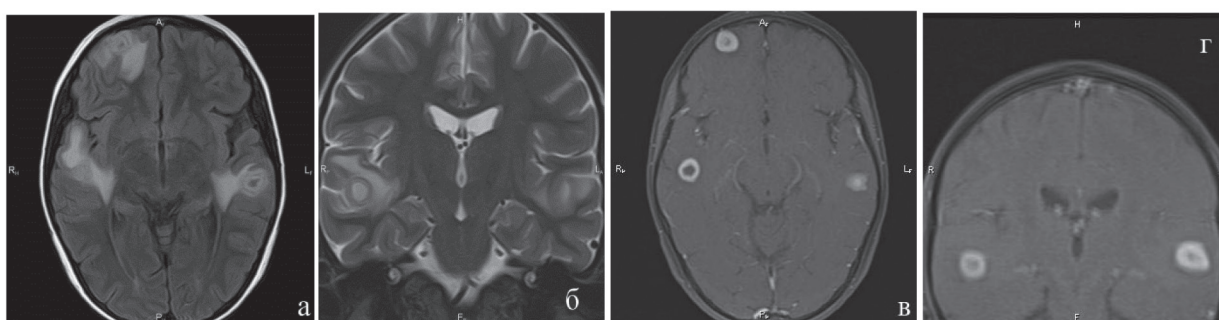


Рис. 2. Та же пациентка. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: а — FLAIR, аксиальная плоскость; б — Т2 ВИ, корональная плоскость; в — постконтрастные Т1 ВИ, аксиальная плоскость; г — постконтрастные Т1 ВИ, коронарная плоскость. Множественные объемные образования в субкортикальных отделах белого вещества полушарий мозга, характеризующиеся кольцевидным типом накопления парамагнетика, окруженные перифокальным отеком. Визуализируются мелкоочаговые изменения гиперинтенсивного сигнала на Т2 ВИ и FLAIR в белом веществе полушарий мозга, не накапливающие парамагнетик

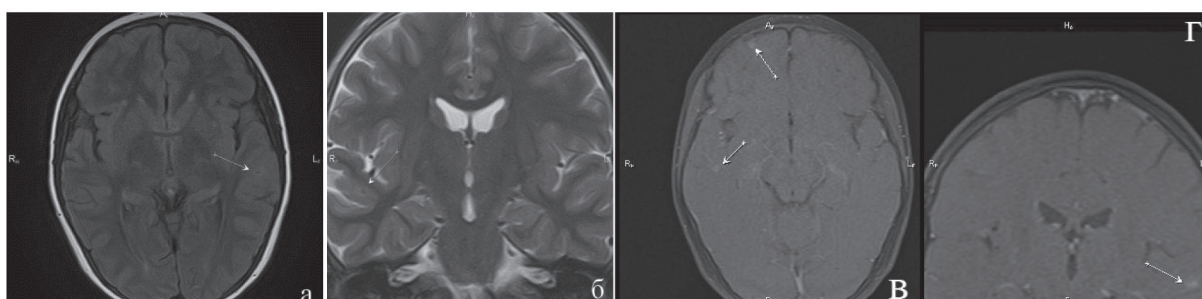


Рис. 3. Та же пациентка, через 6 месяцев: а — FLAIR, аксиальная плоскость; б — Т2 ВИ, корональная плоскость; в — постконтрастные Т1 ВИ, аксиальная плоскость. Уменьшение размеров и исчезновение отдельных объемных образований, характеризующихся патологическим накоплением парамагнетика (стрелки). Регресс перифокальных изменений; г — постконтрастные Т1 ВИ, коронарная плоскость

Учитывая выраженную положительную динамику в виде регресса объемных образований на фоне антиретровирусной терапии в сочетании с применением пиреметамина, вероятен инфекционный генез изменений. Данных за вторичный генез образований не получено.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики между наиболее частыми причинами очаговых

поражений ЦНС, сопровождающимися масс-эффектом. Это сложная проблема, прежде всего из-за различия терапевтических подходов при данных заболеваниях.

Клинический пример 2

Пациентка, 31 год, инфицированная парентерально, обследована в плановом порядке. Отмечались жалобы на головные боли, связанные

с нагрузкой, без четкой локализации, снижение остроты зрения. Клинико-лабораторная ремиссия на фоне стабильной антиретровирусной терапии. По данным нейровизуализации выявлены многочисленные корковые туберсы. Наличие этих очагов потребовало проведения дифференциальной диагностики с типичными проявлениями подострого ВИЧ-энцефалита. Известно, что в 2001 г. па-

циентке проведено оперативное лечение по поводу удаления гигантоклеточной астроцитомы. В то же время установлен диагноз — туберозный склероз. Данные магнито-резонансной томографии головного мозга в динамике приводим на рисунках 4 и 5. По данным на 2013 г., выявляются многоочаговое поражение головного мозга и астроцитома правого бокового желудочка (рис. 4).

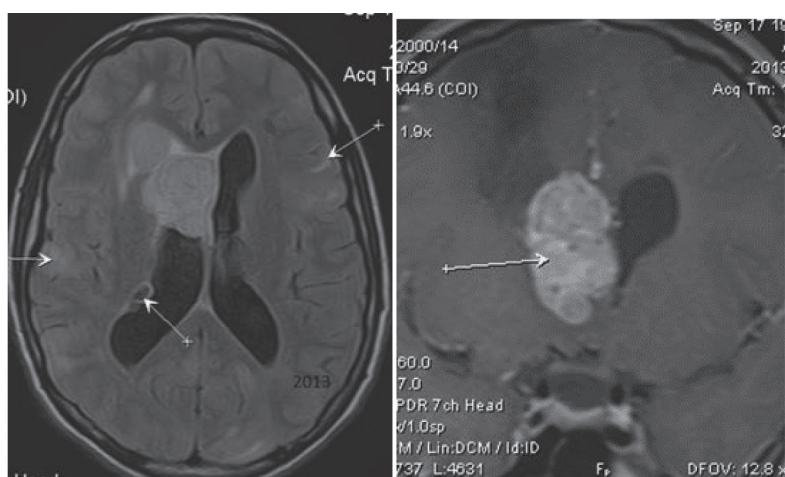


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки в 2013 г.: а — состояние после КПТЧ в правой лобной области, субтотального удаления субependимарной гигантоклеточной астроцитомы в 2001 г. МР-картина туберозного склероза. Астроцитома правого бокового желудочка; б — опухолевый узел

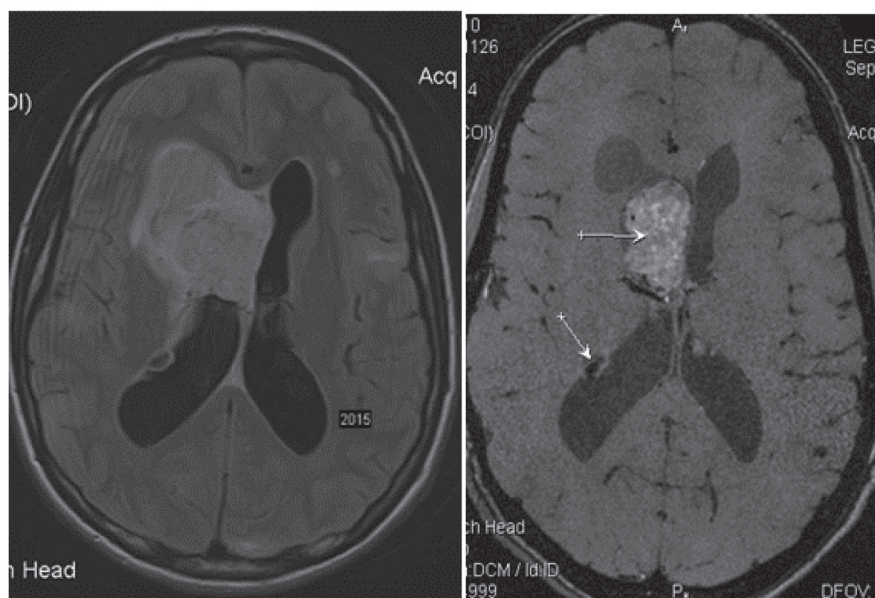


Рис. 5. Нейродегенеративный характер изменений на фоне генетического заболевания: а — опухолевый узел в правом боковом желудочке; б — нарастание вентрикулодилатации

На серии МР-томограмм головного мозга получены изображения суб- и супратенториальных структур. Исследование дополнено внутривенным введением контрастирующего вещества:

- опухолевый узел кистозно-солидной структуры с включением обызвествлений, локализующийся в проекции лобного рога и переднего отрезка тела правого бокового желудочка. Опухолевый узел блокирует отверстие Монро справа; лобный рог правого бокового желудочка расширен более выражено, ликвор в его просвете характеризуется повышенной интенсивностью сигнала на FLAIR ИП и T1 ВИ (вероятно, за счет повышенного содержания белка);

- кальцифицированные субэпендимарные узлы по стенкам боковых желудочков на уровне левого лобного рога, задних отрезков тел и височных рогов с обеих сторон;

- множественные участки гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и FLAIR ИП в субкортикальных отделах белого вещества обеих гемисфер большого мозга, обусловленные глиозом и дефектной миелинизацией нервных волокон.

На рисунке 5 представлены данные динамического наблюдения, подтверждающие нейродегенеративный характер изменений на фоне генетического заболевания.

В 2015 г. определяется увеличение размеров опухолевого узла в просвете правого бокового желудочка, нарастание расширения лобного рога правого бокового желудочка, в остальном без существенной динамики.

Данное наблюдение мы привели с целью продемонстрировать схожую МР-картину патологических изменений в белом мозговом веществе, которая может быть обусловлена как генетически

детерминированным процессом (факоматозом), так и инфекционным генезом (ВИЧ-инфекцией).

Заключение

На основании данных литературы и собственных клинических наблюдений мы убеждаемся в полиморфизме неврологических расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов. Они могут быть связаны с непосредственным действием ВИЧ на центральную и периферическую нервную систему, а также могут быть вторичны по отношению к ВИЧ. Только проведение комплексного обследования с использованием методов нейровизуализации, патоморфологического, генетического тестирования позволяет верифицировать диагноз и предложить оптимальные варианты коррекции неврологических расстройств.

Литература

1. Bougea A, Spantideas N, Galanis P, Gkekas G, Thomaides T. Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review. Ther Adv Infect Dis. 2019 Apr 4;6: 2019 .
2. Ciacci J. D., Tellez C., VonRoenn J., Levy R. M. Lymphoma of the central nervous system in AIDS. Seminars in neurology, 1999, no. 19(2), pp. 213 – 221.
3. Pellegrino D, de Lima PP, de Oliveira ACP, Vidal JE. Hemorrhagic brain lesions in a newly diagnosed HIV-1 infected patient. Int J STD AIDS. 2019 Jun 3:956462419845965. doi: 10.1177/0956462419845965. [Epub ahead of print]
4. Ribera Pascuet E, López Aldeguer J, Pérez Elías MJ, Podzamczek Palter D. Cerebral toxoplasmosis Enferm Infect Microbiol Clin. 1998;16 Suppl 1:45-51.
5. Skiest D. J. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clinical Infectious Diseases, 2002, Jan., no. 34(1), pp. 103 – 115.
6. So Y. T., Beckstead J. H., Davis R. L. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. Annals of Neurology, 1986, Nov., no. 20(5), pp. 566 – 572.

Авторский коллектив:

Фомина Мария Юрьевна — профессор кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-921-961-0-157, e-mail: myfomina@mail.ru

Титова Мария Алексеевна — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-921-642-28-39, e-mail: crista_07@mail.ru

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

К.В. Жданов, М.В. Яременко, К.В. Козлов, С.С. Жабров, В.С. Сукачев, Д.Ю. Лобзин,
Д.М. Шахманов, Д.В. Лавренчук, С.С. Карякин, А.В. Саулевич, И.В. Потехин, К.П. Плотников
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with CHC and obesity

K.V. Zhdanov, M.V. Yaremenko, K.V. Kozlov, S.S. Zhabrov, V.S. Sukachev, D.Yu. Lobzin, D.M. Shakhmanov,
D.V. Laurenchuk, S.S. Karyakin, A.V. Saulevich, I.V. Potehin, K.P. Plotnikov
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования — оценить возможности неинвазивной диагностики фиброза печени (индексы FIB-4 и APRI) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и абдоминальным ожирением.

Материалы и методы. Было обследовано 52 пациента с ХГС (все мужчины). Генотип 1 определялся у 24 пациентов, генотип 3 — у 19 пациентов и генотип 2 — у 9 пациентов. По выраженности фиброза печени пациенты с ХГС распределились: без фиброза (F0) — 12, со слабым фиброзом (F1) — 17, с умеренным фиброзом (F2) — 10, с тяжелым фиброзом (F3) — 8, цирроз печени (F4) был выявлен у 5 человек. По данным биопсии печени стеатоз обнаружен у 18 пациентов с ХГС. Абдоминальное ожирение было установлено у 34 пациентов с ХГС. Неинвазивная диагностика фиброза печени оценивалась при помощи рутинных индексов FIB-4 и APRI. Интервал значений FIB-4 и APRI, не относящихся к критериям оценки стадии фиброза F3 и F4, был условно обозначен как «серая зона». Наличие инсулинорезистентности оценивалось при HOMA-IR > 2.

Результаты. Ключевые значения индекса FIB-4 у пациентов с ХГС и абдоминальным ожирением встречались достоверно чаще, чем при расчете индекса APRI. Инсулинорезистентность у пациентов с ХГС и абдоминальным ожирением встречалась статистически значимо чаще, чем у пациентов ХГС без абдоминального ожирения. На стадиях F3–F4 у пациентов ХГС с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью значения APRI регистрировались чаще в «серой зоне», чем значения FIB-4.

Заключение. Индексы FIB-4, APRI, HOMA-IR могут быть использованы у пациентов ХГС и абдоминальным ожирением в ходе диспансерно-динамического наблюдения за больными ХГС. FIB-4 был достоверно более информативен для определения стадии фиброза, чем APRI у пациентов с ХГС, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (HOMA-IR > 2).

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность.

Abstract

The aim of the study was to assess the possibilities of non-invasive diagnosis of liver fibrosis (FIB-4 and APRI indices) in patients with CHC and abdominal obesity.

Materials and methods. 52 men with CHC were examined. Genotype 1 was determined in 24 patients, genotype 3 in 19 patients and genotype 2 in 9 patients. According to the severity of fibrosis, patients with CHC were divided: without fibrosis (F0) - 12 patients, with weak fibrosis (F1) - 17 patients, with moderate fibrosis (F2) - 10 patients, with severe fibrosis (F3) - 8 patients, cirrhosis of the liver (F4) was detected in 5 patients. According to a liver biopsy, steatosis was found in 18 patients with CHC. Abdominal obesity was found in 34 patients with CHC. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis was assessed using routine FIB-4 and APRI indices. The interval of values of FIB-4 and APRI, not related to the criteria for assessing the stage of fibrosis F3 and F4, we have conventionally designated as the «gray zone». The presence of insulin resistance was evaluated at HOMA-IR > 2.

Results. Key values of the FIB-4 index in patients with CHC and abdominal obesity were found significantly more often than when calculating the APRI index. Insulin resistance in patients with CHC and abdominal obesity was statistically significantly more frequent than in patients with CHC and without abdominal obesity. At stages F3-F4 in patients with CHC, abdominal obesity and insulin resistance, APRI values were recorded more often in the «gray zone» than FIB-4 values.

Conclusion. The FIB-4, APRI, HOMA-IR indices can be used in patients with CHC and abdominal obesity during the follow-up and dynamic monitoring of patients with CHC to highlight risk groups. FIB-4 was significantly more informative for determining the stage of fibrosis than APRI in patients with CHC and abdominal obesity with insulin resistance (HOMA-IR > 2).

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, abdominal obesity, insulin resistance.

Введение

Высокая распространенность и заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), как в мире, так и в нашей стране, прежде всего среди трудоспособного населения, обуславливает значительные материальные затраты и экономические потери при борьбе с ним [1, 2, 8, 17, 19].

Длительное бессимптомное течение ХГС и манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), статистически достоверная ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы является серьезной проблемой здравоохранения [3, 7, 9, 11, 16].

Прогрессирование фибротических изменений в ткани печени — ключевой фактор развития цирроза. Изучение эволюции фиброза печени имеет важное значение для оценки эффективности патогенетического лечения и является дополнительным критерием успешности противовирусной терапии пациентов с ХГС. На развитие и прогрессирование фиброза печени у пациентов с ХГС в большинстве случаев до и после противовирусной терапии влияют: ожирение, инсулинонезависимый сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дисбиоз кишечника [4, 6, 7, 9, 10, 12, 15]. С учетом того, что к 2030 г. в мире будет более 2 млрд человек с избыточной массой тела и более 1 млрд — с ожирением, проблема развития жировой болезни печени, прогрессирования фиброза печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярного рака приобретает важное значение и для пациентов с ХГС [14]. При ожирении большой объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) является независимым прогностическим фактором, прежде всего для развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в 20–46% случаях не имеет клинических проявлений [21]. Абдоминальное и следующее за ним ожирение — это одно из самых распространенных проявлений нарушения пищевого статуса (состояния питания), нередко встречается у пациентов с ХГС. Наличие ожирения, НАЖБП у пациентов с ХГС необходимо учитывать при проведении рутинной ультразвуковой эластометрии, потому что последняя может давать искаженные результаты, как правило, усиливая степень фиброза печени [22]. Таким образом, становится актуальным изучение необходимости широкого применения для ранней диагностики стадии заболевания простых, доступных в клинической практике неинвазивных методов диагностики фиброза (FIB-4, APRI) при ожирении у пациентов с ХГС.

Цель исследования — оценить возможности неинвазивной диагностики фиброза печени (индексов FIB-4 и APRI) у пациентов ХГС с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

Нами были обследованы 52 пациента с ХГС (все мужчины). Средний возраст составил $39,4 \pm 1,05$ лет. Распределение по генотипу ВГС было следующим: генотип 1 — 24 пациента (46%), генотип 2 — 9 пациентов (17%), генотип 3 — 19 (37%). Активность АЛТ составила $117,2 \pm 20,78$ МЕ/л, АСТ — $64,6 \pm 9,33$ МЕ/л, ГГТП — $84,9 \pm 10,07$ МЕ/л. Концентрация триглицеридов (ТГ) в крови определялась в пределах $1,24 \pm 0,11$ ммоль/л, холестерина — $4,44 \pm 0,16$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — $3,05 \pm 0,15$ ммоль/л, альбумина — $43,67 \pm 0,68$ г/л, глюкозы — $4,87 \pm 0,09$ ммоль/л, содержание тромбоцитов — $214 \pm 7,87 \times 10^9$ /л.

Фиброз печени у 28 больных ХГС оценили по результатам биопсии печени. При этом у 9 пациентов была выполнена одновременно биопсия и ультразвуковая эластометрия печени. Из них у 5 пациентов (56%) отмечалось совпадение результатов. У оставшихся 24 пациентов с ХГС фиброз печени определили с помощью ультразвуковой эластометрии. В соответствии с выраженностью фиброза пациенты с ХГС распределились следующим образом: без фиброза (F0) — 12 пациентов (23%), со слабым фиброзом (F1) — 17 пациентов (33%), с умеренным фиброзом (F2) — 10 пациентов (19%), с тяжелым фиброзом (F3) — 8 пациентов (15%), цирроз печени (F4) был выявлен у 5 пациентов (10%). По данным биопсии печени ($n = 28$), стеатоз определялся у 18 пациентов с ХГС: без фиброза (F0) у 4 из 5 пациентов (80%), со слабым фиброзом (F1) — у 4 из 9 пациентов (44%), с умеренным фиброзом (F2) — у 4 из 7 пациентов (57%), с тяжелым фиброзом (F3) — у 6 из 7 пациентов (86%).

Рост пациентов варьировал от 168 до 189 см, в среднем составлял $178,38 \pm 0,73$ см. Масса тела — $84,79 \pm 1,72$ кг и варьировала от 57 до 117 кг.

ИМТ (индекс массы тела) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Показатели нормальной массы тела (ИМТ — 18,5 до 24,9 кг/м²) отмечены у 17 пациентов (33%), избыточной массы тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м²) — у 26 пациентов (50%), ожирение различных степеней (ИМТ более 30 кг/м²) диагностировано у 9 пациентов (17%). По измерению окружности талии (ОТ) оценивалось наличие абдоминального ожирения (АО, окружность талии у мужчин более 94 см) [23]. АО было установлено у 34 пациентов с ХГС (65%).

Для неинвазивной диагностики фиброза печени использовали рутинные индексы: FIB-4 (индекс фиброза печени) и APRI (aspartate-aminotransferase-to-platelet ratio index, индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов).

FIB-4 рассчитывали по формуле:

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ} / \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}$$

Значения FIB-4 >2,67 свидетельствовало в пользу фиброза F3 и F4.

При FIB-4 <1,3 вероятность фиброза F3 и F4 минимальна [13, 20].

Значения FIB-4 в пределах интервала 1,3–2,67, не относящиеся к критериям оценки стадии фиброза F3 и F4, мы условно обозначили как «серую зону».

APRI рассчитывали по формуле:

$$\text{APRI} = \text{АСТ} / (\text{верхний предел АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)}$$

Значения APRI >1,5 достоверно отражают наличие у пациентов фиброза F3 и F4. При APRI <0,3 вероятность фиброза F3 и F4 минимальна [13, 20].

Значения APRI в пределах 0,3–1,5, не относящиеся к критериям оценки стадии фиброза F3 и F4, мы условно обозначили как «серую зону».

НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance, гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = I_0 \times G_0 / 22,5, \text{ где}$$

I_0 — уровень инсулина натощак, мкМЕ/мл,

G_0 — уровень глюкозы натощак, ммоль/л.

Наличие инсулинорезистентности оценивалось при НОМА-IR >2 [18].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладной программы Statistica 10. Применялись методы непараметрической статистики: сравнение частот в таблице сопряженности 2×2 в двух не связанных выборках с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и сравнение относительных частот внутри одной группы «Вероятностный калькулятор».

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования изучалась частота встречаемости абдоминального ожирения у пациентов ХГС в зависимости от массы тела (ИМТ) и выраженности фиброза.

По результатам проведенного исследования у 65% пациентов ХГС встречалось абдоминальное ожирение (АО). АО регистрировалось достоверно чаще у пациентов с ХГС с избыточной массой тела (85%) и ожирением (100%), чем у пациентов с ИМТ < 25 кг/м² (17%), $p < 0,01$. На всех стадиях фиброза F1–F4 у пациентов ХГС с избыточной массой тела (61%) и ожирением (89%) АО встречалось достоверно чаще, чем у пациентов без фиброза (23% и 11% соответственно), $p < 0,01$. Более того, АО встречалось у всех 11 пациентов с ХГС и избыточной массой тела и ожирением на поздних стадиях заболевания (F3–F4) (табл.1).

Далее с учетом значимости и распространения среди обследуемых пациентов АО именно у этой категории пациентов были проанализированы результаты неинвазивных методов оценки фиброза (FIB-4, APRI). Следует отметить, что до-

Таблица 1

Частота встречаемости абдоминального ожирения у пациентов с ХГС в зависимости от ИМТ и фиброза (n=52)

Признак	ИМТ (<24,9 кг/м ²) n = 17 (33%)			ИМТ (25–29,9 кг/м ²) n = 26 (50%)			ИМТ (более 30 кг/м ²) n = 9 (17%)		
	F0	F1–F2	F3–F4	F0	F1–F2	F3–F4	F0	F1–F2	F3–F4
Абдоминальное ожирение «+», абс. (%) n = 34 (65%) ¹	0	2 (12%)	1 (6%)	6 (23%)	8 (30,5%)	8 (30,5%)	1 (11%)	5 (56%)	3 (33%)
				6 (23%) ³	SAO«+», n = 16 (61%) ³		1 (11%) ³	SAO«+» n = 8 (89%) ³	
		SAO«+» n = 3 (17%)			SAO«+» n = 22 (85%) ²			SAO«+» n = 9 (100%) ²	
Абдоминальное ожирение «-», абс. (%) n = 18 (35%) ¹	3 (17%)	10 (59%)	1 (6%)	2 (8%)	2 (8%)	0	0	0	0

АО — абдоминальное ожирение;

¹ — $p < 0,001$ (частота встречаемости АО у пациентов с ХГС);

² — $p < 0,001$ (при сравнении частоты встречаемости АО пациентов с ХГС с ИМТ < 24,9 кг/м² и ≥ 25 кг/м²);

³ — $p < 0,01$ (при сравнении частоты встречаемости АО у пациентов с ХГС на стадиях F0 и F1–F4 в зависимости от ИМТ).

стоверно чаще определялись ключевые значения FIB-4 (71%), чем APRI (27%), $p=0,001$. Индексы FIB-4 менее 1,3 и более 2,67 у пациентов с ХГС и АО встречались достоверно чаще, чем значения $APRI < 0,3$ и $> 1,5$, 43% и 16% соответственно, $p=0,003$. В то же время было установлено, что на стадиях фиброза печени F0–F2 индекс FIB-4 $< 1,3$ достоверно не различался у пациентов с ХГС, как с АО (50%), так и при его отсутствии (41%), $\chi^2 = 0,05$; $p=0,82$. На поздних стадиях заболевания (F3–F4) индекс FIB-4 $> 2,6$ у пациентов с ХГС и АО определялся статистически значимо чаще (17%), чем FIB-4 $< 1,3$ (9%), $\chi^2 = 6,39$; $p=0,01$. $APRI < 0,3$ у пациентов с ХГС на стадиях F0–F2 регистрировался достоверно чаще (79%), чем значения $> 1,5$ (7%), $\chi^2 = 3,98$; $p=0,04$. Однако на этих же стадиях (F0–F2) FIB-4 $< 1,3$ регистрировался у 55%, а $APRI < 0,3$ – только у 22% пациентов. На поздних стадиях фиброза печени у пациентов с

ХГС (F3–F4) частота регистрации индекса $APRI > 1,5$ составила 4% ($n=2$) (табл. 2).

Поскольку у 44% пациентов с ХГС абдоминальное ожирение сочеталось с инсулинорезистентностью ($HOMA-IR > 2$), была изучена частота встречаемости ключевых значений неинвазивных маркеров фиброза (FIB-4, APRI) в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности одного из ведущих критериев метаболических изменений в ткани печени НАЖБП. Анализ результатов показал, что ключевые значения FIB-4 $< 1,3$ у пациентов ХГС с АО и $HOMA-IR > 2$ на стадиях фиброза F1–F2 встречались достоверно чаще (18,9%), чем при отсутствии инсулинорезистентности, $p < 0,05$. В то же время значения $APRI$ у пациентов с ХГС с АО и $HOMA-IR > 2$ преимущественно регистрировались в «серой зоне», при этом на стадиях фиброза F1-F2 они также встречались достоверно чаще (31,6%) по сравнению с пациентами без инсулинорезистентности, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики фиброза у пациентов с ХГС и абдоминальным ожирением в зависимости от выраженности фиброза (n=52)

Выраженность фиброза	FIB-4 n, абс. (%)						APRI n, абс. (%)					
	37 (71%)*				15 # (29%)		14 (27%)*				38 # (73%)	
	< 1,3		> 2,67		1,3–2,67		< 0,3		> 1,5		0,3–1,5	
	АО		АО		АО		АО		АО		АО	
	«+»	«–»	«+»	«–»	«+»	«–»	«+»	«–»	«+»	«–»	«+»	«–»
0–1	13 (25%)	12 (23%)	1 (2%)	0	4 (8%)	1 (2%)	4 (8%)	4 (8%)	1 (2%)	0	13 (25%)	9 (17%)
2	3 (5%)	1 (2%)	0	0	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0	3 (5%)	2 (4%)
F0–F2	29 (55%) *****		1 (2%)		6 (12%)	3 (6%)	11 (22%) *****		1 (2%) ****		16 (30%)	11 (21%)
3	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0	4 (8%)	0	0	0	2 (4%)	0	5 (9,5%)	1 (2%)
4	0	0	3 (5%)	0	2 (4%)	0	0	0	0	0	5 (9,5%)	0
F3–F4	2*** (4%)	1 (2%)	4*** (7%)	0	6 (12%)	0	0	0	2 (4%)	0	10 (20%)	1 (2%)
F0–F4	S АО «+», n=23 (43%)**				—	—	S АО «+», n=8 (16%)**				—	—

– «серая зона» для FIB-4 и APRI;

* – $p=0,001$ (при сравнении FIB-4 и APRI);

** – $p=0,003$ (при сравнении FIB-4 и APRI у пациентов с ХГС и АО «+»);

*** – $p=0,01$ (при сравнении FIB-4 $> 2,67$ и FIB-4 $< 1,3$ у пациентов с ХГС и АО «+» на стадии F3–F4);

**** – $p=0,046$ (при сравнении $APRI < 0,3$ и $APRI > 1,5$ на стадии F0–F2);

***** – $p=0,001$ (при сравнении FIB-4 $< 1,3$ и $APRI < 0,3$ на стадии F0–F2).

Таблица 3

Сравнительная оценка индекса FIB-4 и APRI у пациентов с ХГС в зависимости от наличия инсулинорезистентности и выраженности фиброза (n=32)

Показатели			НОМА-IR					
			<2			>2		
			F0	F1 – 2	F3 – F4	F0	F1 – 2	F3 – F4
FIB-4 n, абс. (%)	< 1,3	АО « + »	5 (15,8%)	1* (3,1%)	0	1 (3,1%)	5* (15,8%)	1 (3,1%)
		АО « – »	1 (3,1%)	6 (18,6%)	0	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0
	> 2,67	АО « + »	0	0	1 (3,1%)	0	0	2 (6,3%)
		АО « – »	0	0	0	0	0	0
	# 1,3 – 2,67	АО « + »	0	0	1 (3,1%)	0	3 (9,4%)	2 (6,3%)
		АО « – »	0	0	0	0	1 (3,1%)	0
	< 0,3	АО « + »	0	1 (3,1%)	0	0	3 (9,4%)	0
		АО « – »	1 (3,1%)	3 (9,4%)	0	1 (3,1%)	0	0
	> 1,5	АО « + »	0	0	1 (3,1%)	0	0	0
		АО « – »	0	0	0	0	0	0
APRI n, абс. (%)	# 0,3 – 1,5	АО « + »	4 (12,2%)	1** (3,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	5** (15,8%)	5 (15,8%)
		АО « – »	0	3 (9,4%)	0	0	2 (6,3%)	0

АО – абдоминальное ожирение;

– «серая зона»;

* – $p < 0,05$ (при сравнении частоты встречаемости FIB-4 < 1,3 у пациентов с ХГС с АО и НОМА-IR > 2 на стадиях фиброза F1 – F2);** – $p < 0,05$ (при сравнении частоты встречаемости значений APRI в «серой зоне» у пациентов ХГС с АО и НОМА-IR > 2 на стадиях фиброза F1 – F2).

Необходимо отметить, что значения APRI чаще встречались в так называемой «серой зоне» (73%), чем FIB-4 на всех стадиях ХГС. FIB-4 достоверно исключал F3 и F4 у 30% пациентов с ХГС с АО «+». Кроме того, установлено, что инсулинорезистентность (НОМА-IR > 2) встречалась не только у 44% пациентов с ХГС с АО и ИМТ > 25 кг/м², она так же наблюдалась в 3 случаях (9%) у пациентов с ХГС и без АО. Среди таких пациентов у 2 обследуемых регистрировались ключевые значения встречаемости FIB-4 < 1,3 на ранних стадиях формирования фиброза (см. табл. 3). Следовательно, можно предположить, что FIB-4 имеет более высокую прогностическую ценность у пациентов с НАЖБП.

В соответствии с клиническими рекомендациями EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, висцеральное (абдоминальное) ожирение положительно коррелирует с НАЖБП и способствует прогрессированию

фиброза [9]. На амбулаторном этапе у этих пациентов необходимо своевременно определять простые лабораторные критерии, отражающие фибротические изменения в печени, а также мониторировать их эволюцию в динамике. В значительной мере это касается и пациентов с ХГС. Так, по результатам исследования было установлено, что абдоминальное ожирение у пациентов с ХГС встречалось у всех обследованных с ИМТ > 30 кг/м², в 85% случаев – с избыточной массой тела и редко – с нормальной массой тела (12%).

Для определения стадии фиброза у пациентов с ХГС в амбулаторной практике ультразвуковая эластометрия с CAP-функцией не всегда может быть доступна. Более того, в ряде случаев у больных с ожирением, НАЖБП при проведении стандартной ультразвуковой эластометрии определяется искажение (как правило, усиление) результата, отражающего стадию фиброза [17]. В этой связи применение других неинвазивных и про-

стных методов оценки стадии фиброза, таких как определение индексов FIB-4 и APRI, несомненно, имеет практическое значение для практикующего врача и в то же время требует адекватной трактовки результатов, особенно у пациентов с ХГС в сочетании с ожирением.

В ходе проведенного исследования было установлено, что значения FIB-4 > 2,67 и APRI > 1,5 только у 31% и 15% пациентов с ХГС и АО соответственно отражали поздние стадии заболевания (F3–F4). В то же время у данных пациентов на стадиях F3–F4 77% значений APRI и 46% — FIB-4 регистрировались в так называемой «серой зоне». Поэтому такая условно неопределенная категория пациентов с ХГС и АО при невозможности проведения пункционной биопсии печени и ультразвуковой эластометрии, видимо, требует повторной динамической оценки значений FIB-4 и APRI с целью определения ориентировочной стадии заболевания.

Следует отметить, что инсулинорезистентность (НОМА-IR > 2) выявлялась не только у пациентов с ХГС с АО и ИМТ > 25 кг/м² (44%), но и без АО (9%). Однако у пациентов с ХГС с АО и инсулинорезистентностью (НОМА-IR > 2) на стадиях фиброза F1–F2 достоверно чаще регистрировались диагностические значения FIB-4, чем у пациентов без инсулинорезистентности. Поэтому можно предположить, что FIB-4 имеет более высокую прогностическую ценность у пациентов с НАЖБП. В то же время значения APRI у пациентов с ХГС с АО и инсулинорезистентностью на всех стадиях фиброза достоверно чаще регистрировались в так называемой «серой зоне» (73%).

Сравнительная неоднозначность полученных результатов свидетельствует, что определение индексов фиброза печени FIB-4 и APRI не является абсолютным критерием диагностики поздних стадий ХГС, но, с учетом простоты расчета и в целом удобства применения в амбулаторной практике, данные маркеры могут быть использованы для комплексной клиничко-лабораторной оценки нарушений функционального состояния и стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, состоящих на диспансерном учете, как с висцеральным (абдоминальным) ожирением, так и при его отсутствии. Нарастание значений индексов FIB-4 и APRI в динамике у наблюдаемых пациентов с ХГС и метаболическими факторами риска (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность) позволит выделить категорию пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании для своевременного определения темпов прогрессирования заболевания.

Заключение

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты свидетельствовали, что рутинные и достаточно простые лабораторные индексы (FIB-4,

APRI) могут быть использованы у пациентов с ХГС и АО. Следует отметить, что FIB-4 был достоверно более информативен для определения стадии фиброза, чем APRI у пациентов с ХГС с АО и инсулинорезистентностью (НОМА-IR > 2).

В целом, доступная в клинической практике оценка сочетания неинвазивных индексов FIB-4, НОМА-IR с учетом ИМТ, ОТ может помочь практикующему врачу при диспансерно-динамическом наблюдении выделить группы риска среди пациентов с ХГС с ожирением и инсулинорезистентностью в зависимости от выраженности фиброза, а значит, своевременно провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Гусев, Д.А. Эффективность затрат на налпревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты при рецидиве заболевания / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 122–125.
2. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6–13.
3. Жданов, К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнимых клинических исследований / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 59–68.
4. Жданов, К.В. Эффективность и безопасность противовирусной терапии военнослужащих, больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336, № 4. — С. 44–49.
5. Жданов, К.В. Клинико-патогенетические аспекты сочетанных гепатитов В и С / К.В. Жданов [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2003. — № 5. — С. 19–22.
6. Жданов, К.В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом вирусном гепатите С / К.В. Жданов [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 78–82.
7. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
8. Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб., 2000. — 44 с.
9. Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 36–42.
10. Жданов, К.В. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 98–101.
11. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Козлов. — СПб., 2015. — 32 с.
12. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // J. Hepatol. Русское издание. — 2016. — Т. 2, № 5. — С. 52–70.
13. Маев, И.В. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени

/ И.В. Маев [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. — 2015. — Vol. 17, № 8. — С. 20–27.

14. Ратziu, В. Когда путь от ожирения к циррозу начинается рано / В. Ратziu, Д. Марчезини // J. Hepatol. Русское издание. — 2016. — Т. 2, № 6. — С. 6–9.

15. Сукачев, В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. канд. мед. наук / В.С. Сукачев. — СПб., 2012. — 13 с.

16. Сухорук, А.А. Цирроз печени как исход хронического гепатита С / А.А. Сухорук, Е.В. Эсауленко, О.А. Герасимова // Журнал инфектологии. — 2014. — № 1. — С. 67–71.

17. Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. / Г.Ф. Трифонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 267–274.

18. Харрисон, С.А. Резистентность к инсулину у больных хроническим гепатитом С: ее этиология и влияние на тактику лечения / С.А. Харрисон // J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 5. — С. 310–332.

19. Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе / Е.В. Эсауленко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 74–81. — <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81>

20. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E., et al. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. Dis Markers 2011; 31(3):129–38.

21. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2013;178:38–45.

22. Sigrist R.M.S., Liao J., Kaffas A. El., et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. Theranostics 2017; 7(5):1303–29.

23. Toouli J., Fried M., Khan A G., et al. WGO Global Guideline Obesity [Internet]. 2009. — Available from: <http://www.Worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>

References

1. Gusev D.A. Effektivnost' zatrat na nalaprevir pri terapii хронического гепатита S (1 genotip) u pacientov, ne poluchavshih ranee protivovirusnye preparaty pri recidive zabol'evaniya/ D.A Gusev, A.V. Rudakova, A.N. Uskov, i dr.// ZHurnal infektologii — 2016. — Т. 8, №3. — С. 122–125.

2. ZHDanov K. V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem/ K. V.ZHDanov, K. V. Kozlov, V.S. Sukachev i dr. // ZHurnal infektologii — 2018. — Т. 10, №4. — С. 6–13.

3. ZHDanov K. V. Effektivnost' i bezopasnost' kombinacii ribavirina i pegilirovannogo interferona al'fa-2a u pacientov s хроническим гепатитом s: rezul'taty dvuh mul'ticentrovnyh, prospektivnyh, otkrytyh, nesravnitel'nyh klinicheskikh issledovaniy/ K. V.ZHDanov, I.G. Bakulin, D.A. Gusev i dr. // ZHurnal infektologii — 2017. — Т. 9, №4. — С. 59–68.

4. ZHDanov K. V. Effektivnost' i bezopasnost' protivovirusnoj terapii voennoslužhashchih, bol'nyh хроническим гепатитом S / K. V.ZHDanov, D. A. Gusev, K. V. Kozlov i dr. // Voенно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336, № 4. — С. 44–49.

5. ZHDanov K. V. Kliniko-patogeneticheskie aspekty sochetannyh гепатитов B i C / K.V. ZHDanov, D. A. Gusev, V. S. CHirskij, i dr. //Epidemiologiya i infekc. bolezni. — M., 2003. — №5. — S19–22.

6. ZHDanov K. V. Kliniko-immunologicheskie, virusologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi pri хроническом вирусном гепатите S / K.V. ZHDanov, D. A. Gusev, V. S. CHirskij, i dr. //Vestn. Ros. Voен.-med. akad. — 2007. — Т.18, №2. — S.78–82

7. ZHDanov K.V. Virusnye гепатиты / K.V. ZHDanov, YU.V. Lobzin, D.A. Gusev, K.V. Kozlov. — СПб.: Foliant, 2011. — 304 s.

8. ZHDanov K.V. Latentnye formy virusnyh гепатитов V i S u lic molodogo vozrasta: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / K.V. ZHDanov. — СПб., 2000. — 44 с.

9. ZHDanov K.V. Gepatit S i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u pacientov s VICH-infekciej / K.V. ZHDanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev// VICH-infekciya i immunosupressii. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 36–42.

10. ZHDanov K.V., Gusev D.A., Zaharenko S.M., Kozlov K.V., Sigidaev A.S., Kurtukov M.V., Sukachev V.S. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta u bol'nyh хроническим гепатитом S/ K.V. ZHDanov, D.A. Gusev, Zaharenko S.M., i dr. // ZHurnal infektologii. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 98–101.

11. Kozlov K.V. Hronicheskie virusnye гепатиты: klinika, diagnostika, lechenie, nablyudenie i ekspertiza v voенно-медицинских uchrezhdeniyah. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / K.V. Kozlov. — СПб., 2015. — 32 с.

12. Klinicheskie rekomendacii EASL-EASD-EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni // J. Hepatol. Russkoe izdanie. — 2016. — Т.2, №5. — С. 52–70.

13. Maev I.V. Sovremennye i perspektivnye podhody k diagnostike nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni / I.V.Maev, E.I.Kuznecova, D.N.Andreev i dr.// CONSILIUM MEDICUM. — 2015. — VOL. 17, N 8. — С. 20–27.

14. Ratzu V. Kogda put' ot ozhireniya k cirrozu nachinaetsya rano / V. Ratzu, Marchezini D. // J. Hepatol. Russkoe izdanie. — 2016. — Т.2, №6. — С. 6–9.

15. Sukachev V.S. Ocenka morfofunkcional'nogo sostoyaniya tonkoj kishki u bol'nyh хроническим гепатитом S: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk / V.S. Sukachev. — СПб., 2012. — 13 s.

16. Suhoruk A.A. Cirroz pecheni kak iskhod хронического гепатита S / A.A. Suhoruk, E.V.Esaulevko, O.A. Gerasimova // ZHurnal infektologii. — 2014. — № 1. — С. 67–71.

17. Trifonova G.F. Ostryj i хронический гепатит S v Rossijskoj Federacii v 1994–2013 gg / G.F. Trifonova, I.A. Levakova, D.D. Bolsun i dr.// Infekciya i immunitet. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 267–274.

18. Harrison S.A. Rezistentnost' k insulinu u bol'nyh хроническим гепатитом S: ee etiologiya i vliyanie na taktiku lecheniya/ S.A. Harrison // J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Russkoe izdanie. — 2008. — Т.1, №5. — С. 310–332.

19. Esaulevko E.V., Hronichesкий virusnyj гепатит C v Severo-Zapadnom federal'nom okruge / E.V Esaulevko, A.A. Suhoruk, M.V. Ponyatishina i dr.// VICH-infekciya i immunosupressii. — 2017. — Т.9, №2. — С.74-81. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81>

20. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E., et al. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. Dis Markers 2011; 31(3):129–38.

21. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2013;178:38–45.

22. Sigrist R.M.S., Liao J., Kaffas A. El., et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. Theranostics 2017; 7(5):1303–29.

23. Toouli J., Fried M., Khan A G., et al. WGO Global Guideline Obesity [Internet]. 2009. Available from: <http://www.Worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>

Авторский коллектив:

Жганов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

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

Жабров Сергей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: 812-77@mail.ru

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

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

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26.

Лавренчук Дмитрий Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26.

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

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

Потехин Игорь Вячеславович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26.

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО СУБТИПА

Г.Н. Леонова¹, Л.М. Сомова¹, С.И. Беликов²

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

² Лимнологический институт, Иркутск, Россия

Molecular-genetic characteristics of the tick-borne encephalitis virus pathogenicity of far eastern subtype

G.N. Leonova¹, L.M. Somova¹, S.I. Belikov²

¹ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, Vladivostok, Russia

² Limnological Institute, Irkutsk, Russia

Резюме

Цель работы: используя данные полногеномного секвенирования штаммов дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита, выявить особенности молекулярно-генетической характеристики и их связь с патогенностью возбудителя.

Материалы и методы. Дана полногеномная характеристика 63 штаммов вирусного клещевого энцефалита, выделенных на территории Дальнего Востока и зарегистрированных в GeneBank. Проведено патоморфологическое исследование центральной нервной системы обезьян, зараженных высококовирулентными штаммами Sofjin и Хабаровский-17 вирусного клещевого энцефалита.

Результаты. Все штаммы отнесены к дальневосточному субтипу вирусного клещевого энцефалита и расположились в 3 кластерах, отмечена территориальная привязанность отдельных групп штаммов. В кластере Sofjin-подобных штаммов определились самостоятельные группы, изолированные на территориях только Приморского края, и отдельные группы — только на северных очаговых территориях (Хабаровский край). Кластер Senzhang-подобных штаммов представлен штаммами разных кластеров, изолированными в Китае и на всей территории Дальнего Востока. Кластер Oshima-подобных изолятов, кроме штаммов из Японии, состоит из штаммов, изолированных только на юге Дальнего Востока (в Приморском крае). Инкубационный период заболевания у экспериментальных животных был короче при заражении штаммом Sofjin (3–5 дней), чем при заражении штаммом Хабаровский-17 (7 и более дней). Выявлены штаммоспецифические различия по степени выраженности морфологических изменений в центральной нервной системе. Для приморских штаммов вирусного клещевого энцефалита характерна более высокая степень нейтроинвазивности с более быстрым развитием тяжелых проявлений нейроинфекции, по сравнению с хабаровскими штаммами.

Выводы: 1) на основе полногеномного секвенирования и филогенетического анализа 63 штаммов вирусного клещевого энцефалита выделены три основных кластера: Sofjin-, Senzhang- и Oshima-подобный; 2) в этих кла-

Abstract

The aim of the work: Using the data of genome-wide sequencing of tick-borne encephalitis virus strains of the Far Eastern population, reveal the peculiarities of the molecular-genetic characteristics and their relationship with the pathogenicity of the agent.

Materials and methods. A full-genomic characteristic of 63 TBEV strains isolated in the Far East and registered in GeneBank was given. A pathohistological study of the central nervous system of monkeys infected with the highly virulent strains Sofjin and Khabarovsk-17 TBEV was conducted.

Results. All strains are assigned to the Far Eastern subtype of TBEV and are located in three clusters, the territorial attachment of individual strains groups is noted. In the cluster of Sofjin-like strains, independent groups were identified, isolated in the territories of Primorsky Krai only, and separate groups — only in northern focal territories (Khabarovsk Krai). The cluster Senzhang-like strains are represented by strains of different clusters, isolated in China and throughout the Far East. The Oshima-like cluster of strains, except for strains from Japan, consists of strains isolated only in the south of the Far East (in Primorsky Krai). The incubation period of the disease in experimental animals was shorter when infected with the Sofjin strain (3–5 days) than when infected with the Khabarovsk-17 strain (7 days or more). The strain-specific differences in the severity of morphological changes in the central nervous system were revealed. For primorsky TBEV strains, a higher degree of neuroinvasiveness was characterized with a more rapid development of severe manifestations of neuroinfection, compared to khabarovsky strains.

Findings: 1) based on full-genome sequencing and phylogenetic analysis of 63 TBEV strains, three main clusters were distinguished: Sofjin-, Senzhang- and Oshima-like; 2) in these clusters, territorial attachment of TBEV strains groups with a certain molecular genetic characteristic was established; 3) in primorsky TBEV strains, genetically determined advantages in the degree of neuroinvasiveness have been revealed, which provide them with the ability to more quickly overcome the blood-brain barrier compared to khabarovsky strains.

стерах установлена территориальная привязанность групп штаммов вирусного клещевого энцефалита, имеющих определенную молекулярно-генетическую характеристику; 3) у приморских штаммов вирусного клещевого энцефалита выявлены генетически детерминированные преимущества в степени нейроинвазивности, обеспечивающие им способность более быстрого преодоления гематоэнцефалического барьера по сравнению с хабаровскими штаммами.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, молекулярно-генетическая характеристика штаммов, кластеры, патогенность.

Введение

До настоящего времени в разных регионах Евразийского континента проблема клещевого энцефалита (КЭ) не теряет своей актуальности. Еще в 1937 г. первооткрыватель вируса КЭ Л.А. Зильбер [1] понимал, что главным доказательством верификации случаев неизвестного заболевания является выделение возбудителя. За весь более чем 80-летний период изучения в разных вирусологических лабораториях созданы большие коллекции штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), проведены всесторонние исследования этого возбудителя. На основании изучения особенностей антигенной характеристики ВКЭ был определен как основной представитель серологической группы вирусов комплекса КЭ [2–4].

Многочисленная коллекция штаммов ВКЭ, изолированных в разных регионах Евразийского континента, требовала объективной оценки их характеристики, которую можно получить только на основании полногеномного секвенирования [5]. Определение нуклеотидной последовательности является незаменимой основой как для изучения известных в настоящее время видов вирусов, так и для идентификации и характеристики новых вирусов. Согласно таксономии вирусов Международного комитета [6], вирус КЭ относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. В 1990 г. впервые был прочитан полный геном ВКЭ [7], для чего был избран штамм Sofjin, изолированный в 1937 г. из мозга умершей пациентки, заражение которой произошло на территории Приморского края (Дальний Восток России). Штамм Sofjin, признанный как прототипный для всех штаммов ВКЭ, по мере накопления данных по их молекулярно-генетической характеристике на разных территориях Евразийского континента стал эталонным для группы штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа.

Цель исследования – используя данные полногеномного секвенирования штаммов дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита, выявить особенности молекулярно-генетической характеристики и их связь с патогенностью возбудителя.

Key words: tick-borne encephalitis virus (TBEV), molecular genetic characteristics of strains, clusters, pathogenicity.

Материалы и методы

В настоящий анализ включены 63 изолята с полногеномной характеристикой, зарегистрированные в GeneBank. Все штаммы ВКЭ выделены на территории природных очагов Дальнего Востока. Из них о результатах полногеномного секвенирования 48 штаммов, изолированных от людей с разными формами КЭ в Приморском крае, было сообщено нами ранее [8–10]. Остальные штаммы из Хабаровского края включены в настоящий анализ, с использованием данных GeneBank.

Филогенетическое дерево Neighbor-Joining, Model JTT, основанное на анализе транслированных последовательностей полипротеина ВКЭ, построено по N. Saitou [11]. В качестве аутгруппы выбрана последовательность штамма Aina сибирского субтипа ВКЭ (acc # JN003206).

На информативной модели обезьян, близкой к человеку, показаны особенности патологии, вызванной двумя высококовирулентными штаммами, изолированными от людей с летальными исходами в Приморском (штамм Sofjin) и Хабаровском (штамм Хабаровский-17) краях. Гистологическими методами изучали фронтальные срезы головного мозга, поперечные срезы продолговатого и спинного мозга. Исследовали кору головного мозга, подкорковые узлы, зрительный бугор, ствол, мозжечок, шейный и поясничный отделы спинного мозга. Материал фиксировали в 10% формалине, жидкости Карнуа, обезвоживали в этиловом спирте возрастающей концентрации (70, 80, 96, 100%), затем заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5 мк депарафинировали и окрашивали гематоксилином-эозином, крезил-фиолетом по Нисслю.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных на Дальнем Востоке

На основе полногеномного секвенирования проведен анализ молекулярно-генетических особенностей штаммов ВКЭ, изолированных в дальневосточном регионе. С помощью филогенетического анализа 63 штаммов ВКЭ установлена вариабельность вирусной популяции и выделены 3 основных кластера. В них вошли изоляты, близкие к штамму Sofjin, выделенному из мозга умершей пациентки в 1937 г. в Приморском крае [1], к штамму Senzhang, выделенному в 1953 г. на территории Хейлунцзянской провинции Китая [12], и к штамму Oshima, впервые выделенному в 1997 г. на территории о. Хоккайдо в Японии [13]. На рисунке 1 представлена схема филогенетического дерева дальневосточных штаммов, на котором выделены жирным шрифтом кластер-образующие штаммы. Для упрощения схемы в анализ взят только один вариант штамма Sofjin-1953, остальные варианты штаммов Sofjin, имеющиеся в разных лабораториях мира и охарактеризованные нами ранее [10], мы не рассматривали. Также в нашей схеме представлены только по одному штамму из Китая (Senzhang) и из Японии (Oshima 5–10) [14] в качестве типичных представителей этих групп штаммов. В качестве аут-группы выбран штамм Aina вируса КЭ сибирского субтипа, выделенный в 1963 г. в Иркутской области.

Штаммы кластера Sofjin-подобные проявили генетическую гетерогенность, в нем сформировались две большие группы штаммов ВКЭ: группа из Приморского края, ранее подробно описанная нами [9], и отдельная группа штаммов, выделенных в Хабаровском крае. Кроме того, в этом кластере определились еще 4 ветви, состоящие или из приморских, или из хабаровских штаммов.

Во второй кластер Senzhang-подобных штаммов вошли изоляты, выделенные как в Приморском, так и в Хабаровском крае, что указывает на широкое распространение штаммов этого кластера на Дальнем Востоке, включая северную территорию Китая.

Третий кластер Oshima-подобных штаммов представлен в основном изолятами, вызвавшими инаппарантные формы КЭ на южной очаговой территории Приморского края. Штаммы из этой группы по молекулярно-генетической структуре подразделены на две подгруппы, которые существенно отличаются от остальных дальневосточных штаммов из других кластеров.

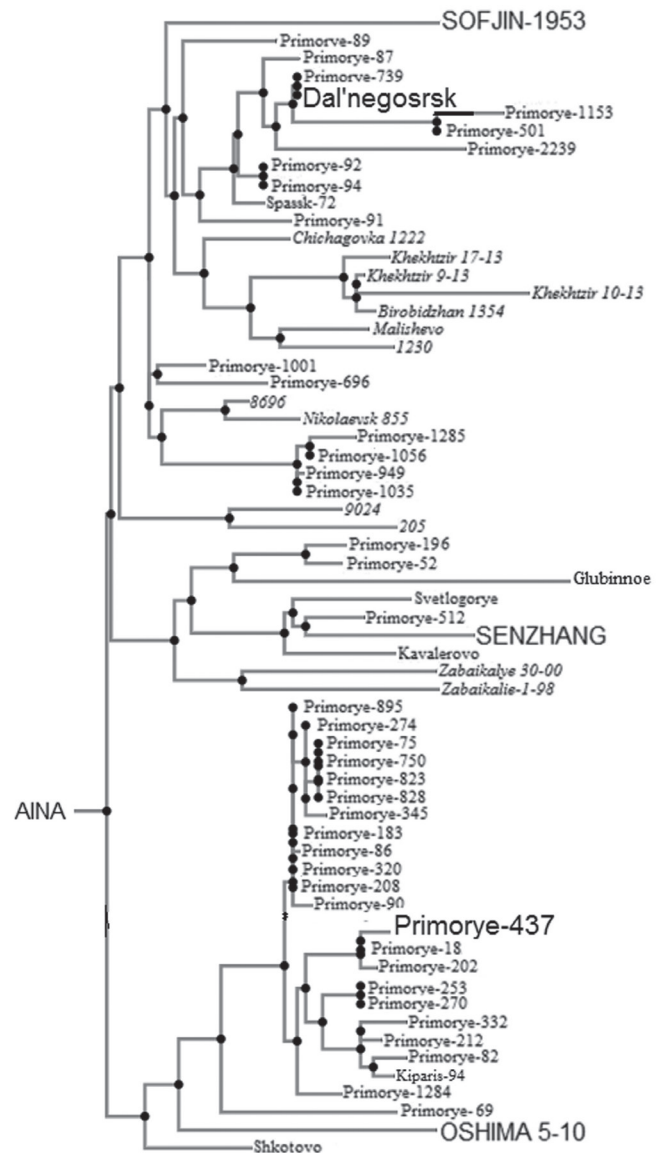


Рис. 1. Филогенетическое дерево штаммов вируса клещевого энцефалита. Дерево построено на основе полных геномов 63 штаммов вируса, выделенных на Дальнем Востоке (NJ — distance method neighbor-joining). Прототипные штаммы в каждом из трех кластеров показаны заглавными буквами. Штаммы Хабаровского края выделены курсивом

Патогенетические особенности инфекционного процесса у обезьян, зараженных высоковирулентными дальневосточными штаммами вируса клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит у человека на Дальнем Востоке характеризуется как тяжело протекающая нейроинфекция (среднемноголетний показатель летальности составляет 17%) [15]. Заболевание проявляется разнообразными клиническими синдромами, свидетельствующими о многоуровневом вовлечении в патологический процесс центральной

нервной системы (ЦНС), что многократно было подтверждено при морфологических исследованиях мозга погибших пациентов [16–18].

Патоморфология ЦНС у обезьян, зараженных высоковирулентными штаммами Sofjin и Хабаровский-17, выделенными из мозга погибших пациентов, является важным дополнением к комплексной характеристике дальневосточной популяции ВКЭ. Эти штаммы принадлежат к типичным представителям ВКЭ дальневосточного субтипа. Инкубационный период заболевания у экспериментальных животных был короче при заражении штаммом Sofjin (3–5 дней), чем при заражении штаммом Хабаровский-17 (7 и более дней).

Заболевание характеризовалось тоническими и клоническими судорогами, глазодвигательными нарушениями, вялыми парезами и параличами проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, парезом шейных мышц. Детальное микроскопическое исследование ЦНС обезьян, зараженных в мозг штаммами Sofjin (№ 315 и 316) и Хабаровский-17 (№ 820, 823 и 824), показало наличие у всех животных деструктивно-воспалительных изменений различной степени тяжести, что находилось в непосредственной связи с длительностью течения инфекции.

Начальные воспалительные изменения обнаруживались уже в инкубационном периоде заболевания. При развитии клинических симптомов КЭ с возникновением менингеальных явлений, судорог, парезов конечностей при микроскопическом исследовании обнаружены однотипные, диффузные во всех отделах ЦНС, но неодинаковые по интенсивности изменения. На ранних стадиях острого КЭ морфологические изменения отличались очаговостью, заметной ограниченностью, малой распространенностью. Увеличение длительности течения процесса сопровождалось усилением тяжести морфологических изменений, наличием обширных сливающихся очагов поражения, охватывавших различные отделы мозга. У всех исследованных обезьян патологический процесс характеризовался как диффузный менингоэнцефаломиелит.

У обезьяны № 315 на 8-й день после заражения штаммом Sofjin (3-й день клиники) при умеренной выраженности изменений в зрительных буграх, подкорковых узлах, среднем и продолговатом мозге обнаружены отдельные периваскулярные инфильтраты, сопровождающиеся пролиферативной реакцией микроглии и олигодендроглии и образованием рыхлых глиальных узелков вблизи сосудов. В спинном мозге очаговые изменения были распространены на всем его протяжении. Наблюдались дистрофические изменения мотонейронов — частичный и тотальный хроматолиз, нейронафагия, которые сопровождались наличием еди-

ничных периваскулярных муфт, васкулитов, диффузной и очаговой реакцией глии. Выраженные изменения отмечались в мозжечке с выпадением клеток Пуркинье и поражением ядер внутренней формации мозжечка.

В этот же срок у другой обезьяны (№ 316), зараженной штаммом Sofjin, выявлены более интенсивные воспалительно-дегенеративные изменения, диффузно распространенные в различных отделах головного и спинного мозга, а также в мозжечке с субтотальным выпадением клеток Пуркинье и образованием на их месте вала из гиперплазированных глиальных клеток. В продолговатом и спинном мозге в инфильтратах определялось большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, что свидетельствовало об остроте развития патологического процесса. Деструктивные изменения нейронов сочетались с выраженной диффузной и очаговой глиальной реакцией, диффузной инфильтрацией вещества мозга гематогенными элементами (рис. 2).

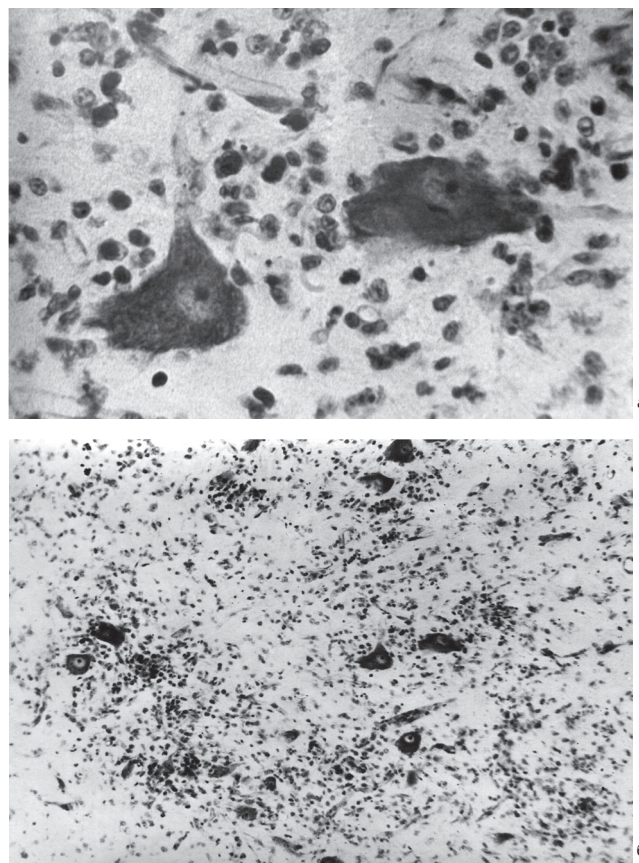


Рис. 2. Патогистологические изменения в центральной нервной системе обезьяны № 316, зараженной штаммом Sofjin (8-й день после заражения): а — поражение мотонейронов, нейронафагические узелки, диффузные воспалительные изменения в переднем роге L₄ сегмента спинного мозга. Окраска по Нисслю. Ув. × 112,5; б — тяжелое изменение мотонейронов, диффузная инфильтрация гематогенными клеткам (моноциты/макрофаги, плазмциты). Окраска по Нисслю. Ув. × 500

Инкубационный период у обезьян, зараженных штаммом Хабаровский-17, составил 7 дней. У обезьяны № 820 на 3-й день от начала клинических проявлений заболевания воспалительно-деструктивные изменения наблюдались во всех отделах головного и спинного мозга, наиболее выраженные в среднем и продолговатом мозге (рис. 3а). Наблюдалась гибель большого количества нервных клеток, преимущественно за счет лизиса, диффузная пролиферация глии, массивные периваскулярные «муфты» из мононуклеарных клеток.

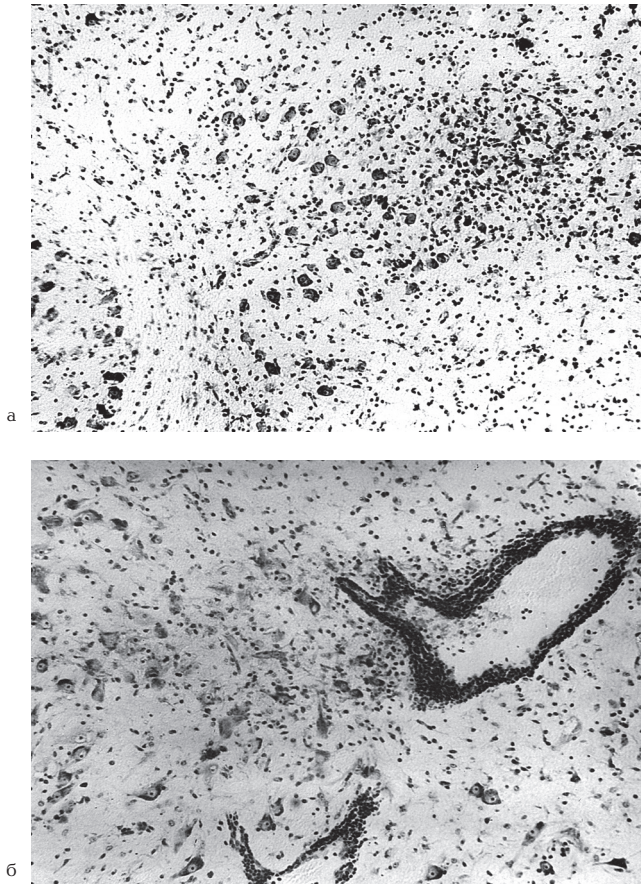


Рис. 3. Патогистологические изменения в центральной нервной системе обезьян, зараженных штаммом Хабаровский-17: а — повреждение нейронов, глиальная реакция и периваскулярная инфильтрация в черной субстанции среднего мозга (обезьяна № 820, 10-й день после заражения). Окраска по Нисслю. Ув. $\times 112,5$; б — выпадение нейронов и воспалительная инфильтрация в нижней оливе (обезьяна № 823, погибшая на 12-й день после заражения). Окраска по Нисслю. Ув. $\times 112,5$

Дальнейший анализ патологического процесса в ЦНС, вызванного штаммом Хабаровский-17, проведен при исследовании двух обезьян, погибших на 12-й день после заражения. Диффузный воспалительный процесс охватил все отделы ЦНС, начиная от коры больших полушарий и кончая спинным мозгом. Несмотря на различную тяжесть

поражения, в ЦНС обеих обезьян наблюдался сходный характер морфологических изменений, отражающих одинаковую давность патологического процесса по протяженности и глубине повреждения ткани мозга.

У обезьяны № 823, у которой развился правосторонний гемипарез и левосторонняя гемиплегия, в головном и спинном мозге обнаружены тяжелые изменения с выраженной деструктивной компонентой, четкой воспалительной реакцией, диффузным распространением процесса (рис. 3 б).

Следует отметить, что наибольшее деструктивно-воспалительное поражение касалось черного вещества Зоммеринга, которое наблюдалось у всех зараженных обезьян и имело большую тяжесть, по сравнению с другими образованиями даже в случаях с умеренным поражением ЦНС. В динамике патологического процесса, вызванного у обезьян штаммом Sofjin и штаммом Хабаровский-17 вируса КЭ, в зависимости от длительности течения прослеживалась различная давность морфологических изменений в ЦНС, судя по составу воспалительных инфильтратов и характеру поражения паренхимы мозга. Лейкоцитарная инфильтрация всегда являлась признаком острого процесса на ранних сроках и бурного темпа его развития. Наличие очагов поражения различной давности в ЦНС при КЭ у человека отмечено рядом исследователей [17, 19].

Анализ результатов исследований показал, что при выраженной гетерогенности молекулярно-генетической структуры штаммов все 63 изолята заняли позиции в группе штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа. Хотя Международный комитет по таксономии вирусов [6] не придает таксономического значения субтипам и ВКЭ считается единым видом, в то же время полученные нами данные по полногеномному секвенированию большой коллекции штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа свидетельствуют о территориальной привязанности отдельных групп штаммов, имеющих определенную молекулярно-генетическую характеристику.

В кластере Sofjin-подобных штаммов определились самостоятельные группы ВКЭ, изолированного на территориях только южных отрогов Сихотэ-Алиня (Приморский край), и отдельные группы штаммов — только на северных очаговых территориях Дальнего Востока (Хабаровский край). Кластер Senzhang-подобных штаммов представлен ВКЭ из разных кластеров, изолированных в Китае и на всей территории Дальнего Востока. Кластер Oshima-подобных изолятов, кроме штаммов из Японии, включает изоляты только юга Дальнего Востока.

Эти результаты свидетельствуют о том, что, по сравнению с другими регионами, на южных

очаговых территориях Дальнего Востока более выражено генетическое разнообразие вирусной популяции. Здесь определена группа штаммов, способных чаще вызывать легкие и инаппарантные формы КЭ. Выраженные различия биологических свойств были показаны нами ранее на примере штаммов Dal'negorsk и Primorye-437, принадлежащих к двум разным кластерам вируса КЭ дальневосточного субтипа (Sofjin-подобные и Oshima-подобные). Разная скорость накопления этих штаммов ВКЭ в культуральной жидкости зараженных клеток СПЭВ при одновременном изучении гемагглютинирующей, бляшкообразующей активности и по показателю К антигена в ИФА выявила различия их репликативной активности [19].

Как установлено нами ранее, различия биологических характеристик штаммов ВКЭ из этих кластеров зависят, в первую очередь, от выявленных замен аминокислот в полипротеине [9, 19, 20]. В полипротеине этих двух штаммов из 3414 аминокислотных остатков 3374 оказались совпадающими, из которых 34 замены аминокислот — синонимичные и лишь 6 аминокислотных замен — несинонимичные. Кроме того, в штаммах ВКЭ, не вызвавших манифестные формы инфекции, в капсидном белке определена типичная делеция одной аминокислоты [9]. Выявленные особенности таких штаммов детерминируют сниженную патогенность и относительную безопасность их для человека.

Из истории открытия ВКЭ известно, что в 1937 г. южным отрядом экспедиции был изолирован штамм Sofjin, которым Л.А. Зильбер, А.Д. Шейболдаева и А.К. Шубладзе заразили обезьян, что позволило впервые воспроизвести заболевание на этих животных [21]. Патогенетические особенности инфекционного процесса на экспериментальной модели обезьян, зараженных высоковирулентными дальневосточными штаммами ВКЭ (Sofjin и Хабаровский-17), расширили первоначальные представления о морфогенезе изменений в ЦНС при очаговых формах клещевого энцефалита у человека [22].

И если штамм Sofjin, выделенный в Приморском крае, на основе полного генома определен как эталонный для всей группы дальневосточных штаммов ВКЭ, то штамм Хабаровский-17 с ранее прочитанным небольшим фрагментом гена Е белка (201 нуклеотид, Асс. No AY363846) на рисунке 1 филогенетического дерева не значится. Но на основании сравнительного анализа этого короткого фрагмента гена Е белка штамма Хабаровский-17 и 63 исследованных штаммов ВКЭ оказалось, что он близок не к приморским, а только к хабаровским изолятам Nikolaevsk 855, Chichagovka 1222, 8696 и 205.

Локализация морфологических изменений у обезьян, зараженных штаммами ВКЭ дальневосточного субтипа, тождественна топографии поражений, впервые детально описанной И.А. Робинзон и Ю.С. Сергеевой [23] на секционном материале у погибших больных на Дальнем Востоке. Наиболее поражаемыми образованиями являлись: передние рога спинного мозга, особенно в шейном отделе, кора (клетки Пуркиньи) и собственные ядра мозжечка, черная субстанция, вестибулярные ядра, ретикулярная формация, нижние оливы, зрительные бугры, подкорковые узлы [23].

На экспериментальной модели в различные сроки после заражения ВКЭ удалось выявить определенную последовательность включения в патологический процесс структурных образований ЦНС и отметить его четкую системность, а также некоторые штаммоспецифические различия по степени выраженности морфологических изменений. Для приморских штаммов ВКЭ характерна более высокая степень нейроинвазивности с более быстрым развитием тяжелых проявлений нейроинфекции, по сравнению с хабаровскими штаммами.

Выводы

1. На основе полногеномного секвенирования и филогенетического анализа 63 штаммов ВКЭ выделены три основных кластера: Sofjin-, Senzhang- и Oshima- подобный.

2. В этих кластерах установлена территориальная привязанность групп штаммов ВКЭ, имеющих определенную молекулярно-генетическую характеристику.

3. У приморских штаммов ВКЭ выявлены генетически детерминированные преимущества в степени нейроинвазивности, обеспечивающие им способность более быстрого преодоления гематоэнцефалического барьера по сравнению с хабаровскими штаммами.

Литература

1. Зильбер, Л.А. Весенний (весенне-летний) эндемический клещевой энцефалит / Л.А. Зильбер // Арх. биол. наук. — 1939. — № 56 (2). — С. 9—37.
2. Casals J. Biology of viruses of tick-borne-encephalitis complex. 1962; Symposia CSAV, 53.
3. Clarke DH. Antigenic relationship among viruses of the tick-borne encephalitis complex as studied by antibody adsorption and agar gel precipitation techniques. In Symposium on the Biology of Viruses of the Tick-Borne Encephalitis Complex, 1962; 67-75. Edited by H. Libikova. New York: Academic Press.
4. Calisher, CH, Karabatsos, N, Dalrymple, JM, Shope, RE, Porterfield, JS, Westaway, EG & Brandt, WE. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests and polyclonal antisera. J.Gen. Virol. 1989;70,37-43. PMID: 2543738 DOI: 10.1099/0022-1317-70-1-37
5. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB and Lefkowitz EJ. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth

Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Edited by: King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ Carstens E B. San Diego: Elsevier, 2012;1003-1020.

6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Release, EC 48, Budapest, Hungary, August 2016: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.

7. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology*, 1990; 174(1):250–263. PMID: 2136778

8. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, Takashima I Comprehensive assessment of the genetics and virulence of TBEV strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*, 2013; 443:89–98. PMID: 23735441

DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.029.

9. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*. 2014;9(4):e94946. doi:10.1371/journal.pone.0094946. PMID: 24740396 <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0094946> eCollection; 2014.

10. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch Virol*. 2017; DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.

11. Saitou N, Nei M «The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees». *Molecular Biology and Evolution*. 1987;4 (4): 406–425. PMID: 3447015. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454.

12. Zhang Y, Si Bing-Yin, Liu Bo-Hua, Chang Guo-Hui, Yang Yin-Hui, Huo Qiu-Bo, Zheng Yuan-Chun, Zhu Qing-Yu Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012;167:310–331. DOI: 10.1016/j.virusres.2012.05.015.

13. Takashima I, Morita K, Chiba M et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1943–1947. PMID: 9230360

14. Chiba N, Iwasaki T, Mizutani T, Kariwa H, Kurata T, Takashima I. Pathogenicity of tick-borne encephalitis virus isolated in Hokkaido, Japan in mouse model. *Vaccine* 1999;17(7-8):779–787. PMID: 10067683

15. Леонова, Г.Н. Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке / Г.Н. Леонова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — № 3 (82), т. 14. — С. 17–22.

16. Панов, А.Г. Клещевой энцефалит / А.Г. Попов. — Л.: Медгиз, 1956.

17. Somova LM, Leonova GN, Plekhova NG, Kaminsky YuV., Phisenko AYU. The Pathomorphology of Far Eastern Tick-Borne Encephalitis. In: *Encephalitis* (ed. Sergey Tkachev); INTECH, 2012;Croatia:113-144.

18. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефаломиелит / А.Н. Шаповал. — Л.: Медицина, 1980.

19. Leonova GN, Maystrovskaya OS, Kondratov IG, Takashima I, Belikov SI. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res*. 2014;189: 34-42. PMID: 24747117 DOI:10.1016/j.virusres.2014.04.004

20. Potapova UV, Feranchuk SI, Potapov VV, Kulakova NV, Kondratov IG, Leonova GN, Belikov SI. NS2B/NS3 protease: allosteric effect of mutations associated with the pathogenicity of tick-borne encephalitis virus. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* iFirst: 2012;1–14. DOI:10.1080/07391102.2012.689697

21. Погодина, В.В. 75-летие открытия вируса клещевого энцефалита. Сравнение ранних (1937–1945) и современных штаммов / В.В. Погодина [и др.] // *Вопр. вирусол.* — 2012. — Спец. выпуск, посвященный 120-й годовщине открытия вирусов русским ученым Д.И. Ивановским. — С. 66–75.

22. Робинзон, И.А. О локализации воспалительных изменений при весенне-летнем менингоэнцефаломиелите / И.А. Робинзон, Ю.С. Сергеева // *Журн. невропат. и психиатрии им. Корсакова.* — 1940. — Т. 9, № 1–2. — С. 31–37.

23. Робинзон, И.А. Общие вопросы патогенеза и патологической анатомии вирусных поражений нервной системы / И.А. Робинзон // *Менингиты и энцефалиты у детей* / М.Б. Цукер. — М., 1975. — С. 5–72.

References

1. Zilber LA (1939) Spring (Spring-Summer) endemic tick-borne encephalitis. *Arkhib Biol Nauk.*; 56(2):9–37 (Russian)

2. Casals J. Biology of viruses of tick-borne-encephalitis complex. 1962; *Symposia CSAV*, 53.

3. Clarke DH. Antigenic relationship among viruses of the tick-borne encephalitis complex as studied by antibody adsorption and agar gel precipitin techniques. In *Symposium on the Biology of Viruses of the Tick-Borne Encephalitis Complex*, 1962; 67-75. Edited by H. Libikova. New York: Academic Press.

4. Calisher, CH, Karabatsos, N, Dalrymple, JM, Shope, RE, Porterfield, JS, Westaway, EG & Brandt, WE. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests and polyclonal antisera. *J.Gen. Virol.* 1989;70,37-43. PMID: 2543738 DOI: 10.1099/0022-1317-70-1-37

5. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB and Lefkowitz EJ. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Edited by: King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ Carstens E B. San Diego: Elsevier, 2012;1003-1020.

6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Release, EC 48, Budapest, Hungary, August 2016: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.

7. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology*, 1990; 174(1):250–263. PMID: 2136778

8. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, Takashima I Comprehensive assessment of the genetics and virulence of TBEV strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*, 2013; 443:89–98. PMID: 23735441 DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.029.

9. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*. 2014;9(4):e94946. doi:10.1371/journal.pone.0094946. PMID: 24740396 <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0094946> eCollection; 2014.

10. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch Virol*. 2017; DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.

11. Saitou N, Nei M «The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees». *Molecular Biology and Evolution*. 1987;4 (4): 406–425. PMID: 3447015. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454.

12. Zhang Y, Si Bing-Yin, Liu Bo-Hua, Chang Guo-Hui, Yang Yin-Hui, Huo Qiu-Bo, Zheng Yuan-Chun, Zhu Qing-Yu Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012;167:310–331. DOI: 10.1016/j.virusres.2012.05.015.

13. Takashima I, Morita K, Chiba M et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1943 – 1947. PMID: 9230360
14. Chiba N, Iwasaki T, Mizutani T, Kariwa H, Kurata T, Takashima I. Pathogenicity of tick-borne encephalitis virus isolated in Hokkaido, Japan in mouse model. *Vaccine* 1999;17(7-8):779 – 787. PMID: 10067683.
15. Leonova G.N. The epidemic situation dynamics of tick-borne encephalitis in the Far East. *Epidemiology and vaccine prevention* 2015, No. 3 (82), 14, P.17-22
16. Panov AG. Tick-borne encephalitis (1956). Leningrad: Medgiz. (Russian).
17. Somova LM, Leonova GN, Plekhova NG, Kaminsry YuV., Phisenko AYU. The Pathomorphology of Far Eastern Tick-Borne Encephalitis. In: *Encephalitis* (ed. Sergey Tkachev); INTECH, 2012;Croatia:113-144.
18. Shapoval AN. Tick-borne encephalomyelitis (1980) Leningrad: Medicine. (Russian).
19. Leonova GN, Maystrovskaya OS, Kondratov IG, Takashima I, Belikov SI. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res.* 2014;189: 34-42. PMID: 24747117 DOI:10.1016/j.virusres.2014.04.004
20. Potapova UV, Feranchuk SI, Potapov VV, Kulakova NV, Kondratov IG, Leonova GN, Belikov SI. NS2B/NS3 protease: allosteric effect of mutations associated with the pathogenicity of tick-borne encephalitis virus. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics iFirst*: 2012;1 – 14. DOI:10.1080/07391102.2012.689697
21. Pogodina V.V., Karan L.S., Levina L.S., Kolyasnikova N.M., Gerasimov S.G., Malenko G.V. 75-anniversary of the tick-borne encephalitis discovery. Comparison of historical (1937 – 1945) and modern strains of tick-borne encephalitis virus. *Vopr. virusol.*, 2012. Spec. issue dedicated to the 120th anniversary of the discovery of viruses by Russian scientists D.I. Ivanovsky - C.66-75.
22. Robinson IA, Sergeeva YuS. (1940). On the localization of inflammatory changes in spring-summer meningoencephalomyelitis // *J. Neuropath. Psych.* 9 (1-2): 31-37 (Russian).
23. Robinson IA. (1975). General questions of pathogenesis and pathological anatomy of viral lesions of the nervous system. In: *Zucker MB. Meningitis and encephalitis in children.* Moscow: 5-72 (Russian).

Авторский коллектив:

Леонова Галина Николаевна — главный научный сотрудник лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, д.м.н., профессор; тел.: +7-966-280-28-45, e-mail: galinaleon41@gmail.com

Сомова Лариса Михайловна — д.м.н, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-791-22-18, e-mail: l_somova@mail.ru

Беликов Сергей Иванович — главный научный сотрудник лаборатории аналитической и биоорганической химии Лимнологического института, д.б.н., профессор; тел.: +7-914-891-99-98 e-mail: sergeibelikov47@gmail.com

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В. Бабаченко, Л.А. Алексеева, А.Н. Усков, Т.В. Бессонова, Н.С. Тянь, Н.Е. Монахова, Е.В. Макаренкова, С.Г. Григорьев

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

Syndrome of system inflammation in the pathogenesis of respiratory syncytial viral infection

I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, A.N. Uskov, T.V. Bessonova, N.S. Tian, N.E. Monakhova, E.V. Makarenkova, S.G. Grigoryev

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

Резюме

Цель: получение новых клинико-биохимических данных о патогенезе респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей.

Материалы и методы: 60 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, получавших лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, из которых у 50 человек в мазках из ротоглотки выделена РНК РСВ. Группу сравнения составили 10 детей, у которых респираторно-синцициальная вирусная инфекция не верифицирована лабораторными методами. Всем детям при поступлении и перед выпиской из стационара проведен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония). В сыворотке крови методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA-15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия) определяли альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Определение количества общего белка, альбумина и С-реактивного белка в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Исследование белковых фракций в сыворотке крови осуществляли методом капиллярного электрофореза на приборе Minicap фирмы Sebia (Франция) с помощью тест-систем «Minicap Protein(e) 6» той же фирмы-изготовителя. Уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Результаты: респираторно-синцициальная вирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей в 42% случаев, с развитием осложнений — у 44% больных детей. Установлено пролонгированное увеличение в сыворотке крови альфа-2 фракции глобулинов, иммунорегуляторных цитокинов, обладающих провоспалительным (ИЛ-6) и противовоспалительным (ИЛ-10) действием, что может свидетельствовать о наличии

Abstract

The aim of the study was to obtain new biochemical data on the pathogenesis of respiratory syncytial viral infection (RSVI) in children.

Object and methods: 60 children aged 1 month to 5 years, treated in the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, from which in 50 patients RNA RSV was isolated in smears from the oropharynx. The comparison group consisted of 10 children who failed to verify RSVI by laboratory methods. All children at admission and before discharge from the hospital (after 7-9 days) underwent a clinical blood test a Sysmex XP-300 hematology analyzer (Japan). Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin were determined in blood serum by quantitative immunoturbidimetry on a biochemical analyzer CLIMA-15 (Spain) using Sentinel test systems (Italy). Determination of the amount of total protein, albumin and C-reactive protein in serum was carried out on an automatic analyzer Taurus (Instrumentation Laboratory, Italy) using reagents of the company «Vector-best» (Russia). The study of protein fractions in blood serum was carried out by capillary electrophoresis on the device Minicap company Sebia (France) with the help of test systems «Minicap Protein(e) 6» of the same manufacturer. The levels of cytokines (IL-6, IL-10) in serum were determined by ELISA on ELISA analyzer «INFINITI» (TECAN, Austria) using reagents firm «Vector-best» (Russia).

Results: RSVI occurs with lesions of the lower respiratory tract in 42% of cases, with the development of complications in 44% of sick children. The study revealed a prolonged increase in serum alpha-2 fraction of globulins, immunoregulatory cytokines with pro-inflammatory (IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) action and, which may indicate the presence of subacute inflammatory process associated with the persistence of RS-virus. Lower levels of gamma-globulin fraction, including the main specific and nonspecific immunoglobulins, in children with PCR-proven RSVI, both in the acute period and in the period of convalescence, probably can cause repeated RSV-diseases, as well as an increase in the risk of atopic diseases.

Conclusion. The long-term increase in the level of sub-

подострого воспалительного процесса, ассоциированно-го с персистенцией РС-вируса. Более низкий уровень гамма-глобулиновой фракции, включающей основные специфические и неспецифические иммуноглобулины, у детей с доказанной методом ПЦР респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции, вероятно, может обуславливать повторные заболевания респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, а также увеличение риска развития atopических заболеваний.

Заключение. Установленное в ходе исследования длительное повышение уровня маркеров подострого воспаления даже на фоне купированной клинической картины заболевания делает актуальным вопрос разработки этиопатогенетического лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с применением препаратов с противовирусным и противовоспалительным действием.

Ключевые слова: гети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, гематологические и биохимические маркеры воспаления, цитокины.

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), являясь самой частой инфекционной причиной поражений нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, составляет актуальную проблему педиатрии. Ежегодно в мире регистрируют более 30 миллионов случаев РСВИ среди детей первых 5 лет жизни, причем более 3 миллионов детей переносят заболевание тяжелой степени тяжести, что требует их госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ежегодно в мире от 60 тысяч до 200 тысяч детей раннего возраста умирают от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей РСВ-этиологии [1, 2, 3]. РСВИ занимает второе место по частоте смертельных исходов у детей первых двух лет жизни, причем наиболее высокий уровень отмечается в развитых странах. Чаще летальный исход отмечается при наличии факторов риска, из которых наиболее значимы — недоношенность (34 недели и менее), врожденные гемодинамически значимые пороки сердца, пороки развития и хронические заболевания легких, иммунодефицитные состояния [4, 5].

По результатам проведенного на базе Центра в 2011 — 2013 гг. эпидемиологического исследования было установлено, что в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у госпитализированных детей первых пяти лет жизни доминировала РСВИ (27,5%), сопоставимая по частоте выявления с риновирусной (23,1%) и превышавшая число заболеваний, вызванных вирусами парагриппа 1 — 4 типов (14,1%) и аденовирусами (10,6%) [6]. В сезон 2015 — 2016 гг. РСВИ была верифицирована в среднем у 26,2% об-

следованных пациентов, что сопоставимо с полученными ранее результатами [6, 7].

Key words: children, respiratory syncytial viral infection, hematological and biochemical markers of inflammation, cytokines.

следованных пациентов, что сопоставимо с полученными ранее результатами [6, 7].

В сезон 2015 — 2016 гг., по данным многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного на базе детских стационаров Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Саратова, включавшего 991 ребенка первого года жизни с поражением нижних дыхательных путей, было установлено, что в этиологической структуре РСВИ составляла от 14% до 46,2% [7]. Было установлено, что РСВИ достоверно чаще приводила к развитию бронхолита (29,4%), чем риновирусная инфекция и парагрипп (16,3% и 10,0% соответственно) ($p < 0,01$), а также пневмонии (23,5%), против 20,6% и 20,0% при риновирусной инфекции и парагриппе [7]. Пациенты с РСВИ чаще переносили тяжелые формы заболевания, требовали респираторной поддержки (13,8%) и лечения в условиях ОРИТ (15,9%) [7].

В учреждениях практического здравоохранения наиболее часто используют ПЦР-диагностику, которая имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с остальными методами, а время получения ответа сокращается до нескольких часов [8, 9]. Внедрение мультиметрических систем позволило установить, что значительная часть случаев РСВИ протекает в виде микст-инфекции с 2 и более респираторными вирусами [10, 11, 12]. У больных с РСВИ при бактериологическом исследовании мазков из носа и/или ротоглотки нередко обнаруживают вторичную микробную флору, такую как бактерии рода *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae*, *Prevotella*, *Pasteurellaceae*. Несмотря на частое выявление этих микроорганизмов, влияние их на течение основного заболевания требует дальнейшего изучения. В ряде исследований установлено,

что сочетание РСВИ с *H. influenzae* сопровождается усиленной выработкой медиаторов воспаления и предрасполагает к более тяжелому течению заболевания [13]. Сочетание РСВИ с другими бактериальными возбудителями в настоящее время изучено мало.

Предшествующими работами Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) было показано, что лабораторными маркерами системной воспалительной реакции являются гематологические и биохимические показатели (преобладание нейтрофилов над лимфоцитами, повышенная СРБ), которые достоверно коррелируют между собой и позволяют прогнозировать течение вирусной инфекции [14, 15, 16]. Вопрос этиотропной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в настоящее время не решен и широко обсуждается в литературе [17]. Все это создает предпосылки для более тщательного изучения патогенеза заболевания для поиска терапевтической тактики и разработки оптимальных медикаментозных средств терапии.

Цель исследования — получение новых клинико-биохимических данных о патогенезе РСВИ у детей.

Материалы и методы

В группу наблюдения включено 60 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет 11 месяцев 29 дней с острой респираторной вирусной инфекцией, преимущественно с поражением нижних дыхательных путей, получавших лечение в клинике ДНКЦИБ в ноябре 2016 г. — июле 2019 г. У 50 (83,3%) детей лабораторными методами была подтверждена РСВ-инфекция (1 группа), у 10 (16,7%) детей, несмотря на схожесть клинической картины, после комплексного обследования методами ПЦР и иммуноцитохимии мазков из ротоглотки респираторно-синцитиальную инфекцию верифицировать не удалось, что позволило включить их в группу сравнения (2 группа).

Средний возраст всей группы детей составил $25,7 \pm 1,9$ мес. В группе наблюдения было 39 мальчиков (60%) и 21 девочка (40%). Пациенты наблюдались до момента выписки из стационара и обследовались на маркеры воспаления двукратно (при поступлении и при выписке из стационара). Общий период наблюдения составил не менее 7 суток. При повторном обследовании клинические проявления воспалительного синдрома (лихорадка, тахикардия, тахипноэ) отсутствовали.

Пациенты получали симптоматическую терапию текущего эпизода ОРВИ, а также антибактериальные препараты при подозрении на бактериальный характер осложнений.

Всем детям при поступлении в стационар и перед выпиской проводили клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония). Также у всех отбирали мазки из ротоглотки и носа для бактериологического посева. В качестве маркеров воспаления изучались общепринятые гематологические показатели (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, в том числе палочкоядерных, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Наряду с гематологическими показателями, использовали биохимические маркеры воспаления: альфа-1-антитрипсин (А1-АТ), альфа-2-макроглобулин (А2-МГ), общий белок (ОБ), С-реактивный белок (СРБ), белковые фракции сыворотки крови.

Белки острой фазы (А1-АТ, А2-МГ) в сыворотке крови исследовали методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA-15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия). Определение общего белка, альбумина и С-реактивного белка в сыворотке крови были выполнены на автоматическом анализаторе «Taurus» (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Исследование белковых фракций в сыворотке крови осуществляли методом капиллярного электрофореза на приборе Minicap фирмы «Sebia» (Франция) с использованием тест-систем «Minicap Protein(e) 6» той же фирмы-изготовителя. Данный метод позволяет разделить белки сыворотки крови по их электрофоретической подвижности на фракции: альбуминовую и глобулиновые, включающую альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2- и гамма-фракции.

В качестве иммунологических маркеров системного воспалительного ответа исследовали интерлейкины (ИЛ). Для оценки характера и выраженности синдрома системного воспаления у больных детей с РСВ-инфекцией в качестве маркеров были выбраны провоспалительный ИЛ-6 и противовоспалительный ИЛ-10. Определение уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Для одномоментного определения респираторных вирусов в мазках из носоглотки методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации использовали наборы реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот следующих возбудителей ОРВИ: РНК чело-

веческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1 – 4 типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также процедур модуля Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Определяли средние значения признака и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий средних значений признака при нормальном его распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При распределении признаков, отличном от нормального, для оценки значимости различия использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух групп и критерий Вилкоксона при оценке динамики изменений в одной группе. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет 11 мес. 29 дней включительно, получавших лечение в клинике ДНКЦИБ в ноябре 2016 г. – июле 2019 г. Средний возраст детей был $25,7 \pm 1,9$ месяцев. При этом в возрастной структуре госпитализированных детей дети первого года жизни составили 21,7% (13 чел.), второго года жизни – 26,7% (16 чел.), третьего – 28,3% (17 чел.), четвертого года – 16,7% (10 чел) и пятого – 6,6% (4 чел.). В целом, дети первых трех лет жизни доминировали в анализируемой группе, составляя 76,7%. Отмечено существенное преобладание мальчиков (40 против 20 девочек).

В первые сутки от начала заболевания поступили всего 3 ребенка (5%), на 2 – 3-е сутки – 24 человека (40%), на 4 – 5-е сутки – 23 ребенка (38,3%), на 6-е сутки и позднее – 10 детей (16,7%).

Клиническая картина РСВИ проявлялась в большинстве случаев лихорадкой, при этом у 13 пациентов (21,7%) она была субфебрильной ($37 - 38^\circ\text{C}$), у 21 ребенка (35%) – фебрильной ($38 - 39^\circ\text{C}$), у 16 детей (26,7%) – гиперпиретической (выше 39°C). У 10 пациентов температура тела ни дома, ни в стационаре не повышалась.

Основным клиническим симптомом у всех детей был кашель, реже – умеренно выраженные проявления ринофарингита, преимущественно у детей старше 1 года. Основные нозологические

формы у больных с острой РСВИ представлены на рисунке 1.

Осложнения РСВИ представлены на рисунке 2.

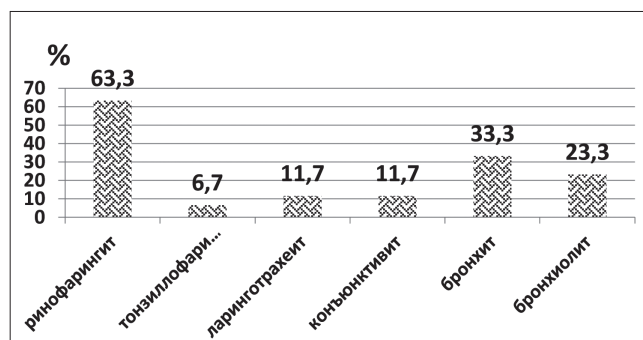


Рис. 1. Частота регистрации нозологических форм поражения респираторного тракта у больных с острой РСВИ (%)

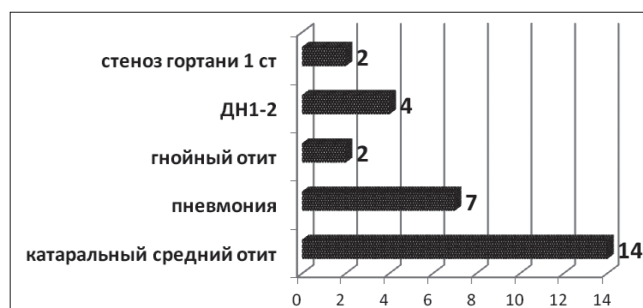


Рис. 2. Осложнения у больных с острой РСВИ (абс.)

Основное проявление клинической картины РСВИ у детей раннего возраста – поражение бронхов – имело место у 56,6% больных, еще у 11,7% пациентов регистрировали пневмонию, которая может иметь как вирусную, так и вирусно-бактериальную этиологию, что расценивается в качестве осложнения РСВИ.

Как видно из рисунка 2, осложнения РСВИ регистрировали в 22 случаях. У 7 пациентов имела место односторонняя очаговая, полисегментарная или двусторонняя пневмония, в 2 случаях осложненная дыхательной недостаточностью 1 или 2 степени. У 2 детей дыхательной недостаточностью осложнилось течение бронхолита. Гнойный отит диагностировали у 2 детей.

У большинства детей заболевание протекало в средней степени тяжести. Тяжелую РСВИ диагностировали у 2 детей: у ребенка с тяжелой двусторонней пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью 2 степени (ДН2) с сочетанной вирусной инфекцией (РСВ + риновирусная), а также у ребенка с бронхиолитом, осложненным ДН2. ДН1 осложняла течение бронхолита у 1 ребенка и стеноза гортани у ребенка с ларинготрахеитом РСВ-этиологии.

У всех детей при поступлении отбирались мазки из носоглотки, в которых методом ПЦР выделяли нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК) респираторных вирусов. При получении положительных результатов и общности клинической картины (наличие кашля, другие признаки поражения нижних дыхательных путей — одышка, аускультативные и перкуторные изменения в легких) ребенок включался в исследование. При наличии клинических признаков заболевания, сходных с РСВИ, и отсутствии выделения РНК РСВ, проводили иммуноцитохимическое исследование мазков на антигены РСВ. Однако было установлено, что у 10 детей этиология ОРВИ не была подтверждена лабораторно, что обусловило включение их в группу сравнения при анализе гематологических и биохимических маркеров воспаления. Клинически у 7 из 10 детей диагностировали острый бронхит, у 3 — острый ринофарингит, осложненный катаральным острым средним отитом. В возрастном аспекте дети были сопоставимы: в группе с подтвержденной РСВИ возраст составлял 25,4 мес., в группе сравнения — 27,2 мес. ($P=0,74$).

Необходимо также отметить, что среди детей с лабораторно подтвержденной этиологией ОРВИ у 19 детей (38%) выявлено моно РСВ-инфекция, у 16 пациентов (32%), наряду с РНК РСВ, выделяли при бактериологическом посеве отделяемого из ротоглотки и носа разнообразную условно-патогенную флору (УПФ), у 15 (30%) детей при лабораторном обследовании установлена сочетанная РСВИ с другими респираторными вирусами (риновирусная, аденовирусная) и УПФ. Это соответствует результатам наших предшествующих исследований [6, 14, 16] и обуславливает актуальность работы, т.к. позволяет оценить роль системного воспаления в патогенезе вирусных респираторных инфекций, в том числе при наличии сочетанного инфицирования, а значит, обосновать тактику противомикробной терапии.

Для лабораторной оценки синдрома системного воспаления были проанализированы его основные гематологические и биохимические маркеры. В таблице 1 представлены наиболее значимые гематологические и биохимические показатели, характеризующие синдром системного воспаления у больных РСВИ в динамике.

Таблица 1

Гематологические и биохимические маркеры воспаления у наблюдаемых детей в динамике ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Среднее значение при поступлении	Среднее значение перед выпиской	Уровень значимости различия показателей в динамике, P
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	4,1 – 10,9	9,6 $\pm$ 0,5	8,9 $\pm$ 0,3	> 0,05
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	2,0 – 7,8	5,6 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,2	< 0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,6 – 4,1	3,7 $\pm$ 0,3	5,2 $\pm$ 0,3	< 0,001
СОЭ (мм/ч)	4 – 15	18,2 $\pm$ 1,4	14,1 $\pm$ 1,6	= 0,02
СРБ (мг/л)	Менее 5	16,8 $\pm$ 3,0	1,9 $\pm$ 0,3	< 0,001
ОБ (г/л)	51 – 80	65,6 $\pm$ 1,2	68,2 $\pm$ 1,4	= 0,02
Альбумин (г/л)	38,0 – 54,0	44,0 $\pm$ 1,0	44,4 $\pm$ 0,9	> 0,05
A1-АТ (мг/дл)	140 – 230	200,4 $\pm$ 9,8	184,9 $\pm$ 8,5	> 0,05
A2-МГ (мг/дл)	170 – 250	204,8 $\pm$ 6,9	226,4 $\pm$ 9,5	< 0,001
Альбуминовая фракция (г/л)	30,5 – 50,6	40,0 $\pm$ 1,2	40,5 $\pm$ 0,9	> 0,05
Альфа-1-фракция (г/л)	2,4 – 4,0	4,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,1	= 0,014
Альфа-2-фракция (г/л)	5,6 – 11,6	10,7 $\pm$ 0,4	10,2 $\pm$ 0,2	> 0,05
Бета-1-фракция (г/л)	3,3 – 5,2	3,9 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,1	> 0,05
Бета-2-фракция (г/л)	1,5 – 3,0	2,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	> 0,05
Гамма-фракция (г/л)	4,2 – 8,8	6,5 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,5	= 0,001
Альбуминовая фракция (%)	55,8 – 66,1	59,0 $\pm$ 0,9	59,6 $\pm$ 0,7	> 0,05
Альфа-1-фракция (%)	2,9 – 4,9	6,4 $\pm$ 2,0	5,3 $\pm$ 0,2	= 0,001
Альфа-2-фракция (%)	7,1 – 11,8	15,5 $\pm$ 0,5	15,1 $\pm$ 0,4	> 0,05
Бета-1-фракция (%)	4,7 – 7,2	5,8 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,09	> 0,05
Бета-2-фракция (%)	3,2 – 6,5	3,5 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,1	> 0,05
Гамма-фракция (%)	11,1–18,8	9,62 $\pm$ 3,1	10,7 $\pm$ 3,4	< 0,001

Для большинства показателей распределение было близко к нормальному (Skewness and Kurtosis <2), что позволило оценивать различия в динамике с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок.

Установлено, что гематологические маркеры воспаления были неинформативны в наблюдаемой группе больных острой РСВИ, имелось лишь незначительное повышение СОЭ. В то же время изменения биохимических показателей были более выражены.

Выявлено существенное повышение СРБ, а также повышение абсолютного и особенно относительного содержания альфа-1 и альфа-2 глобулиновых фракций сыворотки крови, которые, вероятно, являются наиболее надежными биохимическими маркерами воспаления, наряду с СРБ.

Анализ динамики изменений анализируемых маркеров перед выпиской из стационара показал, что к моменту купирования лихорадки и катарального синдрома на фоне нормализации гематологических показателей (уровня лейкоцитов и СОЭ, формулы крови) и высокодостоверного снижения СРБ как наиболее часто используемых в клинической практике маркеров воспаления, часто ассоциированных с бактериальной инфекцией, сохраняется повышение относительных значений альфа-1- и альфа-2-фракций глобулинов по отношению к нормальным уровням показателей. Установлено, что процент альфа-1-глобулинов достоверно снижается в динамике, но альфа-2-глобулины практически не меняются, оставаясь существенно выше нормы. Обращает

на себя внимание также достоверный рост в динамике уровня γ -глобулиновой фракции, в состав которой входят как неспецифические, так и специфические иммуноглобулины. Вероятно, это может свидетельствовать, с одной стороны, о сохраняющейся и медленно угасающей субклинической системной воспалительной реакции, в реализации которой участвуют и иммунокомпетентные клетки, которые осуществляют иммунный ответ на инфекционных возбудителей, с другой стороны — о возможной персистенции респираторно-синцитиального вируса.

Показатели анализируемых интерлейкинов, наиболее ярко связанные с системной воспалительной реакцией (ИЛ-6 — провоспалительный интерлейкин и ИЛ-10 — противовоспалительный интерлейкин), представлены в таблице 2.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 существенно превышают показатели здоровых детей, причем остаются повышенными и при выписке из стационара на фоне купирования клинических проявлений болезни, особенно ИЛ-6, что может объяснять склонность реконвалесцентов РСВИ к формированию атопических проявлений, вплоть до формирования бронхиальной астмы, в том числе в поздние сроки после перенесенного заболевания.

Сопоставление изучаемых показателей в группах детей с лабораторно подтвержденной РСВИ (группа 1) и детей с неверифицированной ОРВИ (группа 2) позволило выявить достоверные различия отдельных показателей, как в остром периоде, так и в стадии реконвалесценции (табл. 3).

Таблица 2

Уровень интерлейкинов (пг/мл) в сыворотке крови у наблюдаемых детей в остром периоде и при выписке

Показатели	Норма	Median при поступлении	Lower Quartile	Upper Quartile	Median при выписке	Lower Quartile в динамике	Upper Quartile в динамике	P* в динамике
ИЛ-6	2 (0–10)	29,5	13,0	49,0	24,0	11,0	29,0	>0,05
ИЛ-10	5 (0–31)	49,0	17,0	77,0	34,0	13,0	88,5	>0,05

* — по критерию Вилкоксона.

Таблица 3

Достоверно различающиеся лабораторные маркеры синдрома системного воспаления при поступлении и при выписке у детей с лабораторно подтвержденной РСВИ и недифференцированной ОРВИ (M $\pm$ m)

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
При поступлении (средние значения)			
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	9,1 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 1,6	0,02
Альфа-2-фракция (%)	16,1 $\pm$ 0,4	13,3 $\pm$ 1,5	0,01
Бета-2-фракция (г/л)	2,2 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,4	0,01
Гамма-фракция (г/л)	6,0 $\pm$ 0,3	8,7 $\pm$ 1,5	0,01

Окончание таблицы 3

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
При выписке (средние значения)			
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$9,3 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,5$	0,01
Гамма-фракция (%)	$10,3 \pm 0,6$	$14,1 \pm 0,6$	0,02
Гамма-фракция (г/л)	$7,1 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,5$	0,04

Различия в уровне провоспалительного ИЛ-6 представлены в таблице 4 в медианах и квартильных отклонениях в связи с отсутствием нормального распределения показателей.

Анализ показал, что в группе сравнения в остром периоде отмечалось более высокое содержание лейкоцитов, которые значительно снижались в динамике, в отличие от пациентов с РСВИ, у которых количество лейкоцитов не изменилось, сохраняясь на верхней границе нормы.

Достоверно более высоким у детей 2-й группы было содержание в сыворотке крови ИЛ-6 и бета-2-глобулинов, включающих в том числе компоненты комплемента, что, вероятно, свидетельствовало о более выраженном системном воспалении, хотя по сравнению с показателями нормы ИЛ-6 был существенно выше в обеих группах. Различий в уровнях ИЛ-10 в группах при поступлении в стационар и ИЛ-6 и ИЛ-10 при выписке не обнаружено. Более высокий уровень гамма-глобулиновых фракций, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции может свидетельствовать о менее интенсивном антителогенезе у больных РСВИ и может объяснять многократные повторные заболевания, в том числе вызванные одним штаммом вируса.

Результаты корреляционного анализа позволили установить достоверные взаимосвязи между некоторыми гематологическими, биохимическими и иммунологическими показателями.

При поступлении абсолютное количество лимфоцитов прямо коррелировало с уровнем А2МГ ($r = 0,79$, $p = 0,03$) и альфа-2-фракцией ($r = 0,85$, $p = 0,01$), что подтверждает роль этих белков в развитии иммунного ответа. Уровень СРБ обратно коррелировал с бета-глобулиновой фракцией, как с её относительным ($r = -0,89$, $p = 0,007$), так и абсолютным ($r = -0,82$, $p = 0,02$) содержанием,

возможно, влияя на транспортные процессы, обеспечивающие метаболизм железа (трансферрин, гемопексин) и липидов (бета-липопротеиды низкой плотности). Закономерными явились достоверные обратные взаимосвязи между уровнем альбумина (отрицательный белок острой фазы воспаления) и А1-АТ ($r = -0,77$, $p = 0,04$) и белками альфа-1-фракции, содержащими положительные острофазные реактанты ($r = -0,89$, $p = 0,006$ и $r = -0,82$, $p = 0,02$) для относительного и абсолютного содержания альфа-1-фракции соответственно). Прямая взаимосвязь установлена между уровнем ИЛ-6 и абсолютным содержанием альфа-1-фракции ($r = 0,80$, $p = 0,02$), что подтверждает роль этого иммунорегуляторного пептида в синтезе белков острой фазы при РСВИ. В то же время при поступлении не найдено взаимосвязи уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 с гематологическими и биохимическими показателями. При выписке детей из стационара взаимосвязи между всеми показателями были не столь выражены и значимы, однако установлена связь ИЛ-10 с относительным содержанием альфа-2-фракции ($r = 0,85$, $p = 0,013$). Таким образом, корреляционный анализ гематологических, иммунологических и биохимических показателей позволил установить их взаимосвязанную роль в развитии системного воспаления и ответных иммунологических реакций при РСВИ.

Заключение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция является актуальной проблемой детского возраста. У детей раннего и дошкольного возраста РСВИ протекает с поражением нижних дыхательных путей в 42% случаев, с развитием осложнений — у 44% больных детей. Проведенное ис-

Таблица 4

Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови у наблюдаемых детей с лабораторно подтвержденной РСВИ и недифференцированной ОРВИ

Показатели	Группа 1			Группа 2			P1 – 2*
	Median 1	Lower Quartile	Upper Quartile	Median 2	Lower Quartile 2	Upper Quartile 2	
ИЛ-6	26,5	11,0	35,0	58,0	40,0	65,0	= 0,001

* — по критерию Манна — Уитни.

следование позволило выявить патогенетические особенности РСВИ у детей, обуславливающие длительное цитопатическое действие вируса на респираторный эпителий, показанное нами ранее [18]. Возможно, оно обусловлено пролонгированным увеличением в сыворотке крови в стадии ранней реконвалесценции на фоне купирования катарального синдрома альфа-2-фракции, основной составляющей которой является альфа-2-макроглобулин, иммунорегуляторных цитокинов, обладающих провоспалительной (ИЛ-6) и противовоспалительной (ИЛ-10) активностью, что может свидетельствовать о наличии подострого воспалительного процесса, обусловленного персистенцией РС-вируса. Более низкий уровень гамма-глобулиновой фракции, включающей основные специфические и неспецифические иммуноглобулины, у детей с доказанной методом ПЦР РСВИ, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции, вероятно, может обуславливать повторные заболевания РСВИ, а также способствовать увеличению риска развития атопических заболеваний.

Вопрос терапии РСВИ в настоящее время остается открытым. Несмотря на имеющиеся возможности лабораторной диагностики, разработке новых методов профилактики, сохраняется смертность от РСВИ, особенно у детей групп риска. Неблагоприятным исходом заболевания, особенно перенесенного в раннем детском возрасте, является также склонность реконвалесцентов к атопическим заболеваниям, в том числе к развитию бронхиальной астмы, что требует дальнейшего изучения клинко-патогенетических особенностей РСВ-инфекции, особенно при сочетанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях, для поиска оптимальной терапии.

Литература

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993 – 2008 // *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1427 – 1436.
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 517-9.
3. Scheltens NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984 – 91.
4. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // *Pediatrics* Jan 2015, 135 (1) e24-e31.
5. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>
6. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Б. Ровный. – СПб.: СЗГМУ им И.И. Мечникова, 2014. – 16 с.
7. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 70 – 76.
8. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z et. Al / Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR // *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0165108.
9. Therese Popow-Kraupp and Judith H. Aberle / Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection // *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl2-M2) 128-134.
10. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M. et al / Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory diseases // *J Med Virol* 2008; 80: 716-23.
11. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A et al / Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy // *J Infect Dis*. 2016 Dec 15; 214(12): 1924-1928.
12. Ровный, В.Б. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте / В.Б. Ровный [и др.] // *Детские инфекции*. – 2013. – Т.12, № 4. – С. 19 – 23.
13. de Steenhuijsen P, Pitsers WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et. al / Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1;194(9):1104-1115.
14. Ибрагимова, О.М. Характеристика синдромов интоксикации и системного воспалительного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Ибрагимова. – СПб.: 2013. – 16 с.
15. Пат. 2659384 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ раннего прогнозирования характера течения острой респираторной инфекции у детей / Алексеева Л.А., Бабаченко И.В., Бессонова Т.В., Евдокимов К.В., Григорьев С.Г., Гончарова Е.А.; опубл. 29.06.2018, БИ № 19.
16. Бабаченко, И.В. Синдром системного воспаления у больных острыми респираторными инфекциями детей / И.В. Бабаченко [и др.] // *Педиатрия*. – 2017. – № 4. – С. 22 – 27.
17. Евдокимов, К.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей раннего возраста / К.В. Евдокимов [и др.] // *Медицинский совет*. – 2017. – № 4. – С. 7 – 10.
18. Бабаченко, И.В. Клинико-морфологические особенности респираторно-синцитиальных пневмоний у детей / И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т.10, №1. – С. 113 – 120.

References

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993 – 2008 // *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1427 – 1436.
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 517-9.

3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984–91.
4. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // *Pediatrics* Jan 2015; 135 (1): e24-e31.
5. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zannone S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>
6. Rovnyi V.B. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial viral infection in patients with lesions of the lower respiratory tract: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / V.B. Rovnyi. — SPb.: SZGMU im I.I. Mechnikova, 2014. — 16 s (in Russian).
7. Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial viral infection in children of the first year of life. / I.V. Babachenko, O.V. Samodova, V.A. Anokhin i dr. // *Zhurnal infekologii*. — 2018. — T.10. — №3. — S. 70-76 (in Russian).
8. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z et. Al / Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR // *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0165108.
9. Therese Popow-Kraupp and Judith H. Aberle/ Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection // *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl2-M2) 128-134.
10. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M. et al / Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory diseases // *J Med Virol* 2008; 80: 716-23.
11. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A et al / Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy // *J Infect Dis*. 2016 Dec 15; 214(12): 1924-1928.
12. Rovnyi V.B. Acute respiratory syncytial viral infection in children in the age aspect / Rovnyi V.B., Ibragimova O.M., Lobzin YU.V., Babachenko I.V. // *Detskiye infektsii*. — 2013. — T.12, №4. — S.19-23 (in Russian).
13. de Steenhuijsen Pijters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et. al / Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1; 194(9): 1104-1115.
14. Ibragimova O.M. Characterization of intoxication syndromes and systemic inflammatory response in acute respiratory viral infections in children: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / O.M. Ibragimova. — SPb.: 2013. — 16 s (in Russian).
15. Pat. 2659384 Russian Federation, IPC G01N 33/53. A method for early prediction of the nature of the course of acute respiratory infection in children / Alekseeva L.A., Babachenko I.V., Bessonova T.V., Evdokimov K.V., Grigoriev S.G., Goncharova E.A. ; publ. 06/29/2018, BI No. 19 (in Russian).
16. Babachenko I.V. Syndrome of systemic inflammation in patients with acute respiratory infections of children / I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, O.M. Ibragimova, T.V. Bessonova, K.V. Evdokimov. — *Pediatrics*. — 2017. — №4. — S.22-27 (in Russian).
17. Evdokimov K.V. Respiratory syncytial viral infection in young children / Evdokimov K.V., Rovnyi V.B., Babachenko I.V., Sharipova E.V. // *Meditinskiy sovet*. — 2017. — №4. — S.7-10 (in Russian).
18. Babachenko I.V. Clinical and morphological features of respiratory syncytial pneumonia in children / I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov // *Zhurnal infekologii*. — 2018. — T.10, №1. — S. 113-120 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела — ведущий научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — руководитель отдела — ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioxiimiya@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна — лаборант-исследователь отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-952- 387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Монахова Нина Евгеньевна — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: immidi@yandex.ru

Макаренкова Елена Владимировна — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: ele7227@yandex.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ТАКТИКИ И МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ВНЕСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

Н.Г. Доронин¹, С.Н. Хорошков², С.Л. Максимов²

¹Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Features of choosing the tactics and method of treatment of external joint frequencies of long external bones in people living with HIV

N.G. Doronin¹, S.N. Khoroshkov², S.L. Maksimov²

¹City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования — анализ отдалённых результатов терапии внесуставных переломов длинных костей конечностей у больных ВИЧ-инфекцией для разработки научно обоснованного алгоритма тактики ведения и лечения.

Материал и методы. Проведён статистический анализ результатов лечения 90 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 23 до 54 лет с внесуставными переломами длинных костей конечностей.

Результаты. Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерны неинфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны (образование сером, гематом, расхождения краев ран, замедленное заживление), асептическое расшатывание и миграция фиксаторов, замедленная консолидация переломов. Выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между факторами, характеризующими течение ВИЧ-инфекции (стадия заболевания, количество CD4⁺ лимфоцитов, соотношение CD4/CD8⁺ лимфоцитов, вирусная нагрузка) и риском развития послеоперационных осложнений.

Заключение. Применение разработанного алгоритма позволяет объективизировать процедуру и обеспечить индивидуальный подход при определении тактики и метода лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами длинных костей конечностей.

Ключевые слова: переломы костей, ВИЧ-инфекция, остеосинтез, репозиция, осложнения.

Введение

К началу 2020 г. число людей, живущих с ВИЧ, в мире составило 37,9 миллиона человек, почти 0,5% всего населения планеты. Несмотря на успехи в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции, ВОЗ прогнозирует дальнейший рост количества заболевших до 10% в год [1]. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в России на 31.12.2018 г. ку-

Abstract

Objective. Develop an algorithm for determining tactics and parameters of their treatment to improve treatment outcomes.

Methodology. Material and research methods. A statistical analysis of the treatment results of 90 HIV-infected patients aged from 23 to 54 years with extra-articular fractures of long bones of the extremities was carried out. When determining the tactics and method of treatment, the peculiarities of the effect of HIV infection, antiretroviral drugs, and opportunistic diseases on the patient's body were not taken into account.

Results. Non-infectious complications are characteristic of HIV-infected patients: sides of the postoperative wound (seromas, hematomas, discrepancy of wound edges, delayed crushing), aseptic loosening and migration of fixatives, delayed consolidation of fractures. The presence of a statistically significant relationship between the objective factors characterizing the course of HIV infection: the stage of the disease, the number of CD lymphocytes, the ratio of CD4 / CD8 lymphocytes, viral load and the risk of postoperative complications was revealed.

Conclusion. The application of the developed algorithm allows you to objectify the procedure and provide an individual approach in determining the tactics and method of treatment for HIV-infected patients with extraarticular fractures of long bones of the extremities

Key words: bone fractures, HIV infection, osteosynthesis, reposition, complications.

мулятивное число граждан, позитивных на анти-ВИЧ, составило 1 329 331 человек [2]. Более 90% ВИЧ-инфицированных пациентов относят к лицам трудоспособного возраста [3, 4]. В последние годы заболеваемость ВИЧ-инфекцией стабилизировалась, тем не менее, в 2018 г. было выявлено 103 995 новых случаев болезни [2, 5]. Вследствие совокупности особенностей состояния костной системы у людей пожилого возраста, течения самой ВИЧ-

инфекции, побочных эффектов препаратов для антиретровирусной терапии (АРВ-препаратов) на минеральную плотность кости (МПК) пациенты подвержены большему риску появления травм конечностей [6].

В настоящее время летальность от синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД), ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, ежегодно снижается в связи с широким применением АРВТ, а продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов составляет от 90 до 100% по отношению к людям без ВИЧ-инфекции [7]. Однако остаются и сохраняют свою актуальность вопросы лечения сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов, в частности, травм конечностей, в связи с тем, что они часто являются молодыми людьми трудоспособного возраста [8].

Для ВИЧ-инфицированных пациентов как молодого, так и старшего возраста характерно снижение минеральной плотности кости [9]. Частота возникновения переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов на 30–70% выше, чем у неинфицированных пациентов [10]. Начало приёма АРВ-препаратов стимулирует клинически значимое снижение МПК на 2–6% независимо от схемы АРВТ [11]. Развитие иммунодефицита и влияние белков ВИЧ на клетки нервной и соединительной ткани увеличивают риск развития послеоперационных осложнений [12]. Эти осложнения проявляются в виде сепсиса, необходимости проведения повторных операций, что ведёт к увеличению продолжительности и стоимости лечения [13].

В России в настоящее время отсутствуют данные о причинах и структуре развившихся осложнений у больных ВИЧ-инфекцией травматологического профиля. Недостаточные знания особенностей течения ВИЧ-инфекции практикующими врачами приводят к отказу от оперативного вмешательства у ряда пациентов с переломами костей и к назначению им консервативной тактики лечения. Это приводит к нарушению процессов сращения переломов, увеличению периода нетрудоспособности, неполному восстановлению функции повреждённых конечностей и инвалидизации пострадавших [14]. Отсутствие научно обоснованного алгоритма в тактике обследования, лечения и реабилитации данной группы пациентов приводит к значительному числу осложнений [15].

Цель исследования — анализ отдалённых результатов терапии внесуставных переломов длинных костей конечностей у больных ВИЧ-инфекцией для разработки научно обоснованного алгоритма тактики ведения и лечения.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева в 2014–

2018 гг. (профильное учреждение в области лечения травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата у ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Москве). Для анализа были отобраны истории болезни оперативного лечения 90 ВИЧ-инфицированных с закрытыми внесуставными переломами длинных костей конечностей (ВПДКК). Тактика ведения пациентов проводилась по общепринятым алгоритмам (без учёта особенностей течения сопутствующей патологии — ВИЧ-инфекции). Всем пациентам проведены рутинные методы исследования (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, рентгенограммы органов грудной клетки и повреждённого сегмента конечности). В сыворотке крови методом ИФА определяли маркеры вирусных гепатитов В и С, исследование на анти-ВИЧ, иммунный статус, определение вирусной нагрузки по РНК ВИЧ в плазме.

В периоде реабилитации пациентов наблюдали до момента консолидации перелома: при переломах плечевой кости через 2, 6, 12 недель, далее до момента консолидации каждые 2 недели; при переломах бедренной кости и костей голени через 2, 6, 12, 16 недель, далее до момента консолидации каждые 4 недели.

Оперативное лечение всем пациентам с ВПДКК проведено в период с 1-х по 7-е сутки с момента получения травмы, в среднем через $3,8 \pm 1,6$ дня. Использовали интрамедуллярный, накостный, внеочаговый компрессионно-дистракционный методы остеосинтеза с применением техник МРО (minimally invasive plate osteosynthesis). Результаты лечения оценивали по шкале Любошица — Маттиса — Шварцберга по 9 параметрам (амплитуда движений, укорочение сегмента, деформация, рентгенологические признаки консолидации, атрофия конечности, сосудистые нарушения, неврологические нарушения, гнойные осложнения, восстановление трудоспособности), каждый из которых оценивается от 2 до 4 баллов [16].

Расчёт суммы баллов с последующим делением на количество оцениваемых показателей по шкале Любошица — Маттиса — Шварцберга позволял судить об исходах оперативного лечения: при индексе 3,5–4,0 балла результат лечения считали хорошим, 2,5–3,5 балла — удовлетворительным, 2,5 балла и менее — неудовлетворительным.

Пациенты с открытыми переломами или с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, туберкулёз, болезни печени, почек, различные патологии соединительной ткани, хронические инфекции, опухоли и т.п., влияющими на заживление послеоперационной раны, не включались в исследование.

Для уточнения клинической стадии ВИЧ-инфекции использована классификация, принятая в Российской Федерации [4].

Статистический анализ выполнен с использованием программ STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2010), IBMSPSS (IBMCorp. 2015). Для оценки статистической значимости количественных показателей использован t-критерий Стьюдента. Критерием статистической достоверности полученных результатов была величина $p < 0,05$ (95%).

Результаты и обсуждение

С 2014 по 2018 г. число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в приёмное отделение клиники, выросло с 52 до 236 человек, а прооперированных по поводу ВПДКК — с 12 до 54 человек. Из 90 наблюдавшихся пациентов с ВИЧ-инфекцией 66 (73,4%) были инфицированы вследствие внутривенного употребления психоактивных веществ (ПАВ). Причиной перелома у 70 из 90 пациентов (77,78%) была бытовая травма, спортивная — у 11 (12,22%), автотранспортная — у 6 (6,67%), производственная — у 3 (3,33%) пострадавших. Средний возраст пациентов составил $38 \pm 2,4$ года (от 23 до 54 лет). В группе было 28 (31,1%) женщин и 62 (68,9%) мужчины. По социальному статусу служащих было 18 человек (20,0%), людей физического труда — 49 (54,4%), учащихся — 2 (2,2%), пенсионеров — 31 (34,4%). У большинства пациентов определена III стадия болезни (58 человек, 64,4%). IVA стадия определена у 8 (8,9%) пациентов и IVБ и более поздние — у 24 (26,7%) человек.

Распределение пациентов в зависимости от локализации переломов длинных костей и их типа по классификации Ассоциации остеосинтеза (АО/ОТА) представлено в таблице 1.

ВИЧ-инфицированные, получавшие АРВТ, были подвержены большему риску получения переломов при низкоэнергетической травме, чем пациенты, не получавшие АРВ-препараты ($p < 0,05$) (табл. 2). У 14 из 52 (27,0%) пациентов с низкоэнергетической травмой с момента назначения АРВТ

прошло около 2 лет, когда на фоне приема АРВ-препаратов показатель МПК достигает минимальных значений [6, 9, 10].

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации и типу перелома (классификация АО/ОТА, [17])

Тип перелома по АО/ОТА	Локализация перелома		
	Плечевая кость	Бедренная кость	Кости голени
*1 А	4	12	3
*1 В	—	7	1
*1 С	—	—	—
*2 А	9	4	2
*2 В	5	7	4
*2С	3	2	2
*3А	—	5	6
Всего (абс/%)	21 (27,6)	37 (48,7)	18 (23,7)

* — номер сегмента по классификации АО/ОТА.

Период нетрудоспособности при переломах плечевой кости у пациентов, работа которых связана с физическими нагрузками, составил $15,04 \pm 3,31$ недель, а при работе, не связанной с физическими нагрузками, — $4,62 \pm 2,11$ недель ($p < 0,05$, $t = 3,549$). При переломах бедренной кости период нетрудоспособности составил $33,24 \pm 5,64$ недели, а при переломах костей голени — $26,33 \pm 3,99$ недель. Хорошие результаты лечения отмечены у 29 (32,2%), удовлетворительные — у 33 (36,7%), неудовлетворительные — у 28 (31,1%) пациентов. Средняя продолжительность стационарного лечения составила $14,4 \pm 1,4$ койко-дня. В таблице 3 представлена структура и частота развития послеоперационных осложнений у пациентов в зависимости от параметров, характеризующих сопутствующую патологию, — ВИЧ-инфекцию, которые сопоставимы с данными научной литературы [8, 12, 15].

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от приема АРВТ в анамнезе и механизма полученной травмы

АРВТ	Вид травмы, абс. (%)		p	Всего абс. (%)
	Низкоэнергетическая	Высокоэнергетическая		
Без АРВТ	12 (18,8%)	16 (61,5%)	$< 0,05$	28 (31,1%)
На фоне приема АРВТ	52 (81,2%)	10 (38,5%)	$< 0,05$	62 (68,9%)
Всего	64 (71,1%)	26 (28,9%)		90 (100,0)

Таблица 3

Структура и частота развития послеоперационных осложнений у пациентов с внесуставными переломами длинных костей конечностей в зависимости от течения и стадии ВИЧ-инфекции

Тип осложнения	Признаки, характеризующие течение ВИЧ-инфекции								Всего абс. (%)
	Стадия ВИЧ-инфекции		CD4- лимфоциты, клеток/мкл		Соотношение CD4/CD8- лимфоцитов		Вирусная нагрузка, копий/мл		
	I – III	IV – V	>300	<300	>0,3	< 0,3	< 5,000	> 5,000	
Неинфекционные со стороны послеоперационной раны	12	26	14	24	10	28	11	27	38 (42,2)
Асептическое расшатывание металлофиксатора	14	15	13	16	15	14	17	12	29 (32,2)
Миграция металлофиксатора	6	11	8	9	6	11	10	7	17 (18,9)
Замедленная консолидация	16	32	23	25	16	32	22	26	48 (53,3)
Отсутствие консолидации	3	8	4	7	3	8	6	5	11 (12,2)
Повторные вмешательства	9	19	6	22	13	15	7	21	28 (31,1)
Инфицирование раны	1	4	2	3	1	4	—	5	5 (5,6)
Сепсис	—	3	—	3	1	2	—	3	3 (3,3)
Летальный исход	1	5	2	4	2	4	1	5	6 (6,7)

Риск развития неинфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны, миграции металлофиксатора, замедленной консолидации и повторных вмешательств, включая развитие сепсиса и летальные исходы у ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами длинных костей конечностей, был выше на стадии IV ВИЧ-инфекции и при количестве CD4⁺ лимфоцитов менее 300 клеток/мкл, вирусной нагрузке более 5000 копий/мл.

Был проведен анализ вероятности развития выявленных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВПДКК в зависимости от параметров (далее — фактор риска), характеризовавших течение ВИЧ-инфекции. С этой целью произведен расчёт относительных рисков (от английского *relative risks* — RR). Параметр «Отношение шансов» позволяет не только определить статистическую значимость взаимосвязи, но и количественно оценить её силу. В результате анализа полученных данных

с учетом перечисленных факторов риска (стадия 4–5 ВИЧ-инфекции, количество CD4⁺ лимфоцитов менее 300 клеток/мкл, соотношение CD4/CD4⁺ лимфоцитов менее 0,3 и вирусная нагрузка более 5000 копий/мл) отношение шансов составило больше 1. Это, в свою очередь, свидетельствует о большей вероятности фактора риска в группе с наличием неблагоприятного исхода, то есть больше риск осложнений при наличии данных факторов. Обращает на себя внимание отношение шансов стадии ВИЧ-инфекции 4Б + 9,0, для остальных факторов риска данный показатель находится в пределах 3,059–3,796. Доверительный интервал для всех четырёх факторов не включает 1, то есть выявленная взаимосвязь является статистически значимой. Результаты проведённого анализа относительных рисков и отношения шансов развития осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4

Относительные риски и отношение шансов развития осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от параметров, характеризовавших течение ВИЧ-инфекции

Показатели, характеризующие риски и шансы развития осложнений	Параметры течения ВИЧ-инфекции			
	Стадия ВИЧ 4Б +	Количество CD4-лимфоцитов менее 300 кл/мкл	Соотношение CD4/CD4-лимфоцитов менее 0,3	Вирусная нагрузка более 5000 коп/мл
Относительный риск (RR)	3,000	1,631	1,833	1,412
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,231	0,168	0,238	0,172
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,908	1,174	1,151	1,007
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4,718	2,267	2,920	1,979
Снижение относительного риска (RRR)	2,000	0,631	0,833	0,412

Окончание таблицы 4

Показатели, характеризующие риски и шансы развития осложнений	Параметры течения ВИЧ-инфекции			
	Стадия ВИЧ 4Б+	Количество CD4-лимфоцитов менее 300 кл/мкл	Соотношение CD4/CD4-лимфоцитов менее 0,3	Вирусная нагрузка более 5.000 коп/мл
Разность рисков (RD)	0,500	0,300	0,273	0,233
Чувствительность (Se)	0,486	0,462	0,538	0,738
Специфичность (Sp)	0,905	0,816	0,725	0,520
Отношение шансов (OR)	9,000	3,796	3,083	3,059
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,541	0,502	0,449	0,490
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,119	1,418	1,279	1,171
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	25,973	10,164	7,434	7,989

Стоит сказать об относительных рисках для стадии ВИЧ-инфекции, количества CD4-лимфоцитов, соотношения CD4/CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки более 1. Это свидетельствует о наличии взаимосвязи между выявленными факторами и риском развития осложнений. Из перечисленных факторов риска (параметров течения) наибольшее влияние оказывает стадия ВИЧ-инфекции ($RR=3,0$). Пациенты с установленным клиническим диагнозом ВИЧ-инфекции (стадия 1 – 4А) были значительно меньше подвержены риску развития осложнений, чем пациенты на стадии 4Б – 5 (снижение относительного риска RRR 2.0). В то же время выбранные по отдельности параметры – количество CD4⁺ лимфоцитов менее 300 клеток/мкл, соотношение CD4/CD8⁺ лимфоцитов менее 0,3 и вирусная нагрузка более 5000 копий/мл в меньшей степени увеличивали риск развития осложнений у данной категории пациентов.

На основании анализа результатов лечения ВПДКК у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также данных литературы о влиянии ВИЧ-инфекции, оппортунистических заболеваний и АРВ-препаратов на процессы ремоделирования кости, обмен веществ и микроэлементов, гуморальную регуляцию и регенерацию мягких тканей был разработан алгоритм определения тактики и метода лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ВПДКК. Он состоит из балльной шкалы оценки риска оперативного лечения и позволяет осуществлять индивидуальный подход при определении объема обследования, консультациях смежных специалистов, выборе метода интраоперационной репозиции и остеосинтеза, подборе металлофиксатора, а также учитывает особенности ведения пациентов в реабилитационном периоде.

Каждый показатель (стадия ВИЧ-инфекции, количество CD4⁺ лимфоцитов, соотношение CD4/CD8⁺ лимфоцитов, вирусная нагрузка) оценивали по шкале от 1 до 4 баллов, при этом балльная оценка стадии умножалась на 2 в связи с наиболее сильной взаимосвязью по критерию «Отношение шансов».

Риск оперативного лечения оценивали по совокупности баллов. При сумме баллов от 1 до 9 риск неблагоприятного исхода лечения оценивали как низкий, от 10 до 12 баллов – средний, 13 – 14 баллов – высокий, 15 – 18 баллов – крайне высокий. Балльная оценка факторов риска представлена в таблице 5.

Таблица 5

Балльная оценка факторов риска оперативного лечения закрытых внесуставных переломов длинных костей конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов

Стадии ВИЧ-инфекции	Параметры (факторы риска), характеризующие течение ВИЧ-инфекции			Балл
	Количество CD4 ⁺ , клеток/мкл	Соотношение CD4/CD8 ⁺	Вирусная нагрузка, копий/мл	
III	Более 500	Более 1	Менее 50	1
IVA	300 – 500	От 0,3 до 1	50 – 5,000	2
IVB – IVB	100 – 300	От 0,15 до 0,3	5,000 – 50,000	3
V	Менее 100	Менее 0,15	Более 50,000	4

При низком риске оперативного лечения (сумма баллов от 1 до 9) допустимо использование традиционного подхода к определению способа интраоперационной репозиции, выбору метода остеосинтеза и подбору фиксаторов. Возможны все варианты планового оперативного лечения.

При среднем риске (от 10 до 12 баллов) при выполнении отсроченных операций по поводу свежих переломов показан осмотр инфекциониста в предоперационном периоде. Предпочтительна интраоперационная закрытая ручная и аппаратная репозиция, интрамедуллярный остеосинтез и МИРО. Открытая репозиция и накостный остеосинтез проводятся только при бесперспективности или безуспешности малотравматичных методов репозиции и остеосинтеза. Вид металлофиксатора подбирают с учётом результатов определения МПК. Все перевязки в послеоперационном пери-

оде выполняются в присутствии врача. Плановое оперативное лечение возможно после осмотра инфекциониста с целью решения вопроса о назначении, коррекции АРВТ, снижении влияния побочных эффектов АРВТ на МПК и обмен веществ.

Пациентам с высоким риском оперативного вмешательства (от 13–14 баллов) при поступлении в стационар по экстренным показаниям показана консультация инфекциониста с целью коррекции сопутствующей АРВТ и нормализации показателей иммунного статуса, для минимизации влияния терапии на МПК и назначения этиотропной терапии вторичного заболевания. Целью лечения является восстановление опороспособности конечности с последующим решением вопроса о реконструктивных операциях после улучшения/ремиссии в течении ВИЧ-инфекции. Предпочтение стоит отдавать функциональному консервативному лечению и наложению аппаратов внешней фиксации. При их бесперспективности выполнение отсроченных операций проводят только при хорошем состоянии мягких тканей и после регресса отёка с применением малотравматичных методов репозиции и остеосинтеза, используют фиксаторы с угловой стабильностью (для профилактики их асептического расшатывания и миграции). В послеоперационном периоде показано назначение антибиотиков широкого спектра действия на протяжении 7 дней. Выполнение планового оперативного лечения рекомендуется только после стабилизации состояния сопутствующей патологии — ВИЧ-инфекции.

При крайне высоком риске (более 15 баллов) показаны жизнеспасующие операции, наложение АВФ аппаратов внешней фиксации и выполнение хирургической обработки ран при открытых переломах. После стабилизации состояния пациента рекомендовано решить вопрос о переводе пациента в инфекционное отделение для лечения ВИЧ-инфекции.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам в послеоперационном периоде показан тщательный контроль состояния послеоперационных ран. При появлении первых признаков осложнений показана вторичная хирургическая обработка раны (с интраоперационным решением о целесообразности наложения системы лечения ран отрицательным давлением), бактериологическое исследование материала из раны для определения микрофлоры и его чувствительности к антибактериальным препаратам, коррекция терапии по результатам исследования.

Пациентам с течением ВИЧ-инфекции более 10 лет, приёме АРВ-препаратов в течение 2 лет и более, а также высоком риске оперативного лечения ВПДКК показано выполнение денситометрии с последующей консультацией эндокринолога для

определения показаний к назначению терапии сниженной МПК с целью профилактики развития низкоэнергетических травм и асептического расшатывания металлофиксаторов.

Учитывая доказанное отрицательное воздействие самого ВИЧ, возбудителей ряда оппортунистических инфекций, побочные эффекты АРВ-препаратов на функциональное состояние печени при снижении уровня общего белка, анемии, снижении индекса массы тела ниже 18 показано назначение специального энтерального питания с повышенной калорийностью, содержанием белка, витаминов и омега-3 жирных кислот. Всем пациентам показан рентгенографический контроль области повреждения один раз в год с целью исключения расшатывания металлофиксаторов, а при признаках его выявления — решение вопроса об удалении конструкции с целью профилактики дальнейшего разрушения кости.

Заключение

Таким образом, при выборе тактики и метода лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами длинных костей конечностей необходимо учитывать показатели, характеризующие течение и стадию сопутствующего инфекционного процесса. ВИЧ-инфицированные пациенты, получавшие АРВТ, были подвержены большому риску получения переломов при низкоэнергетической травме. Из 64 пациентов, получивших низкоэнергетическую травму, АРВТ получали 52 (81,2%), у 14 из них (27,0%) с момента назначения АРВТ прошло около 2 лет, когда на фоне приема АРВ-препаратов показатель минеральной плотности кости достигает минимальных значений. С целью минимизации рисков развития послеоперационных осложнений оперативное лечение внесуставных переломов длинных костей конечностей пациентам с ВИЧ-инфекцией рекомендовано проводить с использованием малотравматичных методов остеосинтеза и репозиции. При выборе фиксатора для проведения остеосинтеза перелома предпочтение следует отдавать конструкциям с угловой стабильностью с целью профилактики их асептического расшатывания и миграции. ВИЧ-инфицированным пациентам с внесуставными переломами длинных костей конечностей показан динамический рентгенографический контроль на всех этапах консолидации перелома с целью выявления признаков нестабильности фиксатора, при первых признаках их выявления — решение вопроса об удалении конструкции с целью профилактики дальнейшего разрушения кости.

Литература

1. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. — Switzerland: UNAIDS, 2019. — 476 p.

2. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция / В.В. Покровский [и др.] // Информационный бюллетень № 44. — М., 2019. — 56 с.
3. UNAIDS. On the fast track to end AIDS. 2016.
4. Национальный доклад Российской Федерации о ходе выполнения Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом, принятой в ходе 26-й специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН, июнь 2001 г., 2013.
5. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 г: Справка. — М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. — 5 с.
6. Goh, S. S. L. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus infected individuals: a meta analysis of its prevalence and risk factors / S. S. L. Goh, P. S. M. Lai, A. T. B. Tan, S. Ponnampalavanar et al. // Osteoporosis International. — 2018. — Vol. 29(3). — P. 595–613. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4305-8>.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
8. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.
9. Negredo, E. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV infected patients / E. Negredo, A. H. Warriner // Current Opinion HIV AIDS. — 2016. — Vol. 11(3). — P. 351–357.
10. Hileman, C. O. Bone loss in HIV: a contemporary review / C. O. Hileman, A. R.Eckard, G. A. McComsey et al. // Current Opinion Endocrinology, Diabetes, Obesity. — 2015. — Vol. 22(6). — P. 446–51.
11. Ofotokun, I. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection / I. Ofotokun, K.Titanji, A.Vunnaet al. // AIDS. — 2016. — Vol. 30(3). — P. 405–14. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0000000000000918>
12. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.
13. Henriksen N.A, Meyhoff C.S, Wetterslev J, Wille-Jorgensen P, Rasmussen L.S, Jorgensen LN; PROXI Trial Group. Clinical relevance of surgical site infection as defined by the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention. J Hosp. Infect. 2010; 75: 173-177.
14. Бельский, И.Г. Структура переломов длинных костей конечностей у пострадавших, поступающих для хирургического лечения в городской многопрофильный стационар / И.Г. Бельский, Д.И. Кутянов, А.Ю. Спесивцев // Вестник Санкт-Петербургского Университета. — Март 2013. — С. 134.
15. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.
16. Любошиц, И.А. Анатомо-функциональная оценка исходов лечения больных с переломами длинных трубчатых костей и их последствий / И.А. Любошиц, Э.Р. Матис // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1980. — № 3. — С. 47–52.
17. Garnavos, C. New classification system for long-bone fractures supplementing the AO/OTA classification / C. Garnavos, N. K. Kanakaris, N. G. Lasanianos, P. Tzortzi, R. M. West // Orthopedics. — 2012; 35(5):e709-19. doi: 10.3928/01477447-20120426-26

References

1. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. — Switzerland: UNAIDS, 2019. — 476 p.
2. Pokrovskij V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V., Buravcova E.V. VICH-infekciya. Informacionnyj byulleten' № 44. M., 2019. — 56 s.
3. UNAIDS. On the fast track to end AIDS. 2016.
4. Nacional'nyj doklad Rossijskoj Federacii o hode vypolneniya Deklaracii o priverzhennosti delu bor'by s VICH/SPI-Dom, prinyatoj v hode 26-j special'noj sessii General'noj Assamblei OON, iyun' 2001 g., 2013.
5. VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii v 2017 g: Spravka. — M.: Federal'nyj nauchno-metodicheskij centr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora, 2018. — 5 s.
6. Goh, S. S. L. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus infected individuals: a meta analysis of its prevalence and risk factors / S. S. L. Goh, P. S. M. Lai, A. T. B. Tan, S. Ponnampalavanar et al. // Osteoporosis International. — 2018. — Vol. 29(3). — P. 595–613. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4305-8>.
7. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2019. — 254 s.
8. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.
9. Negredo, E. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV infected patients / E. Negredo, A. H. Warriner // Current Opinion HIV AIDS. — 2016. — Vol. 11(3). — P. 351–357.
10. Hileman, C. O. Bone loss in HIV: a contemporary review / C. O. Hileman, A. R.Eckard, G. A. McComsey et al. // Current Opinion Endocrinology, Diabetes, Obesity. — 2015. — Vol. 22(6). — P. 446–51.
11. Ofotokun, I. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection / I. Ofotokun, K.Titanji, A.Vunnaet al. // AIDS. — 2016. — Vol. 30(3). — P. 405–14. <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAD.0000000000000918>
12. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.
13. Henriksen N.A, Meyhoff C.S, Wetterslev J, Wille-Jorgensen P, Rasmussen L.S, Jorgensen LN; PROXI Trial Group. Clinical relevance of surgical site infection as defined by the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention. J Hosp. Infect. 2010; 75: 173-177.
14. Belen'kij I.G., Kutyanov D.I., Spesivcev A.YU. Struktura perelo — mov dlennykh kostej konechnostej u postradavshih, postupayushchih dlya hirur — gicheskogo lecheniya v gorskoj mnogoprofil'nyj stacionar Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. — mart 2013. — s. 134.
15. Abalo A, Patassi A, James Y.E, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. J Orthop Surg. 2010; 18: 224-227.

16. Lyuboshic I.A., Mattis E.R. Anatomico-funkcional'naya ocenka iskhodov lecheniya bol'nyh s perelomami dlinnyh trubchatykh kostej i ih posledstvij // Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. 1980. № 3. S. 47-52.

17. Garnavos, C. New classification system for long-bone fractures supplementing the AO/OTA classification / C. Garnavos, N. K. Kanakaris, N. G. Lasanianos, P. Tzortzi, R. M. West // Orthopedics. — 2012; 35(5):e709-19. doi: 10.3928/01477447-20120426-26.

Авторский коллектив:

Доронин Никита Геннадиевич — врач травматологического отделения Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева; e-mail: dor.nikita@gmail.com

Хорошков Сергей Николаевич — профессор кафедры травматологии и ортопедии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н.; e-mail: khoroshkov@yandex.ru

Максимов Семён Леонидович — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н.; e-mail: maximov_s@bk.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕПРЯМЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Д.В. Терешков¹, В.М. Мицура²

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

The diagnostic value of indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

D.V. Tereshkov¹, V.M. Mitsura²

¹Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus,

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Резюме

Цель: оценить возможность использования не прямых маркеров и рассчитанных на их основе индексов при определении выраженности фиброза печени для проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и своевременного назначения противовирусной терапии пациентам с хроническим гепатитом В.

Материалы и методы: обследовано 130 пациентов с хроническим гепатитом В (средний возраст $41,8 \pm 13,5$ лет, 70 % мужчин) с известной степенью выраженности фиброза на основании фиброэластометрии либо биопсии печени. Учитывались возраст пациентов, 9 показателей биохимического анализа крови, гемограммы и коагулограммы, а также 7 индексов, рассчитанных на их основе. Прогностическая значимость не прямых показателей фиброза и индексов оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты: с нарастанием стадии фиброза печени в периферической крови снижается уровень альбумина, протромбинового индекса, тромбоцитов, холестерина, повышается уровень аспаратаминотрансферазы, международного нормализованного отношения, гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы ($p < 0,01$). Все лабораторные показатели и индексы значимо различаются у пациентов с минимальным (F0–F1) и выраженным (F2–F4) фиброзом печени ($p < 0,01$). Наиболее прогностически значимы для определения выраженного фиброза печени индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT, а наиболее информативным (площадь под характеристической кривой 0,866) с чувствительностью 89,5 % и специфичностью 78,0 % при точке разделения $\geq 0,7$ является индекс GUCI.

Заключение: исследование не прямых маркеров фиброза печени легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и определения показаний к противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз печени, не прямые маркеры фиброза печени, индексы фиброза.

Abstract

Aim of investigation: The aim of the present study was to evaluate the possibility using of indirect liver fibrosis markers for the estimation of fibrosis severity and timely prescribing of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B.

Materials and methods: We examined 130 patients with chronic hepatitis B (mean age $41,8 \pm 13,5$ years, 70 % of men) having known liver fibrosis stage based on fibroelastography or liver biopsy. The age of patients, 9 parameters of biochemical blood analysis, complete blood count and coagulogram along with 7 indices calculated on their base were considered. Their prognostic values were estimated by means of ROC analysis.

Results: According to increase of liver fibrosis stage albumin, prothrombin index, platelet count, cholesterol reduce and aspartate aminotransferase, international normalized ratio, gamma-glutamyl transpeptidase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase levels rise ($p < 0,01$). All of the laboratory parameters and indices were significantly different ($p < 0,01$) in patients with minimal (F0–F1) and advanced (F2–F4) fibrosis. For patients with chronic hepatitis B the most significant predictors of advanced liver fibrosis (F2–F4) were: GUCI and King's score indices as well as eLIFT scale. Index GUCI had the best diagnostic performance (area under the receiver operating characteristic curve 0,866) with 89,5 % sensitivity and 78,0 % specificity at cut off $\geq 0,7$.

Conclusion: The assessment of indirect liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B can be easily performed at any stage of medical care; they are quite informative and can be used for the estimation of fibrosis severity and timely conducting antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis B, liver fibrosis, indirect liver fibrosis markers, fibrosis indices.

Введение

Несмотря на наличие эффективных систем скрининга, вакцинопрофилактики и противовирусной терапии, инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остаётся глобальной социально-экономической и медицинской проблемой. Около 2 миллиардов человек во всем мире имеют маркеры перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, а более 257 миллионов человек (3,5% мировой популяции) являются носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) с высоким риском прогрессирования заболевания печени. Ежегодно от цирроза и рака печени в исходе хронической ВГВ-инфекции умирает более 680 000 человек. Согласно имеющимся прогнозам, при отсутствии мер число людей, живущих с ВГВ, в ближайшие 40 – 50 лет сохранится на существующем высоком уровне; при этом в период с 2015 по 2030 г. от этого заболевания умрут 20 миллионов человек [1, 2].

Прогрессирование фиброза печени длительно протекает без значимой клинической симптоматики, нередко пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. На сегодняшний день достоверно установлено, что фиброз печени обратим. Терапия хронического гепатита В (ХГВ) направлена на устранение или ослабление действия этиологического фактора, что позволяет прекратить повреждение печени и прогрессирование фиброза и даже добиться обратного развития выраженного фиброза [3].

Одним из критериев для принятия решения о начале противовирусной терапии при ХГВ является информация о стадии фиброза печени. Противовирусная терапия показана, если имеется фиброз печени 2 стадии (F2) и выше [4,5].

Биопсия печени традиционно считается «золотым стандартом» при оценке заболеваний печени, однако у этого метода есть ряд существенных недостатков. Биопсия печени является дорогим и инвазивным исследованием с риском развития тяжелых осложнений, летальность после выполнения процедуры достигает 0,1%. Изменения при диффузных поражениях печени обычно неоднородны и выражены в различной степени, поэтому оценка фиброза на основании исследования небольшого фрагмента печёночной ткани может быть неточной. Важное значение имеет квалификация и опыт морфолога, что не позволяет исключить наличие субъективного фактора. Учитывая данные ограничения, биопсия не может применяться для мониторинга прогрессирования фиброза печени, а также для массового скрининга. Таким образом, обоснован интерес к неинвазивным методам определения выраженности печёночного фиброза, которые позволяют дать более точную оценку поражения пече-

ни и могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней. Кроме того, они являются более безопасными, дешёвыми и привлекательными для пациентов, чем биопсия [4, 6, 7, 8].

Неинвазивные методы определения фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический» (количественное определение биомаркеров в сыворотке) и «физический», основанный на измерении плотности ткани печени (фиброэластометрия). Изначально неинвазивные методы оценки выраженности фиброза печени были разработаны и преимущественно использовались у пациентов с хроническим гепатитом С. Однако в последние годы появляется все больше данных о возможности применения неинвазивной диагностики фиброза при ХГВ. Определение комплекса биомаркёров или комбинация анализа крови с эластометрией повышает точность диагностики фиброза и уменьшает потребность в проведении биопсии печени [6, 9, 10].

Биомаркеры фиброза делят на прямые и непрямые, они могут быть использованы по отдельности или в комбинации. К прямым маркерам фиброза относят продукты синтеза и распада печеночного матрикса (гиалуроновая кислота, коллагены, матриксные металлопротеиназы и др.). Данные маркеры не являются строго специфичными для печени, их определение имеет высокую стоимость и доступно не во всех лабораториях. Непрямые маркёры – это показатели функции печени, которые не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса. В указанную группу входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, гаптоглобин, количество тромбоцитов (Тр), протромбин (ПТИ), а также международное нормализованное отношение (МНО) [7, 8, 11].

Для оценки выраженности фиброза печени на основании определения непрямых маркёров предложены различные шкалы и индексы [6, 8, 9]. Наиболее известными из них являются: соотношение АСТ/АЛТ [12], индекс APRI (АСТ, Тр) [4,12], индекс FIB-4 (АСТ, АЛТ, Тр, возраст) [14,15]. Некоторые индексы и шкалы для определения фиброза печени включают в себя показатели протромбинового времени или МНО: индексы GUCI (предложен как индекс цирроза университетом Гётеборг – АСТ, МНО, Тр) [6,16,17] и King's score (АСТ, МНО, Тр, возраст) [18,19], а также шкала eLIFT (easy liver fibrosis test), которая учитывает сумму баллов по возрасту, полу, АСТ, ГГТ, Тр и протромбиновому времени [20]. Для диагностики фиброза печени у пациентов с ХГВ разработан S-index, учитывающий значения ГГТ, Тр и альбумина [21]. Комбинированные тесты могут быть основаны на слож-

ных запатентованных формулах (например, тесты FibroTest, Fibrometer, ELF) [6, 9].

В связи с тем, что проведение эластометрии печени доступно не во всех лечебных учреждениях, а исследования, основанные на запатентованных формулах, имеют высокую стоимость, представляют интерес методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГВ, которые могут быть выполнены в любой клинической лаборатории. Определение выраженности фиброза печени на основе не прямых маркеров фиброза позволит врачам на любом этапе оказания медицинской помощи отбирать пациентов с целью дообследования (фиброэластометрия, а в спорных или неясных случаях — биопсия печени) и своевременного проведения противовирусной терапии.

Цель исследования — оценить возможность использования не прямых маркеров и рассчитанных на их основе индексов для определения выраженности фиброза печени с целью проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и своевременного назначения противовирусной терапии пациентам с ХГВ.

Задачи исследования

1. Определить наличие связи не прямых маркеров фиброза и рассчитанных на их основе индексов со степенью фиброза печени, а также различий при минимальном и выраженном фиброзе у пациентов с ХГВ.
2. Установить наиболее прогностически значимые лабораторные показатели и индексы для определения выраженности фиброза печени при ХГВ.

Материалы и методы

На базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы обследовано 130 пациентов с ХГВ. Характеристика пациентов: средний возраст $41,8 \pm 13,5$ лет, 70% мужчин. Критерии исключения: ко-инфекция вирусами иммунодефицита человека, гепатита С, гепатита D; сопутствующие заболевания гепатобилиарной зоны (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени); пациенты, получающие антикоагулянтную или антиагрегантную терапию; возраст менее 18 лет. На момент включения в исследование пациенты не получали противовирусную терапию. Согласно классификации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) 2017 г. [5], по фазам хронической ВГВ-инфекции пациенты распределились следующим образом: HBeAg-позитивный ХГВ — 15 чел. (11,5%), HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция — 34 чел. (26,2%), HBeAg-негативный ХГВ — 81 чел. (62,3%). У всех участ-

ников исследования было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Оценка степени выраженности фиброза, согласно шкале METAVIR, от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) проводилась на основании фиброэластометрии либо биопсии печени.

У всех пациентов определяли показатели биохимического анализа крови — АЛТ, АСТ, ГГТ, ХС, щелочную фосфатазу (ЩФ), альбумин; гемограммы — Тр; параметры коагулограммы — ПТИ, МНО. Рассчитаны следующие индексы: соотношение АСТ/АЛТ; APRI = (АСТ / верхняя граница нормы АСТ) * 100 / Тр; FIB-4 = (возраст, лет * АСТ) / (Тр * $\sqrt{\text{АЛТ}}$); S-index = $1000 \cdot \text{ГГТ} / (\text{Тр} \cdot \text{альбумин}^2)$; GUCI = (АСТ / верхняя граница нормы АСТ) * МНО * 100 / Тр; King's score = возраст, лет * АСТ * МНО / Тр. Также была рассчитана шкала eLIFT, которая учитывает сумму баллов по возрасту, полу, АСТ, ГГТ, Тр и ПТИ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 10 с использованием непараметрических статистических критериев (ранговая корреляция по Спирмену, тест Манна — Уитни, двусторонний точный критерий Фишера), различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностического значения показателей (ROC-анализ) использовалась программа MedCalc.

Результаты и обсуждение

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: F0 — 46 чел. (35,4%), F1 — 31 чел. (23,8%), F2 — 20 чел. (15,4%), F3 — 7 чел. (5,4%) и F4 — 26 чел. (20,0%).

Проведен корреляционный анализ по Спирмену лабораторных показателей и индексов, а также возраста пациентов со степенью фиброза печени (F0 — F4). Все показатели имели статистически значимую корреляционную связь с выраженностью фиброза печени ($p < 0,01$). С нарастанием стадии фиброза снижался уровень альбумина ($r_s -0,58$, $p < 0,001$), ПТИ ($r_s -0,56$, $p < 0,001$), Тр ($r_s -0,48$, $p < 0,001$), ХС ($r_s -0,37$, $p < 0,001$), повышался уровень АСТ ($r_s 0,60$, $p < 0,001$), МНО ($r_s 0,58$, $p < 0,001$), ГГТ ($r_s 0,49$, $p < 0,001$). Также слабую положительную корреляционную связь со степенью фиброза печени имели возраст пациентов ($r_s 0,38$, $p < 0,001$), АЛТ ($r_s 0,35$, $p < 0,001$) и ЩФ ($r_s 0,27$, $p = 0,002$). Среди индексов наиболее значимую положительную корреляционную связь со степенью фиброза печени показали шкала eLIFT ($r_s 0,69$, $p < 0,001$), индексы GUCI ($r_s 0,69$, $p < 0,001$) и King's score ($r_s 0,68$, $p < 0,001$). Умеренная прямая корреляционная связь отмечена у индексов APRI ($r_s 0,64$, $p < 0,001$), S-index ($r_s 0,62$, $p < 0,001$), FIB-4 ($r_s 0,59$, $p < 0,001$), слабая — у соотношения АСТ/АЛТ ($r_s 0,23$, $p = 0,004$).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 — без фиброза и с минимальным фиброзом (F0–F1, n=77) и 2 — с продвинутым и выраженным фиброзом, включая цирроз печени (F2–F4, n=53). У пациентов этих двух групп с помощью теста Манна–Уитни проведено сравнение лабораторных показателей и индексов для оценки фиброза, а также возраста исследуемых. Все показатели и индексы статистически значимо различались в представленных группах ($p<0,01$), в связи с этим было решено оценить их диагностическую ценность для определения выраженного фиброза (F2–F4).

С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение лабораторных показателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, определялась чувствительность (Чв), специфичность (Сп), позитивная (ППЦ) и негативная прогностическая ценность (НПЦ) параметра при использовании найденной точки разделения. Также для характеристики потенциала теста по подтверждению и опровержению выраженного фиброза опреде-

лялся индекс Юдена, который рассчитывался по формуле: $Чв + Сп - 1$. Данные в порядке убывания показателя ППК представлены в таблице 1 ($p\leq 0,001$).

Также с помощью ROC-анализа проведена оценка прогностического значения для диагностики выраженного фиброза печени (F2–F4) некоторых индексов. Данные в порядке убывания показателя ППК представлены в таблице 2 ($p\leq 0,001$).

Наиболее значимыми для оценки выраженности фиброза печени (ППК $>0,85$) оказались индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT. Формулы для расчета индексов King's score и eLIFT включают возраст пациентов, который продемонстрировал слабую корреляционную связь с выраженностью фиброза и самую низкую прогностическую ценность среди всех оцениваемых показателей. Исходя из этого, наиболее информативным для определения выраженного фиброза печени (стадия F2–F4) с чувствительностью 89,5% и специфичностью 78,0% при точке разделения $\geq 0,7$ мы считаем индекс GUCI, который не учитывает возраст пациентов и имеет самые оптимальные диагностические характеристики (ППК=0,866, индекс Юдена =

Таблица 1

Прогностическое значение некоторых лабораторных показателей и возраста для определения продвинутого и выраженного фиброза (F2–F4) у пациентов с ХГВ

Показатель	ППК	95% ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Индекс Юдена
МНО	0,843	0,750–0,912	$>1,23$	71,1	86,0	79,4	79,6	0,57
ПТИ	0,830	0,754–0,890	$\leq 0,82$	58,5	90,9	81,6	76,1	0,49
АСТ	0,822	0,745–0,884	$>31,3$	96,2	63,6	64,6	96,1	0,60
Альбумин	0,801	0,722–0,866	$\leq 39,8$	64,2	89,6	81,0	78,4	0,54
ГГТ	0,753	0,670–0,825	$>35,8$	75,5	79,2	71,4	82,4	0,55
Тр	0,726	0,640–0,800	≤ 135	45,3	96,1	88,9	71,8	0,41
Возраст	0,721	0,635–0,796	>42	67,9	74,0	64,3	77,0	0,42

Таблица 2

Прогностическое значение индексов для определения продвинутого и выраженного фиброза (F2–F4) у пациентов с ХГВ

Показатель	ППК	95% ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Индекс Юдена
GUCI	0,866	0,777–0,930	$\geq 0,7$	89,5	78,0	75,6	90,7	0,67
eLIFT	0,856	0,783–0,911	>7	73,6	85,7	78,0	82,5	0,59
King's score	0,853	0,761–0,919	$>11,38$	81,6	82,0	77,5	85,4	0,64
APRI	0,831	0,756–0,891	$>0,67$	81,1	74,0	68,3	85,1	0,55
FIB-4	0,817	0,740–0,880	$>2,11$	64,2	92,2	85,0	78,9	0,56
S-index	0,812	0,734–0,875	$>0,16$	62,3	92,2	84,6	78,0	0,55
ACT/АЛТ	0,660	0,571–0,740	$>0,92$	50,9	80,5	64,3	70,5	0,31

0,67). График характеристической кривой для индекса GUCI представлен на рисунке.

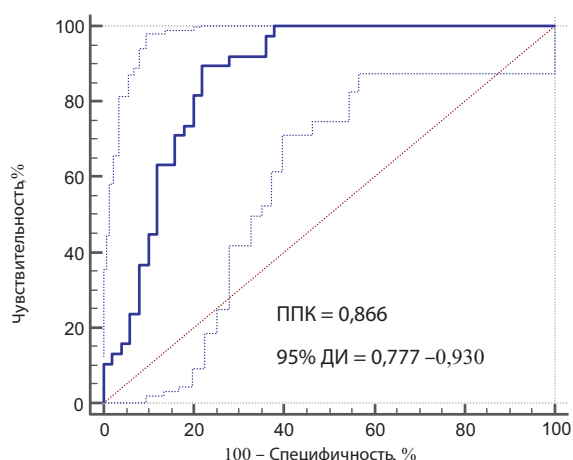


Рис. Характеристическая ROC-кривая для индекса GUCI, позволяющего определять продвинутый и выраженный фиброз (F2 – F4) у пациентов с ХГВ

При показателе индекса GUCI $\geq 0,7$ имеется высокая вероятность (75,6%) наличия выраженного фиброза печени, если показатель $< 0,7$, вероятность наличия выраженного фиброза составляет 9,3%.

Нельзя исключить возможность искажения результатов оценки фиброза печени при различных клинических фазах хронической ВГВ-инфекции. Поэтому был проведен анализ соответствия определения градаций фиброза с помощью индекса GUCI с оценкой на основе фиброэластометрии либо биопсии печени. Так, среди пациентов с HBeAg-положительным ХГВ результаты совпадают у 12 из 15 пациентов (80,0%; 54,1 – 93,7), среди пациентов с HBeAg-негативным ХГВ – у 68 из 81 (84%; 74,3 – 90,5), а из 34 пациентов с HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией совпадение результатов оценки фиброза отмечено у 33 (97,1%, 83,8 – 100). Статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). Таким образом, данная методика может успешно применяться для оценки выраженности фиброза при любой клинической фазе хронической инфекции, вызванной ВГВ, но наиболее информативна она у HBeAg-негативных пациентов.

Определение индекса GUCI не требует значительных финансовых затрат, основано на рутинных показателях (АСТ, МНО, Тр), доступных для любой клинической лаборатории, имеет простую формулу для расчета. Данное исследование достаточно информативно и может быть использовано в комплексе медицинских услуг, направленных на определение показаний к противовирусной те-

рапии и проведение динамического мониторинга прогрессирования фиброза у пациентов с ХГВ.

Выводы

1. При нарастании стадии фиброза печени в периферической крови снижается уровень альбумина, ПТИ, тромбоцитов, холестерина, повышается уровень АСТ, МНО, ГГТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Возраст пациентов имеет слабую положительную корреляцию с выраженностью фиброза. Все изученные лабораторные показатели и индексы существенно различаются у пациентов с минимальным (F0 – F1) и выраженным (F2 – F4) фиброзом печени.

2. Наиболее значимы для определения выраженного фиброза печени у пациентов с ХГВ индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT, а наиболее информативным (ППК = 0,866) с чувствительностью 89,5% и специфичностью 78,0% при точке разделения $\geq 0,7$, является индекс GUCI.

3. Оценка выраженности фиброза печени с помощью расчета индекса GUCI может успешно применяться при любой клинической фазе хронической инфекции, вызванной ВГВ, но максимально информативна у HBeAg-негативных пациентов.

4. Определение непрямых маркеров фиброза печени легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для динамического мониторинга прогрессирования фиброза, а также для отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии.

Литература

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081 – 1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
3. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatology* 2015;62:15 – 24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015 – 166 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017;67:370 – 398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatology* 2015;63:237 – 264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
7. Papastergiou V., Tsochatzis E., Burroughs A.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* 2012;25(2):218-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714123>

8. Шептулина, А.Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2015. — № 2. — С. 28 — 40.

9. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142(6):1293 — 1302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>

10. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014;34 (Suppl. 1):91 — 96. <https://doi.org/10.1111/liv.12393>

11. Фёдоров, П.Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П.Н. Фёдоров, Н.А. Беляков // Мед. академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16 — 23. — <https://rucont.ru/efd/614205>

12. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218 — 224. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.218>

13. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518 — 526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

14. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M.S., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317 — 1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>

15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(1):292 — 302. <https://doi.org/10.1002/hep.27382>

16. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:867-872. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>

17. Gudowska M., Gruszevska E., Panasiuk A., Cylwik B., Swiderska M., Flisiak R., Szmitkowski M., Chrostek L. Selected noninvasive markers in diagnosing liver diseases. *Laboratory Medicine* 2016;47(1):67 — 72. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmv015>

18. Cross T.J., Rizzi P., Berry P.A. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *European J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(7):730 — 738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>

19. Marpaung Y.A., Sembiring J., Zain L.H. Accuracy of liver fibrosis degree based on King's score to Fibroscan in chronic hepatitis B. *Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy* 2016;17(1):10 — 15. <https://doi.org/10.24871/171201610-15>

20. Boursier J., de Ledinghen V., Leroy V., Anty R, Francque S., Salmon D., Lannes A., Bertrais S., Oberti F., Fouchard-Hubert I, Calès P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatology* 2017;66:1158 — 1165. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.003>

21. Zhou K., Gao C.-F., Zhao Y.-P., Liu H.-L., Zheng R.-D., Xian J.-C., Xu H.-T., Mao Y.-M., Zeng M.-D., Lu L.-G. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1569 — 1577. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x>

References

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

2. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081 — 1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)

3. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatology* 2015;62:15 — 24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>

4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015 — 166 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>

5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017;67:370 — 398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatology* 2015;63:237 — 264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>

7. Papastergiou V., Tsochatzis E., Burroughs A.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* 2012;25(2):218-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714123>

8. Sheptulina A.F., Shirokova Y.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2015;2:28 — 40 (In Russian).

9. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142(6):1293 — 1302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>

10. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014;34 (Suppl. 1):91 — 96. <https://doi.org/10.1111/liv.12393>

11. Fedorov P.N., Belyakov N.A. Laboratory markers of liver fibrosis. *Medical academic journal* 2014;14(1):16 — 23 (In Russian). <https://rucont.ru/efd/614205>

12. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218 — 224. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.218>

13. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518 — 526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

14. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M.S., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317 — 1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>

15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(1):292 — 302. <https://doi.org/10.1002/hep.27382>

16. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index

of standard biochemical serum markers. Scand J Gastroenterol 2005;40:867-872. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>

17. Gudowska M., Gruszevska E., Panasiuk A., Cylwik B., Swiderska M., Flisiak R., Szmitkowski M., Chrostek L. Selected noninvasive markers in diagnosing liver diseases. Laboratory Medicine 2016;47(1):67–72. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmv015>

18. Cross T.J., Rizzi P., Berry P.A. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. European J Gastroenterol Hepatol 2009;21(7):730–738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>

19. Marpaung Y.A., Sembiring J., Zain L.H. Accuracy of liver fibrosis degree based on King's score to Fibroscan in chronic hep-

atitis B. Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy 2016;17(1):10–15. <https://doi.org/10.24871/171201610-15>

20. Boursier J., de Ledinghen V., Leroy V., Anty R, Francque S., Salmon D., Lannes A., Bertrais S., Oberti F., Fouchard-Hubert I, Calès P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. J Hepatology 2017;66:1158–1165. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.003>

21. Zhou K., Gao C.-F, Zhao Y.-P., Liu H.-L., Zheng R.-D., Xian J.-C., Xu H.-T., Mao Y.-M., Zeng M.-D., Lu L.-G. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1569–1577. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x>

Авторский коллектив:

Терешков Дмитрий Валерьевич — заведующий инфекционным отделением № 4 Гомельской областной инфекционной клинической больницы; тел.: +375-447-26-95-19; e-mail: tereshkovd@tut.by

Мицура Виктор Михайлович — декан медико-диагностического факультета, профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +375-296-47-17-10; e-mail: mitsura_victor@tut.by

НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА К КОРИ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

М.А. Белопольская^{1,2}, Т.Д. Григорьева¹, В.Ю. Аврутин³, Д.В. Потанина¹, А.В. Дмитриев², А.А. Яковлев^{1,4}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Measles immunity in different population groups

M.A. Belopolskaya^{1,2}, T.D. Grigoryeva¹, V.Yu. Avrutin³, D.V. Potanina¹, A.V. Dmitriev², A.A. Yakovlev^{1,4}

¹Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Institute for Systems Theory, Stuttgart, Germany

⁴Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить состояние иммунитета к кори в различных возрастных группах.

Материалы и методы: В 2018 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в Городском консультативно-диагностическом центре (вирусологическом) было обследовано 4444 человека: у 3783 человек исследование было выполнено при помощи набора реагентов для реакции пассивной гемагглютинации к кори (производитель Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия), в 661 случае был выполнен иммуноферментный анализ по определению IgG к вирусу кори с использованием тест-системы «ВектоКорь IgG» (производитель АО «Вектор-Бест», Россия). Зависимость уровня антител к кори (метод иммуноферментного анализа) от возраста была исследована у 518 пациентов.

Результаты: в данном исследовании было показано, что в настоящее время напряженность иммунитета во всех возрастных группах недостаточна. Даже среди медицинских работников был отмечен высокий процент серонегативных лиц. Показано наличие достоверной корреляции между уровнем IgG к кори и возрастом пациентов. Выявлены достоверные отличия по количеству серонегативных по кори лиц в различных возрастных группах.

Заключение: значительное количество серонегативных лиц в возрастной группе до 25 лет создает серьезный риск возникновения эпидемии кори. Данное исследование показывает необходимость дополнительной иммунизации против кори всех групп населения и особенно лиц молодого возраста.

Ключевые слова: корь, иммунитет, возраст, уровень антител кори.

Abstract

Objective: to examine the state of the immunity to measles in different age groups.

Materials and methods: In 2018, 4444 people were examined at the Diagnostic Center (virological). Among them, 3783 people were examined using the passive haemagglutination test for measles (manufactured by Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia). In the remaining 661 cases, the IgG to measles were detected using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by VektoMeasles IgG test (manufactured by Vector-Best, Russia). The correlation between the measles IgG level (ELISA) and the age was examined in 518 patients.

Results: In this study, the immunity to measles was shown to be insufficient in all groups of observed people. Even among medical staff, nearly 10 % had no protective level of measles antibodies. We have shown that the correlation between the measles IgG level and the age is statistically significant, so that the number of seronegative persons in different age groups differs significantly.

Conclusion: The highest ratio of seronegative individuals was found in the age group between 18 and 25 years (52,33 %), which can lead to serious measles outbreaks. Hence, this study confirms a strong need for additional immunization in all groups and especially in young population.

Key words: measles, immunity, age, level of measles antibodies.

Введение

Корь — это высококонтагиозное острое инфекционное вирусное заболевание. Один человек, болеющий корью, может заразить от 9 до 18 человек, не имеющих иммунитета к этому заболеванию [1]. Несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцинации, корь остается серьезной проблемой во всем мире. В последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в программах борьбы с инфекционными заболеваниями и вакцинации против кори [2]. По данным ВОЗ, за период с 2000 по 2017 г. вакцинация от кори привела к снижению глобальной смертности от кори на 80% [3]. Тем не менее, в 2017 г. корь стала причиной 110 000 летальных исходов в мире, в основном у детей до 5 лет. С 2017 г. в Европе в целом и в России в частности отмечен существенный подъем заболеваемости корью, в том числе среди взрослого населения. В последнее время были зарегистрированы большие вспышки заболеваемости корью в таких странах европейского региона, как Болгария, Румыния, Италия и др. В 2018 г. произошла вспышка заболеваемости корью на Украине — число заболевших корью с января по декабрь составило 53 218 человек (данные на 01.02.2019 г.). По данным ВОЗ, в 2018 г. в европейском регионе было зарегистрировано около 82 500 случаев кори, что составляет более чем 3-кратное увеличение по сравнению с 2017 г. [4]. В России в 2017 г. уровень заболеваемости корью составил 0,05 на 100 000 населения [5]. В 2018 г. показатель заболеваемости корью составил 1,73 на 100 000 населения. Наиболее высокие показатели заболеваемости корью отмечены в Москве, Московской и Калужской областях, Республике Дагестан, Республике Ингушетии и др. [6].

В Санкт-Петербурге в последние годы отмечался низкий уровень заболеваемости корью. По данным отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора, в 2016 г. случаев заболевания корью в Санкт-Петербурге зарегистрировано не было, в 2017 г. зарегистрированы всего 3 случая, причем все случаи были завозные. Однако с начала 2018 г. в Санкт-Петербурге наблюдается подъем заболеваемости. За первые 4 месяца в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 5 случаев кори, из которых 3 случая были завозными, а двое пациентов не выезжали за пределы региона. По состоянию на 30.09.2018 г. было зарегистрировано еще 30 случаев заболевания корью, из которых только 8 были завозными. Были выявлены 17 очагов инфекции, в том числе 2 в медицинских учреждениях города. Среди заболевших корью в 2018 г. было только 9 детей, а остальные 26 случаев были отмечены у взрослых пациентов, в том числе у 3 медицинских работников. В связи с ухудшением

эпидемической ситуации с заболеваемостью корью целесообразной является оценка напряженности иммунитета к кори у взрослого населения в Санкт-Петербурге, в том числе у медицинских работников.

Цель исследования — изучить состояние иммунитета к кори в различных группах населения.

Материалы и методы

В исследование были включены лица, обследованные на наличие иммунитета к кори в Городском консультативно-диагностическом центре (вирусологическом) (ГКДЦ) и поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (КИБ им. С.П. Боткина) в 2018 г. В Городском диагностическом центре (вирусологическом) было обследовано 4444 человека. Напряженность специфического иммунитета к кори определялась у 3783 человек при помощи набора реагентов для реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) к кори (производитель Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия). Положительными считались сыворотки с титром 1:10 и выше. В 661 случае был выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) по определению IgG к вирусу кори с использованием тест-системы «ВектоКорь IgG» (производитель АО «Вектор-Бест», Россия). Серопозитивными считались лица, у которых уровень антител класса IgG был выше 0,18 МЕ/мл. Анализ наличия протективного иммунитета к кори был проведен в следующих возрастных группах: у лиц младше 14 лет, от 14 до 64 лет и 65 лет и старше.

Для более детальной оценки напряженности иммунитета к кори у лиц разного возраста случайным образом была выбрана группа из 518 человек (средний возраст $45,05 \pm 1,44$ лет), обследованных в поликлиническом отделении КИБ им. С.П. Боткина. Обследуемые были разделены на 5 возрастных групп: группа 1 — возраст от 18 до 25 лет ($n=87$), группа 2 — 26–35 лет ($n=92$), группа 3 — 36–45 лет ($n=101$), группа 4 — 46–55 лет ($n=79$), группа 5 — 56 и старше лет ($n=159$). Оценка корреляции между уровнями антител к кори класса IgG и возрастом проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки результатов исследования в различных возрастных группах были использованы метод χ^2 и метод Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

В 2018 г. в ГКДЦ среди 661 обследованных методом ИФА серопозитивных к кори было 498 (75,3%), из 3783 обследованных методом РПГА серопозитивных было 3216 (85,0%). Данные о наличии иммунитета к кори в зависимости от возраста приведены в таблице 1.

Таблица 1

Наличие протективного иммунитета к кори в зависимости от возраста

Показатели	Возраст			Всего n = 4444
	До 14 лет	14 – 64 года	65 лет и старше	
	n = 169	n = 3896	n = 379	
Серопозитивные, абс. (%)	125 (73,9)	3261 (83,7)	327 (86,3)	3714 (83,6)
Серонегативные, абс. (%)	44 (26,1)	635 (16,3)	52 (13,7)	730 (16,4)
p	0,00179*	0,87487	0,17002	

*p<0,05.

Наибольший процент пациентов, имевших защитные антитела к кори, был выявлен в возрастной группе старше 65 лет. Среди детей младше 14 лет доля серонегативных была достоверно ($p<0,05$) выше, чем среди всех обследованных.

Среди 4444 обследованных в ГКДЦ лиц 2077 являлись работниками различных медицинских учреждений города. Мы сравнили частоту обнаружения защитных антител к кори у медработников и остальных обследованных. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Наличие протективного иммунитета к кори у медработников и остального населения

Группы обследованных		ИФА	РПГА
Медработники (n = 2077)		n = 121	n = 1956
Серопозитивные	Абс. (%)	110 (90,9)	1731 (88,5)
Серонегативные	Абс. (%)	11 (9,1)	225 (11,5)
Остальные (n = 2367)		n = 540	n = 1827
Серопозитивные	Абс. (%)	388 (71,9)	1485 (81,3)
Серонегативные	Абс. (%)	152 (28,1)	342 (18,7)
p		0,000011*	<0,00001*

*p<0,05.

Как видно из таблицы 2, среди работников медицинских учреждений количество серопозитивных по кори лиц достоверно выше, чем у остальных обследованных лиц, независимо от метода обследования. Однако даже среди медицинских работников далеко не все обследованные имеют защитный уровень антител к вирусу кори. Данные результаты показывают, что существует риск инфицирования медицинского персонала при контакте с больными корью, что подтвердилось в 2018 г., когда были зарегистрированы случаи заболевания корью среди работников медицинских учреждений.

В рамках данного исследования также были проанализированы уровни защитных антител к вирусу кори у лиц из различных возрастных групп. Взаимосвязь между уровнем IgG к кори и

возрастом обследованных лиц представлена на рисунке 1.

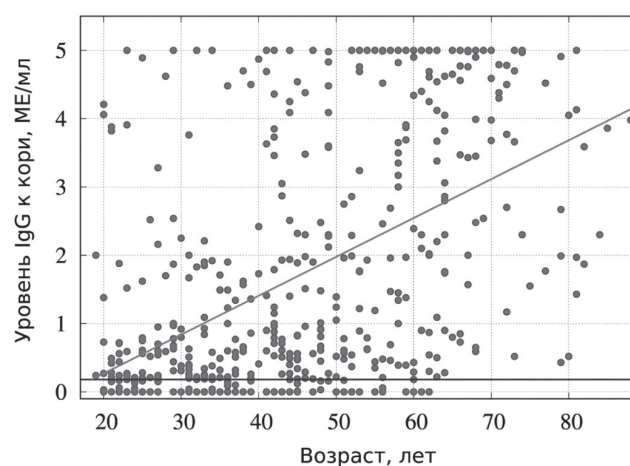


Рис. 1. Уровень IgG к кори у обследованных лиц в зависимости от возраста

Было выявлено наличие достоверной ($p<0,0001$) корреляции между уровнем защитных антител к кори и возрастом обследованных.

Соотношение серопозитивных и серонегативных по кори лиц в зависимости от возраста показано на рисунке 2.

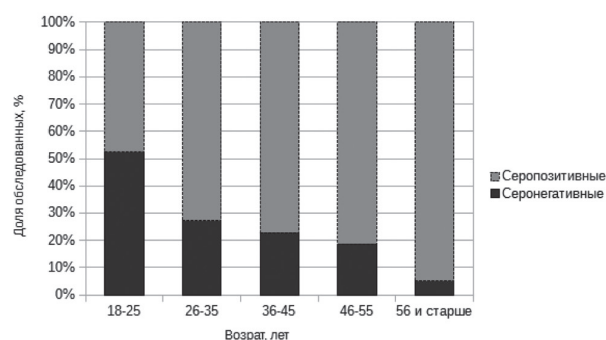


Рис. 2. Доля серопозитивных и серонегативных по кори лиц в различных возрастных группах

Как видно из рисунка 2, наибольшее количество пациентов, не имеющих защитного уровня антител к кори, встречается среди лиц молодого возраста, в то время как среди лиц старшего возраста количество серонегативных по кори существенно меньше. Значительное количество серонегативных по кори лиц в возрастной группе 18–25 лет может быть связано как с массовыми отказами от вакцинации в 1990-е гг., так и с угасанием защитного уровня антител с течением времени после вакцинации.

Мы сравнили уровни антител к кори в различных возрастных группах. Результаты показаны в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, достоверные отличия в уровнях антител по сравнению со всеми обследованными были выявлены в возрастных группах 18–25 лет, 26–35 лет и 56 лет и старше. Следует отметить, что с увеличением возраста обследованных медиана уровня IgG к кори увеличивается. Выявленная закономерность объясняется тем, что большинство людей более старшего возраста в детстве переболело корью. Протективные антитела, образовавшиеся после перенесенного заболевания, сохраняются, как правило, пожизненно и имеют более высокие уровни, чем антитела, образовавшиеся в результате вакцинации.

Данные о распределении по полу имелись у 105 обследованных. Было обследовано 69 женщин (средний возраст $43,29 \pm 3,94$) и 36 мужчин (средний возраст $40,36 \pm 6,05$). Уровни IgG к кори в зависимости от пола представлены в таблице 4. Достоверных отличий по уровню IgG к кори между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Массовая однократная вакцинация детей в возрасте 12 мес. и других слоев населения была

введена в России в 1968 г. Влияние этой вакцинации подтверждается имеющимися достоверными ($p < 0,000001$) отличиями в уровне антител у лиц, рожденных до и после 1967 г. Введение в Национальный календарь прививок в 1997 г. общей плановой ревакцинации коревой вакциной детей в возрасте 6 лет обеспечивает поддержание иммунитета к кори в более старшем возрасте, однако с течением времени и эта защита ослабевает. В последнее время активно обсуждается вопрос о необходимости проведения дополнительной иммунизации против кори [7]. В нашем исследовании наибольший процент серонегативных лиц был выявлен среди людей в возрастной группе 18–25 лет (52,33%). Во многом это может быть связано с усилением антипрививочных настроений в обществе и/или нарушениями сроков вакцинации в 1990-е гг. Выявленные нами достоверные отличия в уровне защитных антител к кори у людей, рожденных до и после 1967 г., а также достоверно большее количество серонегативных результатов у лиц молодого возраста указывают на необходимость введения повторной ревакцинации лиц, даже дважды привитых в детстве.

Заключение

В настоящее время напряженность иммунитета во всех возрастных группах недостаточна. Даже среди медицинских работников был отмечен достаточно высокий процент серонегативных лиц. Выявлены достоверные отличия по количеству серонегативных по кори лиц в различных возрастных группах. Наибольший процент серонегативных лиц был выявлен среди людей в возрастной группе 18–25 лет (52,33%). Данное исследование подтверждает необходимость дополнительной иммунизации, особенно лиц молодого возраста.

Таблица 3

Уровень протективных антител к кори в различных возрастных группах

Показатель	Возраст, лет					Все n = 518
	18–25	26–35	36–45	46–55	56 и выше	
	n = 87	n = 92	n = 101	n = 79	n = 159	
Медиана (1–3 квартили)	0,17 (0–0,56)	0,36 (0,04–0,98)	0,66 (0,2–1,79)	0,94 (0,342,3)	3,59 (1,46–4,9)	0,805 (0,2–3,27)
p	<0,00001*	0,000134*	0,194137	0,722945	<0,000001*	

*p<0,05.

Таблица 4

Уровни IgG к кори в зависимости от пола

Показатель	Мужчины, n = 36	Женщины, n = 69
Медиана (1–3 квартили)	0,765 (0,232–2,575)	0,74 (0,25–2,52)
p	0,77	

Литература

1. Moss WJ. Measles. //Lancet. 2017 2;390(10111):2490-2502
2. Melegaro A. Measles vaccination: no time to rest //The Lancet Global Health. — 2019. — Т. 7. — №. 3. — С. e282-e283.
3. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=GIN&commit=OK (18.05.2018)
4. WHO. Measles in Europe: record number of both sick and immunized. Available from: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized> [cited 2019 Feb 21]
5. Поздняков А.А. Проявления эпидемического процесса кори и краснухи на современном этапе / А.А. Поздняков, О.П. Чернявская //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17, №. 5. — С. 102.
6. Письмо Роспотребнадзора от 30.07.2019 № 02/10901-2019-32 «Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 году». — https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b34/30.07.2019_02_10901_2019_32_popova_a.yu..pdf
7. Костинов М.П. Необходима ли третья доза вакцины против кори — взгляд иммунолога / М.П. Костинов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 5. — С. 88 — 94.

References

1. Moss WJ. Measles. Lancet. 2017 2;390(10111):2490-2502
2. Melegaro A. Measles vaccination: no time to rest //The Lancet Global Health. — 2019. — 7(3). — P. e282-e283.
3. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=GIN&commit=OK (18.05.2018)
4. WHO. Measles in Europe: record number of both sick and immunized. Available from: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized> [cited 2019 Feb 21]
5. Pozdnyakov A. A., Chernyavskaya O. P. Manifestations of the Epidemic Process of Measles and Rubella at the Present Stage. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 45 — 53 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-45-53
6. The Letter of Rospotrebnadzor of July 30, 2019 No. 02 / 10901-2019-32 «The epidemiological situation of measles and rubella in 2018»
7. Kostinov MP., Shmitko AD, Solovieva IL, Savisko AA, Polishchuk VB Ryzhov AA, et al. Is a third dose of measles vaccine required — an opinion of an immunologist. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2016; 5: 88 — 94.

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Андреевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; научный сотрудник отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины; к.м.н.; тел.: +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

Григорьева Тамара Дмитриевна — заведующая Городского консультативно-диагностического центра (вирусологического) Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-70-32, e-mail: tamara.doc@mail.ru

Аврутин Виктор Юльевич — научный сотрудник Института теории систем автоматического управления, д.т.н.; тел.: +49-711-685-671-03, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de

Потанина Дарья Викторовна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812)777-80-12; e-mail: potanina_dariya@mail.ru

Дмитриев Александр Валентинович — директор Института экспериментальной медицины, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(812)234-68-68, e-mail: admitriev10@yandex.ru

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)717-28-48; e-mail: aay28@yandex.ru

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ (IL-1, TNF, IL-4, IL-10) В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДОВ БРЮШНОГО ТИФА

Д.Б. Мирзажанова, Н.Г. Гулямов

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

Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF), immunoregulatory (IL-4), and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the various outcomes of abdominal fever development

D.B. Mirzajanova, N.G. Gulamov

Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

У 35 больных брюшным тифом с исходом заболевания в выздоровление и у 6 больных с исходом в острое брюшнотифозное бактерионосительство изучена динамика изменений уровней провоспалительных (IL-1, TNF), иммунорегуляторных (IL-4) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Содержание цитокинов в периферической крови больных изучали в период разгара (2-я неделя), в периоды ранней (4-я неделя) и поздней реконвалесценции (перед выпиской). Контролем служили показатели 24 здоровых лиц. У больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление в период разгара болезни уровни главных провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF) были значительно выше, чем в группе больных с исходом в бактерионосительство. У обеих групп больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление и в формирование острого брюшнотифозного бактерионосительства изменения уровней IL-4 и IL-10 имели схожую динамику: показатели повышались в период разгара, а в периоды ранней и поздней реконвалесценции имели стойкую тенденцию к дальнейшему повышению. Из полученных результатов исследования динамики показателей исследованных цитокинов следует, что для процесса хронизации инфекционного процесса при брюшном тифе (формирования острого брюшнотифозного бактерионосительства) характерно недостаточное повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Ключевые слова: брюшной тиф, исходы заболевания, бактерионосительство, цитокины.

Введение

Брюшной тиф — острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Резервуар и источник инфекции — больной человек, реконвалесцент или здоровый бактерионоситель. В инкубационном периоде зараженный человек практически не опасен. Его опасность для окружающих увеличивается по мере развития болезни и достигает максиму-

Abstract

Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF), immunoregulatory (IL-4) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine levels was studied in 35 and 6 patients with abdominal fever with outcome of the disease in recovery and acute bacterial carriage, respectively. Level of cytokines in peripheral blood was studied at the height of the disease (the second week) and at the stages of early (the fourth week) and late (before hospital discharge) convalescence. Control group included 24 healthy individuals. At the height of the disease IL-1 and TNF levels were significantly higher in patients with disease recovery compared to patients with acute bacterial carriage. Dynamics of indices of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 in patients with acute abdominal fever with outcome in recovery and acute bacterial carriage was similar: the indices were increased at the height of the disease, at the stages of early and late convalescence the stable tendency to further increase was observed. Dynamics of proinflammatory (IL-1 and TNF) cytokines demonstrates that chronization of infectious process in abdominal fever/development of acute bacterial carriage is specified by insufficient increase of pro-inflammatory cytokines.

Key words: abdominal fever, outcome of the disease, bacterial carriage, cytokines.

ма на 2–3-й неделях заболевания при нарастающем выделении бактерий с фекалиями и мочой. Большинство реконвалесцентов освобождаются от возбудителя в течение 1–2 недель, однако у 10% переболевших этот процесс затягивается до 2–3 месяцев (острые бактерионосители). В 3–5% случаев бактерионосительство с периодическим выделением возбудителей в окружающую среду продолжается длительно, у некоторых — на протя-

жении всей дальнейшей жизни (хронические бактерионосители). Эпидемиологическая опасность хронического носителя зависит от соблюдения им правил личной гигиены.

Инфекционно-воспалительные заболевания остаются актуальной проблемой современной медицины. При многочисленных клинико-лабораторных наблюдениях выявлено, что при данных состояниях происходят изменения в иммунологической системе организма [2, 4, 5, 7]. В последние годы, благодаря развитию методов количественного определения уровней продукции цитокинов, был достигнут значительный прогресс в понимании роли некоторых цитокинов в норме и при патологии. Наиболее оптимальными для оценки уровней цитокинов являются иммуноферментные методы, которые высокоспецифичны, просты и быстры в исполнении. Сейчас практически невозможно назвать патологию, которая не была бы предметом изучения цитокинов [1]. Цитокинам принадлежит важная роль в развитии и течении заболеваний различных органов и систем. Эти белки различаются по физико-химическим свойствам, строению и функциональной активности [6].

IL-1 α и IL-1 β продуцируются моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками, В-лимфоцитами, эпителиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов. Мишенями являются клетки сосудистой стенки, гипоталамуса, печени, вызывают воспалительные сосудистые реакции, повышение температуры тела, индукцию секреции белков острой фазы. TNF продуцируется, в основном, макрофагами, а также моноцитами, NK- и Th1-клетками. Мишенью является сосудистая система, печень, нейтрофилы и многие типы клеток. Вызывает кахексию и воспалительные сосудистые реакции, индуцирует секрецию белков острой фазы, активирует нейтрофилы, вызывает апоптоз многих типов клеток, обладает прямым противоопухолевым эффектом.

IL-4 продуцируется Th-2 лимфоцитами, тучными клетками. Мишенью являются В и CD4⁺ Т-лимфоциты. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку в Th-2 лимфоциты, стимулирует экспрессию МНС-II в В-лимфоцитах и переключение иммуноглобулинов на IgG1 и IgE [3]. Является одним из противовоспалительных цитокинов в плане стимуляции аллергических реакций, связанных с активацией Th2, а также обладает иммунорегуляторными свойствами, в ряде случаев снижая активацию Th-1. IL-10 продуцируется CD4⁺ Т-лимфоцитами и В лимфоцитами, Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Мишенью являются Th-1, цитотоксические Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и экспрессию ими МНС-II, но снижает экспрессию

МНС-II и продукцию цитокинов макрофагами, моноцитами и дендритными клетками, ингибирует секрецию цитокинов Th1.

Учитывая, что развитие хронического инфекционного процесса связано с неадекватным развитием иммунных реакций в ответ на воздействие антигена *S. typhi* и связь выраженности иммунного ответа с продукцией цитокинов, нами изучена динамика провоспалительных цитокинов: IL-1 α и TNF, иммунорегуляторного цитокина IL-4, а также противовоспалительного медиатора IL-10.

Материалы и методы

У 35 больных брюшным тифом с исходом заболевания в выздоровление и у 6 больных с исходом в острое брюшнотифозное бактерионосительство изучена динамика уровней цитокинов в периферической крови. Содержание цитокинов у больных изучали в период разгара (2-я неделя), в периоды ранней (4-я неделя) и поздней реконвалесценции (перед выпиской). Контролем служили показатели 24 относительно здоровых человек, составивших группу сравнения.

Определение цитокинов: IL-1 α , TNF, IL-4 и IL-10 в периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к исследуемым цитокинам, сорбированных на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм на анализаторе «Stat-Fax» (США). Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы в Excel 2004, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем — 2–30 пг/мл.

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц содержание IL-1 в периферической крови составило $1,43 \pm 0,08$ пг/мл (рис. 1). У больных брюшным тифом с исходом в выздоровление содержание в крови IL-1 в период разгара болезни составило $29,14 \pm 1,14$ пг/мл, что многократно превышало показатели здоровых лиц. В периоды ранней и поздней реконвалесценции в крови у больных отмечалось понижение содержания IL-1 до $18,26 \pm 0,21$ пг/мл и до $6,97 \pm 0,14$ пг/мл соответственно. Тем не менее, к моменту выписки у больных данной группы показатели IL-1 в 4,9 раза превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 1).

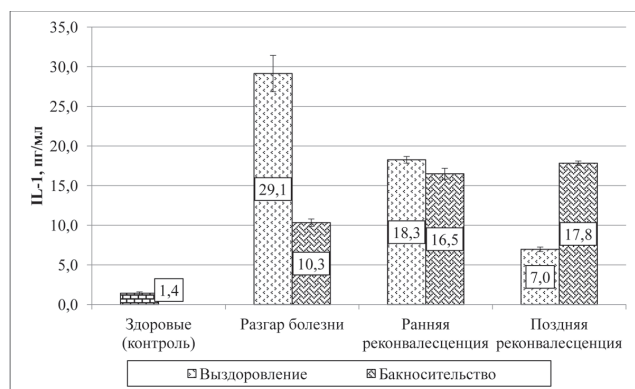


Рис. 1. Динамика изменений содержания IL-1 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-1 составило $10,33 \pm 0,18$ пг/мл, что в 7 раз превышало показатели здоровых лиц против 20 раз у выздоровевших. В отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечается дальнейшее повышение в крови содержания IL-1 до $16,50 \pm 0,27$ пг/мл и до $17,83 \pm 0,11$ пг/мл. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-1 в 12,5 раза превышали таковые у здоровых лиц (против 4,9 раза у выздоровевших) (см. рис. 1).

У здоровых лиц содержание TNF в периферической крови составило $1,49 \pm 0,18$ пг/мл (рис. 2), а динамика изменений его уровней при различных исходах брюшного тифа оказалась сходна с изменениями показателей IL-1. У больных с исходом брюшного тифа в выздоровление в период разгара заболевания уровни TNF повышались более чем в 21 раз относительно показателей у здоровых лиц. В последующем в периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа уровни TNF, как и IL-1, понижались и к периоду выписки больных лишь в 5 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 2).

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови TNF составило $11,83 \pm 0,23$ пг/мл, что в 8 раз превышало показатели здоровых лиц (против 21 раза у выздоровевших). В периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа, в отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство показатели TNF, как и показатели IL-1, продолжали повышаться и к моменту выписки почти в 13 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 2).

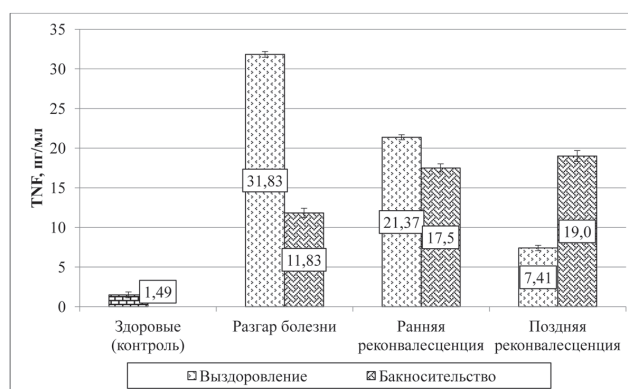


Рис. 2. Динамика изменений содержания TNF в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Итак, у больных брюшным тифом в процессе формирования исхода заболевания в выздоровление динамика основных провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF характеризуется резким повышением (более чем в 20 раз) в период разгара с последующим понижением в периоды ранней и поздней реконвалесценции заболевания. Однако к концу периода поздней реконвалесценции показатели IL-1 и TNF более чем в 4–4,5 раза превышали таковые у здоровых лиц.

У больных брюшным тифом в процессе формирования острого брюшнотифозного бактерионосительства динамика провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF имела существенные особенности. В период разгара брюшного тифа в периферической крови больных IL-1 и TNF повышались значительно меньше (в 7 и 8 раз соответственно), чем у больных с исходом в выздоровление (в 20 и более чем в 21 раз соответственно). В отличие от больных с исходом в выздоровление, у больных с исходом брюшного тифа в острое брюшнотифозное бактерионосительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечалось дальнейшее повышение показателей IL-1 и TNF (в 1,6 раза и в 1,1 раза), к моменту выписки в 12,8 раза превышая показатели здоровых лиц.

У здоровых лиц содержание IL-4 в периферической крови составило $2,67 \pm 0,10$ пг/мл (рис. 3). У больных брюшным тифом с исходом в выздоровление в период разгара болезни содержание в крови IL-4 составило $8,19 \pm 0,40$ пг/мл, что в 3 раза превышало показатели здоровых лиц. В периоды ранней и поздней реконвалесценции в крови у больных отмечается дальнейшее повышение содержания IL-4 до $17,54 \pm 0,16$ пг/мл и до $25,86 \pm 0,12$ пг/мл соответственно. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-4 почти в 10 раз превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 3).

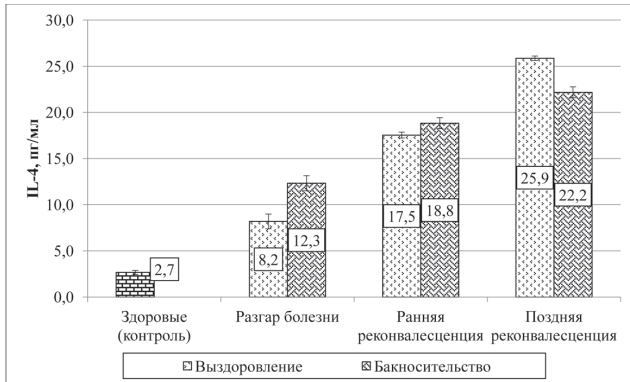


Рис. 3. Динамика изменений содержания IL-4 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-4 составило $12,33 \pm 0,32$ пг/мл, что в 4,6 раза превышало показатели здоровых лиц. Кратность повышения была больше, чем у выздоровевших (в 2,1 раза). В отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечается дальнейшее повышение в крови содержания IL-4 до $18,83 \pm 0,23$ пг/мл и до $22,17 \pm 0,23$ пг/мл (в 1,5 раза и в 1,2 раза) соответственно. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-4 в 8 раз превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 3).

У здоровых лиц содержание IL-10 в периферической крови составило $2,31 \pm 0,12$ пг/мл (рис. 4). Динамика изменений показателей противовоспалительного цитокина IL-10 при различных исходах брюшного тифа идентична динамике изменений показателей IL-4. У больных с исходом брюшного тифа в выздоровление в период разгара заболевания показатели IL-10 повышаются в 3,6 раза относительно показателей у здоровых лиц. В последующем в периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа показатели IL-10, как и IL-4, постепенно повышаются и к периоду выписки больных в 14 раз превышают показатели здоровых лиц (см. рис. 4).

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-10 составило $12,50 \pm 0,34$ пг/мл, что примерно в 5 раз превышало показатели здоровых лиц (против 3,5 раз у выздоровевших). В периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство показатели IL-10, как и показатели IL-4, продолжали повышаться и к моменту выписки в 11 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 4).

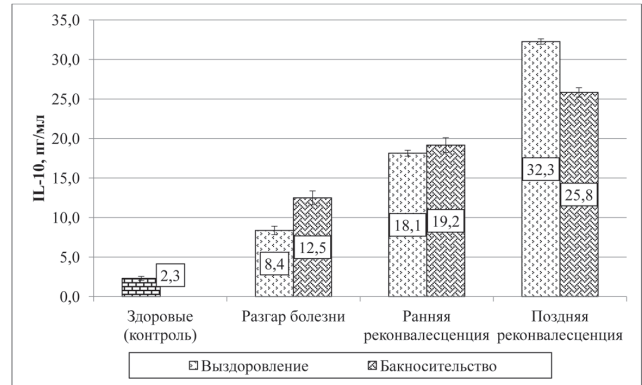


Рис. 4. Динамика изменений содержания IL-10 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Данные по сравнительной динамике изменений содержания цитокинов IL-1, TNF, IL-4 и IL-10 в периферической крови больных в зависимости от формирования различных исходов брюшного тифа приведены в таблице.

На основании анализа полученных данных по изменениям содержания цитокинов в периферической крови больных брюшным тифом можно отметить следующие закономерности. У больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление в период разгара болезни уровни главных провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF) значительно возрастали, вероятно, свидетельствуя о нормальной адекватной реакции иммунной системы на патоген с его последующей элиминацией. Вслед за этим их уровни снижались в связи с удалением патогена и отсутствием необходимости дальнейшей активации иммунной системы выздоравливающего больного. При этом у данной группы больных уровни иммуnoreгуляторного цитокина IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-10 в разгар болезни увеличивались не так значительно, не препятствуя правильному развитию противоинфекционного иммунитета.

У другой группы больных при исходе в острое бактерионосительство в период разгара заболевания уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови оказались существенно ниже, чем у больных с исходом в выздоровление, что может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы, недостаточном контроле патогена с формированием бактерионосительства. В отличие от выздоровевших больных, у группы пациентов с исходом в бактерионосительство уровни всех исследованных цитокинов нарастают постепенно, что может свидетельствовать о присутствии патогена в организме и продолжении активации иммунной системы. У этой группы больных высокие уровни IL-4 и IL-10, вероятно, способствуют не ограничению гипервоспалительных реакций,

Таблица

Сравнительная динамика показателей IL-1, TNF, IL-4 и IL-10 в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Показатели	Здоровые (контроль) (n = 24)	В числителе — исход болезни: выздоровление (n = 35) В знаменателе — исход болезни: острое бактерионосительство <i>S.typhi</i> (n = 6)						
		Периоды течения брюшного тифа						
		Разгар болезни	↑ОИИ или ↓ОИС	Ранняя реконвалесценция	↑ИИ или ↓ИС	Поздняя реконвалесценция	↑ИИ или ↓ИС	↑ОИИ или ↓ОИС
IL-1	1,43±0,08	29,14±1,14 10,33±0,18	↑20,37 ↑7,22	18,26±0,21 16,50±0,27	↓1,60 ↑1,59	6,97±0,14 17,83±0,11	↓2,63 ↑1,08	↑4,87 ↑12,47
TNF	1,49±0,18	31,83±0,18 11,83±0,23	↑21,36 ↑7,94	21,37±0,16 17,50±0,20	↓1,48 ↑1,48	7,41±0,17 19,00±0,27	↓2,88 ↑1,08	↑4,97 ↑12,75
IL-4	2,67±0,10	8,19±0,40 12,33±0,32	↑3,06 ↑4,62	17,54±0,16 18,83±0,23	↑2,14 ↑1,52	25,86±0,12 22,17±0,23	↑1,47 ↑1,18	↑9,69 ↑8,30
IL-10	2,31±0,12	8,37±0,27 12,50±0,34	↑3,62 ↑5,41	18,14±0,19 19,17±0,36	↑2,17 ↑1,53	32,26±0,17 25,83±0,23	↑1,78 ↑1,35	↑13,97 ↑11,18

↑ОИИ — индекс индукции — показатель кратности повышения показателя относительно контроля; ↓ОИС — индекс супрессии — показатель кратности понижения показателя относительно контроля; ↑ИИ или ↓ИС — относительно предыдущих показателей.

а подавлению адекватного функционирования иммунной системы, в частности, противоинфекционного иммунитета, связанного с активацией Th1. Действительно нарастание уровней IL-4 и IL-10 обнаружено в обеих группах обследованных больных с выздоровлением и формированием бактерионосительства. Однако у выздоровевших больных это может быть связано с нормальным процессом иммунорегуляции для ограничения избыточной активации иммунной системы, когда патоген уже уничтожен. Напротив, при бактерионосительстве продолжительное увеличение уровней IL-4 и IL-10 может приводить к развитию иммуносупрессии и длительной персистенции патогена в организме.

Заключение

Разница в иммунологических реакциях между обследованными группами больных, оцененная по уровням синтеза ключевых медиаторов, заключается в том, что у выздоровевших больных отмечен ранний значительный синтез основных провоспалительных цитокинов, очевидно, указывающий на своевременную активацию иммунной системы для удаления патогена из организма. У больных с развитием бактерионосительства синтез данных цитокинов оказался существенно ниже.

Литература

1. Акбиева, Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастроинтестинальной зоны / Д.С. Акбиева // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2. — С.12–17.
2. Ешмолов, С.Н. Цитокины ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционных поражениях ЦНС у детей / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Детские болезни. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 17–21.

3. Варюшина, А.С. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации : дисс.... докт. мед. наук / А.С. Варюшина. — СПб., 2012. — 223 с.

4. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.) // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, прил. № 1. — С. 260.

5. Притулина, Ю.Т. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при инфекционных заболеваниях / Ю.Т. Притулина [и др.] // Актуальная инфектология. — 2014. — № 1 (2). — С. 40–44.

6. Симбирцев, А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов / А.С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. — 2019. — № 18 (1). — С. 84–95.

7. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvayuk A. P., Gorbenco O. M., Obukhova O.O., Trunov A.N. Comparative analysis of the balance of cytokines in blood serum and urine in children with chronic pyelonephritis in the stage of clinical remission // Allergology and Immunology, Volume 8, No. 1, 2007, P. 132–133.

References

1. Akbieva D.S. The role of cytokines in the development of diseases of the gastroduodenal zone // Modern problems of science and education. — 2017. — No. 2. - S.12-17
2. Yeshmolov S. N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M. Cytokines TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 and their role in the immune response in infectious lesions of the central nervous system in children // Children's diseases.-2018.-T17, No. 1.-P.17-21
3. Varyushina A.S. Pro-inflammatory cytokines in the regulation of inflammation and repair // Diss Doctor of Medical Science — St. Petersburg, 2012.
4. Nagoyev BS, Nagoyeva M.Kh., Kambachokova E.A. On the role of cytokines in the regulation of the immune system in infectious diseases // Materials of the III Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases (Moscow, March 28-30, 2011) // Infectious diseases. — 2011. — T. 9, adj. No. 1. — S. 260.

5. Pritulina Yu.T., Krivoruchko IV, Schentsova VV, Fil G.T. and other Practical significance of the analysis of the cytokine profile in infectious diseases // Actual infectology.- 2014.-№1 (2) .- P.40-44

6. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system // Bulletin of Siberian medicine. -2019.-18 (1) .- С. 84—95

7. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvayuk A. P., Gorbenko O. M., Obukhova O.O., Trunov A.N. Comparative analysis of the balance of cytokines in blood serum and urine in children with chronic pyelonephritis in the stage of clinical remission // Allergology and Immunology, Volume 8, No. 1, 2007, P. 132-133].

Авторский коллектив:

Мирзажанова Доно Баходировна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998-90-943-06-05

Гулямов Нариман Гулямович — профессор Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, д.м.н., профессор; тел.: +998-90-348-38-76, e-mail: nariman1946@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА HCV-ИНФЕКЦИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Лиознов^{1,2}, М.С. Ножкин¹, О.В. Горчакова¹, Т.В. Антонова¹

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

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Characteristics of HCV infection in oncohematological patients

D.A. Lioznov^{1,2}, M.S. Nozhkin¹, O.V. Gorchakova¹, T.V. Antonova¹

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

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

Резюме

Цель: клинико-лабораторная характеристика HCV-инфекции у больных онкогематологическими заболеваниями.

Материал и методы: в исследование включены 106 больных с положительным результатом обследования на антитела к HCV (anti-HCV) в сыворотке крови, проходивших обследование или лечение в 5 специализированных онкогематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга в 2018–2019 гг.

Лабораторное обследование включало: определение активности АлАТ и АсАТ, качественное (чувствительность — 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК HCV и генотипирование HCV методом ПЦР в режиме реального времени. Наличие и степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методом непрямой эластометрии на аппарате Fibroscan.

Результаты исследования: среди пациентов преобладали мужчины (62,2%), большинство больных (67%) молодого и среднего возраста (18–59 лет).

ХГС подтвержден у 68% пациентов, из них у 41,7% выявлен HCV генотип 3. В 32% случаев РНК HCV не выявили, что позволяет предположить естественную элиминацию вируса. У 40% пациентов с подтвержденной вирусемией установлен выраженный цирроз (F3) или фиброз печени (F4). Нормальная активность АлАТ отмечена у большинства больных.

На диспансерном наблюдении у врача-инфекциониста состояли 86% от числа больных с установленным диагнозом ХГС до настоящего исследования. Противовирусная терапия ХГС проведена 19% пациентов.

Заключение: обнаружение значительной доли пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени и генотипом 3 HCV, обуславливающим наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС, которым целесообразно назначать противовирусные препараты прямого действия в ранние сроки после установления диагноза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, онкогематологические заболевания, диспансерное наблюдение.

Abstract

Objective: clinical and laboratory characteristics of HCV infection in patients with oncohematological malignancies.

Materials and Methods: The study included 106 patients with a positive serum HCV antibody (anti-HCV) test result, who were examined or treated in 5 specialized oncohematological units of different hospitals in Saint Petersburg in 2018–2019. Laboratory tests included: ALT and AST activity, qualitative (with sensitivity of 60 IU/ml) and quantitative determination of HCV RNA, as well as HCV genotyping by real-time PCR. The presence and the grade of liver fibrosis according to the METAVIR scale were evaluated by indirect elastography on Fibroscan.

Results: Men were predominant (62,2%), and most of patients (67%) were of young and middle age (18–59 years old). HCV infection was confirmed in 68% patients, and in 41.7% of them HCV genotype 3 was detected. HCV RNA was not detected in 32% cases, suggesting the spontaneous clearance of the virus. Severe liver fibrosis (F3) or cirrhosis (F4) were found in 40% patients with confirmed viremia. In most patients, the normal ALT activity level was registered.

86% patients diagnosed with HCV infection were followed up by an infectious disease specialist until the present study. 19% patients received antiviral therapy for HCV infection.

Conclusion: A significant proportion of patients with advanced liver fibrosis and HCV 3 genotype, causing the greatest difficulties in antiviral treatment for HCV infection, was revealed. Prescription of direct-acting antiviral agents in the early terms after establishment of the diagnosis is reasonable.

Key words: chronic hepatitis C infection, oncohematological malignancies, follow-up monitoring

Введение

Злокачественные заболевания крови и хронические вирусные гепатиты отнесены к социально значимым заболеваниям, что определяется их распространением, высокой заболеваемостью и рисками неблагоприятных исходов. Так, в Российской Федерации в 2018 г. злокачественные новообразования лимфатических и кроветворных тканей были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7% [1]. При этом заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) остается стабильно высокой и составила в 2018 г. 32,7 случаев на 100 тыс. населения [2].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных заболеваний крови, увеличивается продолжительность и улучшается качество жизни пациентов. Между тем эта категория больных остается группой высокого риска гемоконтактного заражения возбудителями вирусных гепатитов [3–6]. У пациентов с заболеваниями системы крови в 2 раза чаще обнаруживают инфицированность вирусами гепатита В и гепатита С по сравнению с популяционными данными в России [7]. Важно, что в отсутствие специфической профилактики лидирующее положение в развитии посттрансфузионного гепатита заняла инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV-инфекция).

Следует отметить, что обсуждается возможная роль вируса гепатита С в возникновении некоторых злокачественных заболеваний крови, в частности, В-клеточных лимфом. Так, по результатам метаанализа подтвержден высокий риск развития неходжкинских лимфом у больных ХГС, у которых эти заболевания встречаются в 2–2,5 раза чаще, чем у пациентов без HCV-инфекции [8].

Значение для клинической практики имеет возможная связь HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Однако нет однозначного суждения о влиянии сопутствующего ХГС на результаты лечения этих пациентов. Это связано с тем, что диагностика HCV-инфекции нередко ограничивается лишь выявлением у больного антител к HCV, наличие которых не отражает характер патологического процесса. Изменения биохимических показателей функционального состояния печени (активность АлАТ и АсАТ, концентрация билирубина в крови) у больных злокачественными заболеваниями крови, указывающие на нарушение функции печени, могут быть связаны с разными причинами: специфическим поражением печеночной ткани, использованием цитотоксических

химиопрепаратов, развитием осложнений ТГСК и активностью ХГС. Ранее нами установлено достоверное увеличение активности АлАТ и АсАТ (в 2–4 раза) на фоне лечения онкогематологического заболевания у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами по сравнению с исходными показателями [9].

Длительное время для лечения ХГС использовали препараты рекомбинантного интерферона альфа. Однако применение интерферонов при ХГС у онкогематологических пациентов имеет значительные ограничения, и данные об их эффективности малочисленны. Так, в 2008 г. опубликованы результаты наблюдения за 99 пациентами, получившими ТГСК и имеющими сопутствующую HCV-инфекцию. Показания к проведению противовирусной терапии имели 36 больных, но лечение получили только 22 человека (в остальных случаях препараты интерферона были противопоказаны). Устойчивый вирусологический ответ был получен у 20% больных, получавших препараты интерферона в сочетании с рибавирином и лишь в 10% случаев при монотерапии интерферонами [10]. Современная этиотропная терапия ХГС препаратами прямого противовирусного действия не только предполагает высокую эффективность, но и значительно расширяет возможности лечения пациентов с измененным преморбидным фоном. Это подтверждают, например, результаты успешного лечения реципиентов при трансплантации почек и печени [11, 12].

В связи с этим практический интерес представляет характеристика активности патологического процесса, обусловленного HCV-инфекцией у онкогематологических больных, для разработки рекомендаций по тактике ведения этих пациентов.

Цель исследования — клинико-лабораторная характеристика HCV-инфекции у больных онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В период с января 2018 г. по сентябрь 2019 г. в исследование включены 106 больных с положительным результатом обследования на антитела к HCV (anti-HCV) в сыворотке крови, проходивших обследование или лечение в 5 специализированных онкогематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга.

Для оценки социально-демографических характеристик больных, анамнеза заболевания, возможных путей и сроков инфицирования HCV проведено анкетирование пациентов.

Лабораторное обследование включало: определение концентрации билирубина и активности АлАТ и АсАТ, качественное (чувствительность — 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК

HCV и генотипирование HCV методом ПЦР в режиме реального времени на приборе STRATA-GENE MX 300 (США) и DT-96 (Россия).

Наличие и степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методом не прямой эластометрии на аппарате Fibroscan.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Для статистической обработки использованы методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов в возрасте от 2 лет 6 месяцев до 81 года, включенных в исследование, преобладали лица мужского пола — 64 человека (62,2%). Большинство больных (71 чел., 67%) — молодого и среднего возраста (18–59 лет).

Неходжкинские лимфомы были диагностированы в 36% случаев (38 чел.), у 21% пациентов (22 чел.) — острый лимфобластный лейкоз, у 13% (14 чел.) — острый миелобластный лейкоз.

Установлено, что у 37 пациентов (35,0%) диагноз гематологического заболевания и HCV-инфекция были выявлены одновременно, из них у 20 человек (18,9%) anti-HCV выявлены при проведении данного исследования. У 24 больных (22,5%) антитела к HCV обнаружены на фоне терапии основного онкогематологического заболевания, из них у 14 пациентов anti-HCV выявлены через 1–2 года, у 8 — через 3–4 года и у 2 человек — через 5 лет и более после установления диагноза злокачественного заболевания крови. Данный факт косвенно подтверждает связь инфицирования HCV с высокой «парентеральной нагрузкой», обусловленной лечением основного заболевания. У 45 пациентов (42,5%) инфицированность HCV была зарегистрирована до установления диагноза заболевания крови: за 1–2 года — у 12 человек, более чем за 5 лет — у 23 больных.

У 15 пациентов был опыт употребления внутривенных наркотических средств. Сопутствующая ВИЧ-инфекция установлена у 14 больных, все они получали АРВТ.

Для уточнения диагноза HCV-инфекции всем пациентам проведено качественное определение РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР. Виремия обнаружена у 52 больных (49%). У 20 пациентов диагноз ХГС и генотип возбудителя был установлен ранее. Эти больные получили курс противовирусной терапии ХГС и на момент обследования у них определялись anti-HCV, но РНК HCV методом ПЦР не определялась. У 34 пациентов (32%) РНК HCV не выявили, что позволяет предпо-

ложить естественную элиминацию вируса, однако требует повторного обследования и наблюдения.

У 52 пациентов с положительным результатом ПЦР была определена вирусная нагрузка. В большинстве случаев (42,3%) она была низкая (менее 800 000 МЕ/мл) и у 4 пациентов — высокая.

Проспективное исследование и сбор ретроспективных данных о генотипировании вируса гепатита С установили преобладание генотипов 1 и 3, что совпадает с популяционными данными в Российской Федерации (табл. 1).

Таблица 1

Генотипы HCV у онкогематологических пациентов с ХГС

Генотип HCV	Число пациентов		Всего n = 72
	проспективное исследование n = 52	ретроспективные данные n = 20	
1	25	13	38 (52,8%)
2	3	—	3 (4,1)
1–2	1	—	1 (1,4%)
3	23	7	30 (41,7%)

У 18 из 52 пациентов (34,6%), у которых обнаружена положительная ПЦР HCV, активность АлАТ была незначительно повышена (в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы), в остальных случаях активность АлАТ не превышала нормальных значений (до 40 МЕ/л). Повышение активности АлАТ служит сигнальным показателем, указывающим на развитие цитолиза гепатоцитов, и учитывается как важный диагностический маркер гепатита. При ХГС возможно длительное субклиническое течение заболевания не сопровождающееся лабораторными признаками цитолиза или проявляющееся эпизодическим и/или незначительным повышением активности трансаминазы. Между тем следует учитывать, что у онкогематологических больных причины повышения активности АлАТ могут быть обусловлены основным заболеванием или его терапией, и, соответственно, этот биохимический показатель должен трактоваться в каждом случае индивидуально.

Уровень билирубина незначительно превышал норму у 4 больных, что не сопровождалось желтухой.

Определение степени фиброза печени выполнено 55 (51,9%) пациентам. У остальных больных непрямая эластометрия не проведена из-за тяжести состояния пациентов или развития летального исхода, а также у детей до 14 лет в связи с отсутствием детского датчика для проведения исследования. Как видно из данных таблицы 2, у 60% больных обнаружено отсутствие фиброза или на-

чальные его стадии (F1 – 2), и, соответственно, выраженный фиброз (F3) или цирроз печени (F4) – у 40% пациентов. Кроме того, в 3 случаях определяли признаки декомпенсированного цирроза печени (признаки портальной гипертензии по данным УЗИ, в 2 случаях – асцит, у 1 больного – варикозное расширение вен пищевода 3 степени).

Таблица 2

Результаты определения степени фиброза (шкала METAVIR) у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС

Степень фиброза печени	Число пациентов		Генотип HCV	Число пациентов	
	абс.	%		абс.	%
F0 – 1	26	47,3	1	13	50,0
			2	3	11,5
			3	10	38,5
F2	7	12,7	1	1	14,0
			2	0	–
			3	6	86,0
F3	13	23,6	1	6	46,0
			2	0	–
			3	7	54,0
F4	9	16,4	1	5	55,6
			2	0	0
			3	4	44,4

На диспансерном наблюдении у врача-инфекциониста в поликлинике по месту жительства находились 74 пациента, что составляет 86% от числа больных с установленным диагнозом ХГС до настоящего исследования. Противовирусная терапия ХГС была рекомендована 25 больным и проведена с устойчивым вирусологическим ответом – 20 пациентам (включая 5 больных ВИЧ-инфекцией), из них 18 человек получали препараты прямого противовирусного действия и двое – комбинированную терапию, включающую препараты интерферона альфа и рибавирин. Следует отметить, что лишь 7 пациентам противовирусная терапия была назначена и проведена в год выявления ХГС, остальные больные получили лечение через 4 – 5 лет после выявления ХГС, в одном случае – через 19 лет.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что среди 106 больных онкогематологическими заболеваниями с положительным результатом обследования на anti-HCV в сыворотке крови сопутствующий ХГС подтвержден в 68% случаев (72 чел.). Генотип 3 вируса гепатита С, обуславливающий наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС, определен у 42% больных. У 40% пациентов с подтвержденной вирусемией обнаружены выраженный цирроз (F3)

или фиброз печени (F4). Нормальная активность АлАТ отмечена у большинства больных и лишь у трети – незначительное повышение активности (в 1,5 – 3,0 раза) выше верхней границы нормы.

Обращает на себя внимание факт выявления anti-HCV на фоне лечения онкогематологической патологии у 22,5% больных, что косвенно подтверждает связь инфицирования HCV с проведением терапии основного заболевания. С другой стороны, у трети пациентов anti-HCV были выявлены при обследовании в связи с установлением онкогематологического диагноза, что свидетельствует о недостаточном выявлении HCV-инфекции в популяции в целом. Установлено, что у 40% больных, не получавших противовирусную терапию (у 32 из 86 чел.), не определялась РНК возбудителя, что позволяет предположить его естественную элиминацию.

Представляют интерес данные о предшествующем диспансерном наблюдении больных у врача-инфекциониста и терапии ХГС. Несмотря на то, что большинство пациентов (86%) находились под диспансерным наблюдением в поликлинике по месту жительства, лишь 27% из них проведена эффективная противовирусная терапия, при этом в основном через несколько лет после установления диагноза ХГС.

Заключение

Выявление антител к вирусу гепатита С у больного с онкогематологическим заболеванием ставит перед лечащим врачом ряд клинических вопросов, прежде всего необходимость подтверждения хронизации гепатита и установления степени фиброза печени. С другой стороны, известна связь HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Все это определяет потребность в назначении противовирусной терапии ХГС и проведении дифференциальной диагностики для установления причины патологического изменения показателей функции печени.

В нашем исследовании установлена значительная доля пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени и генотипом 3 HCV, обуславливающими наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС. Учитывая, что в современных условиях показания к назначению противовирусной терапии ХГС значительно расширены, при обнаружении вирусемии целесообразно назначать противовирусные препараты прямого действия в ранние сроки после установления диагноза для предупреждения прогрессирования ХГС и развития осложнений при проведении терапии онкогематологического заболевания.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / год ред. А.Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОМ им. А.П.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
3. Булиева, Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах / Н.Б. Булиева // Медицинский альманах — 2011. — № 5. — С. 132–137.
4. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. World Journal Gastroenterol. 2014; 20(32): 11054-61.
5. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D. et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. World Journal Gastroenterol. 2015; 21(45): 12896-953.
6. Arcaini L, Besson C., Frigeni M., et al. Interferon- free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood. 2016; 128 (21): 2527-32.
7. Гармаева, Т.Ц. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар / Т.Ц. Гармаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2009. — Т. 54, № 1. — С. 3–9.
8. Pozzato G., Mazzaro C., Dal Maso L. et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. World Journal of Haematology. 2016; 8(2): 107-16.
9. Антонова, Т.В. Структура вирусных гепатитов и динамика цитолитического синдрома у больных онкогематологическими заболеваниями / Т.В. Антонова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, № 2. — С. 55–61.
10. Peffault de Latour R., Ribaud P., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. Journal of Hepatology. 2008; 48: 1008–17.
11. Chute D., Chung R., Sise M. et al. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. Kidney Int. 2018; 93 (3): 560–7.
12. Reau N., Kwo P., Rhee S. et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection. J. Hepatol. 2017; 66 (1): 90–3.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) /Edited by A.D. Kaprin [et al.] — М.: MNIOMI im. A. p. Herzen-branch of the Federal state budgetary institution "NMHC of radiology" of the Ministry of health of Russia; 2019 (in Russian).
2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — Moscow: Federal service for supervision of consumer protection and human welfare; 2019 (in Russian).
3. Buleeva, N. B. Medical almanac. 2011; 5: 132-7 (in Russian).
4. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. World Journal Gastroenterol. 2014; 20(32): 11054-61.
5. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D. et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. World Journal Gastroenterol. 2015; 21(45): 12896-953.
6. Arcaini L, Besson C., Frigeni M., et al. Interferon- free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood. 2016; 128(21): 2527-32.
7. Garmaeva T.S, Kulikov S. M., Mikhailova E. A., et al. Hematology and Transfusiology. 2009; 54(1): 3 – 9 (in Russian).
8. Pozzato G., Mazzaro C., Dal Maso L. et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. World Journal of Haematology. 2016; 8(2): 107-16.
9. Antonova T. V., Nozhkin M. S., Karnaukhova E. Yu., et al. Journal of Infectology. 2018; 10(2): 55 – 61 (in Russian).
10. Peffault de Latour R., Ribaud P., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. Journal of Hepatology. 2008; 48: 1008–17.
11. Chute D., Chung R., Sise M. et al. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. Kidney Int. 2018; 93 (3): 560–7.
12. Reau N., Kwo P., Rhee S. et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection. J. Hepatol. 2017; 66 (1): 90–3.

Авторский коллектив:

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

Ножкин Михаил Сергеевич — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovatr28@yandex.ru

ТЯЖЕЛЫЙ ГРИПП КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЁГКИХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ю.Э. Мелёхина, О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, Ю.В. Борзова, Е.В. Шагдилеева, Т.С. Богомолова, О.А. Шурпицкая, Н.Н. Клишко

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

Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of severe influenza (case report)

Yu.E. Melekhina, O.V. Shadrivova, E.V. Frolova, Yu.V. Borzova, E.V. Shagdileeva, T.S. Bogomolova, O.A. Schurpitskaya, N.N. Klimko

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

Резюме

В последние годы увеличилась частота инвазивного аспергиллеза у больных без типичных факторов риска. В статье представлен случай успешного лечения инвазивного аспергиллеза лёгких, возникшего на фоне гриппа A(H1N1), и обзор литературы. Показана необходимость своевременной диагностики и адекватной антимикотической терапии у больных тяжёлым гриппом.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus spp.*, грипп, вориконазол.

Abstract

During last years the frequency of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in immunocompetent patients has increased. Clinical case report of successful treatment invasive aspergillosis with influenza A(H1N1) presented in the article. We analyzed the special literature of patients with IPA following influenza infection. The timely identification and treatment of these patients are necessary.

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus spp.*, influenza, voriconazole.

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) лёгких — тяжёлая микотическая инфекция, возникающая преимущественно у иммунокомпрометированных больных и сопровождающаяся высокой летальностью. Известными факторами риска развития ИА у этой категории пациентов являются: длительная нейтропения, реакция «трансплантат против хозяина», высокодозная цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, синдром приобретённого иммунодефицита, а также первичные иммунодефициты [1, 2].

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, риск развития инвазивного аспергиллеза наиболее высок у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом, печёночной недостаточностью, а также у больных тяжёлым гриппом [3]. Несмотря на эпидемиологические и клинические данные, связь между гриппом и ИА изучена недостаточно.

Клинический случай

Представляем описание случая успешного лечения ИА лёгких, возникшего на фоне гриппа A(H1N1).

Для постановки диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые EORTC/MSG, 2008 [1]. Проводили анализ данных научной литературы в базах PubMed и Wiley Interscience (на январь 2019 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: mycotic pneumonia, lungs mycosis, invasive aspergillosis, *Aspergillus spp.*, influenza, voriconazole.

Больная С., 38 лет, была госпитализирована 28 ноября 2015 г. в реанимационное отделение больницы по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, выраженную слабость, потливость, кашель с мокротой, кровохарканье, одышку в покое.

Заболела остро 25.11.2015 г., когда после переохлаждения повысилась температура тела до 39°C, появился кашель с мокротой. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала жаропонижающие средства (аспирин, парацетамол) с временным улучшением самочувствия.

При поступлении в клинику в анализе крови выявили лейкопению: Нb — 131 г/л, эр — $4,43 \times 10^9$ /л, л — $2,9 \times 10^9$ /л. В клиническом анализе крови от 3.12.2015 г., 7.12.2015 г. и 16.12.2015 г. отметили увеличение количества лейкоцитов

($4,9 \times 10^9/\text{л}$, $4,6 \times 10^9/\text{л}$, $4,1 \times 10^9/\text{л}$), но сохранялась лимфоцитопения ($0,49 \times 10^9/\text{л}$, $0,58 \times 10^9/\text{л}$, $1,7 \times 10^9/\text{л}$).

На рентгенограмме ОГК от 28.11.2015 г. было выявлено выраженное снижение пневматизации лёгких с обеих сторон, признаки пневмонии. При выполнении ФБС 30.11.2015 г. выявили диффузный двусторонний эндобронхит с гиперсекрецией слизистой в нижних отделах лёгких, контактная кровоточивость, а также изменения слизистой по типу «мелкой крупы».

На основании данных анамнеза, клинической симптоматики и проведенного обследования, был поставлен диагноз: «Грипп. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Выраженная дыхательная недостаточность».

Пациентке назначили противовирусную терапию (осельтамивир) и антибактериальную терапию (цефтриаксон, эрапенем, хемицин).

На фоне проводимой терапии состояние больной ухудшилось — сохранялись фебрильная лихорадка, слабость, потливость, усилилась одышка, нарастал кашель, появилось кровохарканье. На рентгенограмме ОГК от 1.12.2015 г. была выявлена отрицательная динамика: наличие жидкости в правой плевральной полости, обширные двусторонние инфильтративные изменения, начальные проявления отека лёгких (рис. 1).

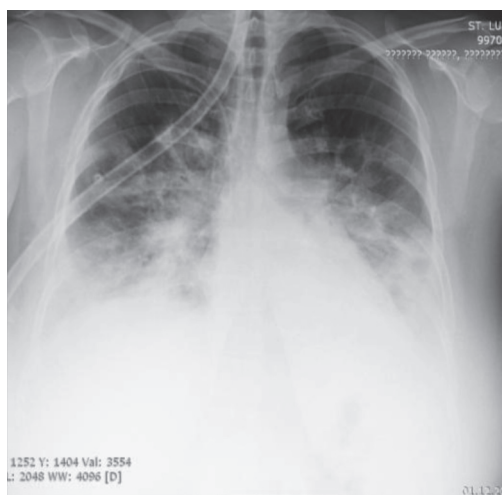


Рис. 1. Больная С., 38 лет, рентгенограмма ОГК от 1.12.2015 г.

В связи с тем, что состояние больной оставалось крайне тяжёлым, была выполнена повторная рентгенограмма ОГК. По данным рентгенологического обследования установили нарастание инфильтрации и отека, появление полей деструкции в правом легком, появление жидкости по междолевой щели, наличие абсцедирующей двусторонней пневмонии (рис. 2).



Рис. 2. Больная С., 38 лет, рентгенограмма ОГК от 04.12.2015 г.

5.12.2015 г. пациентка была проконсультирована микологом, было рекомендовано дополнительное обследование, при котором выявили признаки инвазивного аспергиллёза. Результаты теста на галактоманнан в БАЛ ($I=0,68$) и сыворотке крови ($I=1,18$) были положительными.

Также подтвердили этиологию A/H1N1 нарастанием титра антител к вирусу A/H1N1 в парных сыворотках в 4 раза. При иммунологическом исследовании выявили снижение $CD3+CD4+$ ($0,571 \times 10^9/\text{к/л}$) и ИНФ- γ (320 пг/мл).

Установлен диагноз: «Инвазивный аспергиллёз лёгких». Начато лечение вориконазолом в стандартной дозировке.

На фоне проводимой антимикотической терапии отмечали улучшение состояния больной, нормализацию температуры тела, уменьшение одышки, кашля, отсутствие кровохарканья. На КТ легких от 21.12.2015 г. по сравнению с предыдущими исследованиями выраженность изменений уменьшилась (рис. 3).

22.01.2016 г. пациентка поступила в микологическую клинику. Продолжительность терапии вориконазолом на момент поступления составила 1,5 месяца, нежелательных явлений на фоне приема препарата не отмечала.

Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний пациентка отмечает детские инфекции; тонзилэктомию в 1989 г.; диффузно-узловой зоб, эутиреоз. В течение 20 лет работает фельдшером.

Жилищно-бытовые условия, со слов больной, удовлетворительные, квартира сухая, без признаков плесневого поражения. Домашних животных нет. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Инфекци-

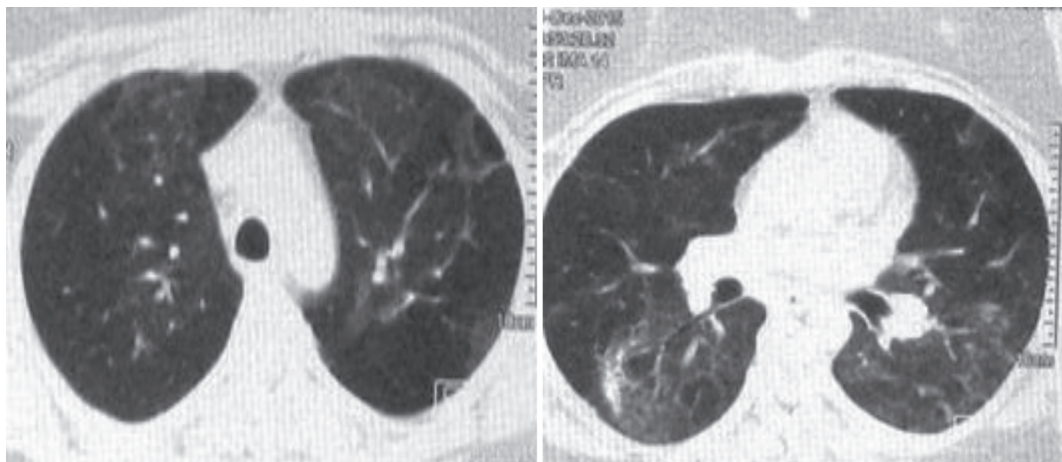


Рис. 3. Больная С., 38 лет, КТ ОГК от 21.12.2015 г.

онный гепатит, венерические заболевания, тифы, малярию и туберкулез отрицает. За последние 6 месяцев за пределы Российской Федерации не выезжала, кровь не переливали, у стоматолога не лечилась, контакта с инфекционными больными не было, не прививалась.

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая, рост — 168 см, вес — 83 кг. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела — 36,7 °С. Над лёгочными полями дыхание жёсткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, соотношение сохранено, шумов нет. Пульс ритмичный, симметричный, 85 ударов в минуту. Артериальное давление — 140 и 70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 85 ударов в минуту. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области — отрицательный с обеих сторон. Отёков нижних конечностей нет. Дизурических явлений и нарушений стула нет. Менингеальные симптомы — отрицательные.

При выполнении ФБС 23.01.2016 г. выявили двусторонний диффузный катаральный эндобронхит I ст.

При КТ органов грудной клетки от 26.01.2016 г. отмечали положительную динамику в виде регресса участков уплотнения лёгочной ткани (рис. 4).

Получен отрицательный результат теста на галактотрипсин в сыворотке крови ($I=0,15$) и БАЛ ($I=0,26$). При повторном иммунологическом исследовании отмечали нормализацию уровня $CD3+CD4+$ ($0,823 \times 10^9$ к/л) и увеличение уровня ИНФ- γ (500 пг/мл).

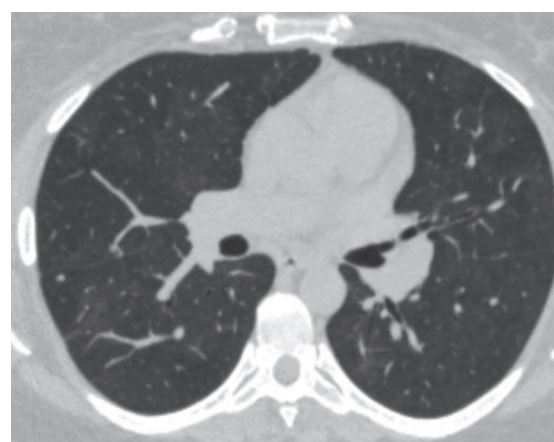


Рис. 4. Больная С., 38 лет, КТ ОГК от 26.12.2015 г.

Диагностирована ремиссия инвазивного аспергиллеза легких от февраля 2016 г. Общая продолжительность применения вориконазола составила 2 месяца.

Обсуждение

В последние годы отмечено увеличение частоты возникновения ИА у больных без типичных факторов риска. К данной категории относят пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, распространенными ожогами, страдающих хроническими синуситами, а также больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В литературе все чаще встречается описание клинических случаев аспергиллезной инфекции, развивающейся на фоне тяжелого течения гриппа [4–6]. Известно, что снижение иммунологической реактивности (анергия) на фоне гриппа может приводить к суперинфицированию, обусловленному преимущественно бактериальной флорой (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) [6–8]. Уязвимость к суперинфекциям указывает на наличие дефектов локальных и адаптивных механизмов

иммунной защиты у инфицированных гриппом пациентов. Основными звеньями патогенеза инфекционного процесса в этих случаях являются нарушение местного иммунитета вследствие поражения вирусом респираторного эпителия, индуцированный вирусом апоптоз лимфоцитов и клеток врожденной системы иммунитета, а также дисбаланс Th1-/Th2-иммунного ответа [7, 8].

Вирусы гриппа А делятся на подтипы по наличию различных белков на поверхности: гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N). Нейраминидаза обладает способностью воздействовать на поверхностные гликопротеиды клеток, подавлять систему интерферона, что приводит к нарушению локальных механизмов иммунной защиты [11]. В настоящее время среди людей широко распространены подтипы H1N1, H1N2, H3N2. Тип А является наиболее опасным для человека и вызывает эпидемии каждые 2–3 года. Это обусловлено способностью к точечной мутации поверхностных гликопротеидов (антигенный дрейф) с образованием нового штамма вируса. Крупная или полная замена одного подтипа на другой (антигенный шифт) приводит к развитию пандемии гриппа. Штаммы вируса гриппа, способные вызывать пандемию, обладают повышенным уровнем патогенности. Основными последствиями их воздействия на макроорганизм являются прогрессирующая в процессе развития заболевания иммуносупрессия на грани иммунопаралича и предельно высокий уровень провоспалительных цитокинов как в периферической крови, так и в пораженных тканях [12].

Известно, что вирусы гриппа А способны индуцировать апоптоз клеток иммунной системы: макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. При первичном контакте с высоковирулентными пандемическими вариантами вируса, как правило, развивается тяжелая форма гриппозной инфекции, сопровождающаяся глубоким апоптотическим дисбалансом клеточного иммунитета [8]. В эксперименте было установлено, что более 90% резидентных альвеолярных макрофагов гибнут в течение первой недели после гриппа [13]. Патологический апоптоз иммунокомпетентных клеток приводит к лейкопении и является одним из ведущих механизмов формирования иммунного дефекта [14]. В проспективном исследовании 49 пациентов с подтвержденным гриппом H1N1 в период пандемии 2009 г. у больных с тяжелым течением гриппозной инфекции наблюдали лимфоцитопению, обусловленную дефицитом CD4+ и натуральных киллерных клеток (NK) в 90% и 100% случаев соответственно, у 60% — снижение количества CD8+ лимфоцитов [10]. У значительной части пациентов выраженная лимфоцитопения сохранялась спустя 9–11 дней. Другие исследователи продемонстрировали, что при тяжелой инфекции H1N1 2009 г.

значительная доля CD4 Т-клеток экспрессирует CD95 (рецептор апоптоза) [15].

Другим известным механизмом иммуносупрессии при гриппозной инфекции является цитопатический эффект в результате чрезмерной активации провоспалительных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм». В ответ на инфицирование вирусами гриппа эпителиальные клетки и лейкоциты продуцируют хемокины, провоспалительные и регуляторные цитокины. Хорошо известно, что хемокины и цитокины действуют как местные гормоны, которые активируют клетки иммунной системы. Провоспалительные цитокины, такие как интерферон- α (IFN- α), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) α и β , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) участвуют в противовирусной иммунной защите, определяя развитие иммунного ответа Th1-типа. Так, в клинических исследованиях у пациентов, инфицированных пандемическим вирусом (H1N1), были выявлены достоверно более высокие уровни IL-2, IL-12, IFN- γ , IL-6, TNF- α , IL-5, IL-10, IL-17 и IL-23 в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольной группы [16, 17]. Однако нарушение адаптивного клеточного иммунитета приводит к замедлению клиренса вируса при пневмонии pH1N1, что, в свою очередь, вызывает длительную активацию провоспалительного ответа. Избыток провоспалительных цитокинов при гриппе индуцирует чрезмерное воспаление тканей и опосредует тяжелые системные проявления. У больных пневмонией pH1N1 обнаружена взаимосвязь гиперпродукции провоспалительных хемокинов/цитокинов с тяжестью симптомов, включая лихорадку, тахипноэ и снижение сатурации кислорода [16–19]. Кроме того, повышение концентрации ИЛ-8, наблюдаемое у пациентов с вирус-ассоциированной пневмонией, способствует активации и миграции к очагу инфекции моноцитов/макрофагов и нейтрофилов, что усугубляет разрушение легочной ткани [20]. Длительная активация нейтрофилов с накоплением большого количества свободных радикалов, особенно свободного кислорода (O_2), оказывает повреждающее действие как на ткани, так и на сами фагоциты. В результате нарушается липидный слой клеточных мембран, увеличивается их проницаемость и развивается дезорганизация жизнедеятельности клетки вплоть до ее инактивации [8].

Таким образом, дефекты клеточного и адаптивного иммунного ответа и нарушение локального иммунитета при гриппе могут быть ведущими факторами развития суперинфекций, в том числе и инвазивных грибковых заболеваний.

Описанный нами клинический случай представляет практический интерес в связи с относительной редкостью грибковых поражений легких

на фоне гриппа, неспецифичностью клинических и рентгенологических проявлений, что создает трудности в своевременной диагностике ИА. Мы проанализировали базы данных PubMed и приводим обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной этой проблеме, за период с 1963 г. Впервые случай аспергиллезной инфекции на фоне гриппа был описан в 1979 г. С 2010 г. наблюдается тенденция к увеличению числа случаев гриппа, осложненных ИА.

Мы провели анализ опубликованных материалов, включая наши клинические случаи (табл.) [4, 6, 7, 36].

Таблица

Анализ 59 клинических случаев инвазивного аспергиллеза, возникшего на фоне инфекции, обусловленной вирусом гриппа

Основные характеристики	Количество/ средний показатель	%
<i>Демографические показатели</i>		
Возраст, годы	49	
Пол: мужской/женский	39/20	66/34
Фоновые заболевания		
Онкология, гемобластозы	12	20
Сахарный диабет	9	15
Другие	38	65
<i>Факторы риска</i>		
Нейтропения	9	15
ТГСК	7	12
Лимфоцитопения <1000 кл/мкл	21	36
Применение ГКС	18	31
<i>Тип вируса гриппа</i>		
А	55	93
В	4	7
Противовирусная терапия	32	54
Количество дней от симптомов гриппа до ИА	6 (0–32)	
<i>Локализация аспергиллезной инфекции</i>		
Легкие	59	100
Трахеобронхит	9	15
Диссеминированный процесс	6	10
<i>Возбудитель ИА (n=45, 76 %)</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	41	91
<i>Aspergillus niger</i>	1	2
<i>Aspergillus terreus</i>	1	2
2 и более	2	4
Отсутствие культуры при посеве биосубстратов (n = 14, 24%)		
<i>Исследуемый биосубстрат</i>		
БАЛ	29	49
Мокрота	23	39

Окончание таблицы

Основные характеристики	количество/ средний показатель	%
Гистологический материал	21	36
Серологический метод (тест на галактоманнан)	30	51
«Доказанный»	21	36
«Вероятный»	16	27
«Возможный»	22	37
Летальный исход	26	44

В большинстве случаев развитие ИА было связано с вирусом типа А (H1N1) — 93%. Тем не менее, анализ данных показал, что тип В также может быть фактором риска развития ИА.

Средний возраст больных составил 49 лет (диапазон 23–86), мужчин — 66%, женщин — 34%. Наиболее частыми фоновыми заболеваниями были: онкология и гемобластозы (20%, n = 12), реципиенты алло-ТГСК составили 12%. Другие фоновые заболевания: декомпенсированный сахарный диабет (n = 9), хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма (n = 7), гипертоническая болезнь (n = 6), алкоголизм (n = 4), заболевание печени (n = 3), употребление табака (n = 3), в единичных случаях — ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек и др. В период, предшествующий развитию ИА, системные ГКС использовали у 31% пациентов, лимфоцитопению отмечали у 36% больных, нейтропению — у 15%.

Диагноз ИА устанавливали на основании результатов серологического, микологического и гистологического исследований. Тест на галактоманнан в БАЛ/сыворотке крови был положителен у 51% пациентов. *Aspergillus* spp. были выделены из респираторных биосубстратов у 76% больных. Основным возбудителем был *A. fumigatus* — 91%, реже *A. niger* и *A. terreus* — в 2% случаев каждый, а также ИА, обусловленный двумя видами, — *A. fumigatus* и *A. versicolor* — 2%, *A. fumigatus* и *A. nidulans* — 2%. У 36% пациентов диагноз был доказан гистологическим исследованием биосубстратов.

У 20% пациентов выявили сопутствующую бактериальную инфекцию (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* sp.), в редких случаях (2%) выделяли два бактериальных патогена.

Первичным очагом грибковой инфекции были легкие — 100%, аспергиллезный трахеобронхит развивался у 15%, диссеминированный процесс — у 10% пациентов.

Антимикотическую терапию проводили 94% пациентов. Основными используемыми препаратами были вориконазол — 69%, амфотерицин В или

липосомальный амфотерицин — 27%, эхинокандины — 14%. Реже использовали итраконазол — 3%. У части пациентов проводили дополнительную терапию гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и γ -интерфероном.

Летальность составила 44%. Наиболее частой причиной смерти была дыхательная недостаточность — 14%, полиорганная недостаточность — 10%, септический шок — 7%, поражение центральной нервной системы — 12%, остановка сердца — 2%. 64% пациентов в течение госпитализации нуждались в искусственной вентиляции легких.

Несмотря на то, что ИА возникает преимущественно у пациентов с факторами риска, в последние годы возрастает число иммунокомпетентных больных ИА. Это свидетельствует о том, что грипп может представлять собой новый фактор риска для развития этой инвазивной грибковой инфекции.

Заключение

На фоне сопровождающей тяжелой грипп иммуносупрессии возможно развитие инвазивного аспергиллёза лёгких. Заболевание возникает преимущественно у мужчин среднего возраста и характеризуется высокой летальностью. Необходимы ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной антимикотической терапии.

Литература:

- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12):1813-21
- Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования / Н.Н. Климко [и др.] // Научно-практический журнал «Онкогематология». — 2014. — № 2. — С. 13—19.
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Климко. — 2-е изд. доп. и перераб. — М.: Фармтек, 2015. — 96 с.
- Nancy F Crum-Cianflone. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Sept.; 3(3): ofw171.
- Ignacio Martin-Loeches, Marcus J Schultz, Jean-Louis Vincent, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* (2017) 43:48—58 doi: 10.1007/s00134-016-4578-y.
- Frank L van de Veerdonk, Eva Kolwijck, Pieter P A Lestrade, Caspar J Hodiament, et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Mycoses Study Group. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 196 Number 4 | August 15 2017
- Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect. Immun.* 2015; 83(10):3764—70
- Paget C, Trottein F. Mechanisms of Bacterial Superinfection Post-influenza: A Role for Unconventional T Cells. *Front. Immunol.* 2019; 10: 336
- Ghoneim HE, Thomas PG, McCullers JA. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol.* 2013; 191:1250—9.
- Fox A, Le NM, Horby P, et al. Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS One.* 2012; 7:e31535.
- Биличенко, Т.Н. Грипп 2016 года // Медицинский совет. — 2016. — Т. 15. — С. 52—57.
- Киселев, О.И. Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов / О.И. Киселев — СПб.: ООО «Издательство „Росток“», 2014. — 320 с.
- Hazem E. Ghoneim, Paul G. Thomas, Jonathan A. McCullers. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial super-infections. *J Immunol.* 2013; 191(3):1250—1259.
- Головачева, Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике : дис. ...д-ра мед. наук / Е.Г. Головачева. — СПб: НИИ гриппа, 2015. — 279 с.
- Lichtner M, Mastroianni CM, Rossi R, Russo G, Belvisi V, et al. Severe and persistent depletion of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with 2009 pandemic H1N1 infection. *PLoS One.* 2011; 6: e19872.
- Lee N, Wong CK, Chan PK, Chan MC, et al. Cytokine Response Patterns in Severe Pandemic 2009 H1N1 and Seasonal Influenza among Hospitalized Adults [Internet]. *PLoS One.* 2011;6(10):e26050. Available from: <http://doi/10.1371/journal.pone.0026050>.
- Jia-Rong Bian, Wei Nie, Yuan-Sheng Zang et al. Clinical aspects and cytokine response in adults with seasonal influenza infection [Internet]. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(12):5593-5602 Available from: <http://www.ijcem.com> /ISSN:1940-5901/ IJCEM0002800
- Kang YM, Song BM, Lee JS, et al. Pandemic H1N1 influenza virus causes a stronger in ammatory response than seasonal H1N1 influenza virus in ferrets. *Arch Virol* 2011; 156: 759-67.
- Guan X, Yang W, Sun X, et al. Association of influenza virus infection and in ammatory cytokines with acute myocardial infarction. *In amm Res.* 2012; 61: 591-8.
- Matsumoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa A, Ihira M, Ohashi M, Kato T, Yoshikawa T. Cytokine and chemokine responses in pediatric patients with severe pneumonia associated with pandemic A/H1N1/2009 inuenza virus. *Microbiol Immunol.* 2012; 56: 651-5.
- Lee JY, Joo EJ, Yeom JS, et al. Aspergillus tracheobronchitis and influenza A co-infection in a patient with AIDS and neutropenia. *Infect Chemother.* 2014; 46:209—15.
- Lat A, Bhadelia N, Miko B, et al. Invasive aspergillosis after pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16:971—3.
- Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2012; 38:1761—8.
- Alshabani K, Haq A, Miyakawa R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Rev Respir Med.* 2015; 9:89—96.
- Kwon OK, Lee MG, Kim HS, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after influenza A infection in an immunocompetent patient. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2013; 75:260—3.
- Kim MJ, Kim MK, Kang CK, et al. A case of acute cerebral aspergillosis complicating influenza A/H1N1pdm 2009. *Infect Chemother.* 2013; 45: 225—9.
- Toh HS, Jiang MY, Tay HT. Invasive pulmonary aspergillosis in severe complicated influenza A. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112:810—1.

28. Otterspoor LC, Smit FH, van Laar TJ, et al. Prolonged use of extracorporeal membrane oxygenation combined with prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome and invasive aspergillosis. *Perfusion*. 2012; 27:335–7.

29. Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect*. 2012; 140:1848–52.

30. Hoyo-Ulloa I, Cobos-Trigueros N, Puigde la Bellacasa J, Martínez-Martínez JA. Influenza A (H1N1) complicated by invasive aspergillosis in non-severely immunocompromised patients. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012; 30:583–4.

31. Guervilly C, Roch A, Ranque S, et al. A strategy based on galactomannan antigen detection and PCR for invasive pulmonary aspergillosis following influenza A (H1N1) pneumonia. *J Infect*. 2012; 65:470–3.

32. Adalja AA, Sappington PL, Harris SP, et al. Isolation of *Aspergillus* in three 2009 H1N1 influenza patients. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5:225–9.

33. García-Vidal C, Barba P, Arnan M, et al. Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:e16–9.

34. Carfagna P, Brandimarte F, Caccese R, et al. Occurrence of influenza A(H1N1) infection and concomitant invasive pulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses*. 2011; 54:549–51.

35. Passouant O, Mateu P, Commandini M, et al. Pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patient with acute respiratory distress syndrome during A (H1N1) infection. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30:e75–6.

36. Ignacio Martin-Loeches, Marcus J Schultz, Jean-Louis Vincent, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* (2017) 43:48–58 doi: 10.1007/s00134-016-4578-y.

37. Frank L van de Veerdonk, Eva Kolwijck, Pieter P A Lestrade, Caspar J Hodiament, et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Mycoses Study Group. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 196 Number 4 | August 15 2017

References

1. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12):1813–21

2. Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. *Oncohematology*. 2014; 2:13–9 (in Russian).

3. Klimko N.N. Diagnosis and treatment of fungal infections in intensive care units and intensive care: recommendations of the Russian. Moscow "Pharmtec". c.2015; p. 96 (in Russian).

4. Nancy F Crum-Cianflone. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Sept.; 3(3): ofw171.

5. Ignacio Martin-Loeches, Marcus J Schultz, Jean-Louis Vincent, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* (2017) 43:48–58 doi: 10.1007/s00134-016-4578-y.

6. Frank L van de Veerdonk, Eva Kolwijck, Pieter P A Lestrade, Caspar J Hodiament, et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Mycoses Study Group. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 196 Number 4 | August 15 2017

7. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect. Immun*. 2015; 83(10):3764–70

8. Paget C, Trottein F. Mechanisms of Bacterial Superinfection Post-influenza: A Role for Unconventional T Cells. *Front. Immunol*. 2019; 10: 336

9. Ghoneim HE, Thomas PG, McCullers JA. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol*. 2013; 191:1250–9.

10. Fox A, Le NM, Horby P, et al. Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS One*. 2012; 7:e31535.

11. Bilichenko T. N. Influenza 2016. Medical Council. 2016; 15:52-7 (in Russian). 10.21518/2079-701X-2016-15-52-5.

12. Kiselev O.I. Pregnancy, immunosuppression, influenza and placental expression of endogenous retroviruses. Saint Petersburg. „Rostock”; 2014; p. 320 (in Russian).

13. Hazem E. Ghoneim, Paul G. Thomas, Jonathan A. McCullers. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial super-infections [Internet]. *J Immunol*. 2013 August 1;191(3):1250–1259. Available from: DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300014>.

14. Golovacheva E.G. Konzeptualno-diagnosticskie zakonomernosti immunnogo otveta pri grippe, immunokorekciya v terapii i vakcinoprofilaktike [The Conceptual and diagnostic patterns of immune response in influenza, immunocorrection in the treatment and vaccinal prevention] dissertation]. Saint Petersburg (Russia): Research Institute of Influenza; 2015. 279 p (in Russian).

15. Lichtner M, Mastroianni CM, Rossi R, Russo G, Belvisi V, et al. Severe and persistent depletion of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with 2009 pandemic H1N1 infection. (2011) *PLoS One* 6: e19872. Roguskie JM. The role of

16. Lee N, Wong CK, Chan PK, Chan MC, et al. Cytokine Response Patterns in Severe Pandemic 2009 H1N1 and Seasonal Influenza among Hospitalized Adults [Internet]. *PLoS One*. 2011;6(10):e26050. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0026050>.

17. Jia-Rong Bian, Wei Nie, Yuan-Sheng Zang et al. Clinical aspects and cytokine response in adults with seasonal influenza infection[Internet]. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12):5593-5602 Available from: <http://www.ijcem.com> /ISSN:1940-5901/IJ-CEM0002800

18. Kang YM, Song BM, Lee JS, et al. Pandemic H1N1 influenza virus causes a stronger inflammatory response than seasonal H1N1 influenza virus in ferrets. *Arch Virol* 2011; 156: 759-67.

19. Guan X, Yang W, Sun X, et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *In amm Res*. 2012; 61: 591-8.

20. Matsumoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa A, Ihira M, Ohashi M, Kato T, Yoshikawa T. Cytokine and chemokine responses in pediatric patients with severe pneumonia associated with pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Microbiol Immunol*. 2012; 56: 651-5.

21. Lee JY, Joo EJ, Yeom JS, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis and influenza A co-infection in a patient with AIDS and neutropenia. *Infect Chemother*. 2014; 46:209–15.

22. Lat A, Bhadelia N, Miko B, et al. Invasive aspergillosis after pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16:971–3.

23. Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012; 38:1761–8.

24. Alshabani K, Haq A, Miyakawa R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9:89–96.

25. Kwon OK, Lee MG, Kim HS, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after influenza A infection in an immunocompetent patient. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013; 75:260 – 3.
26. Kim MJ, Kim MK, Kang CK, et al. A case of acute cerebral aspergillosis complicating influenza A/H1N1pdm 2009. *Infect Chemother*. 2013; 45: 225 – 9.
27. Toh HS, Jiang MY, Tay HT. Invasive pulmonary aspergillosis in severe complicated influenza A. *J Formos Med Assoc*. 2013; 112:810 – 1.
28. Otterspoor LC, Smit FH, van Laar TJ, et al. Prolonged use of extracorporeal membrane oxygenation combined with prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome and invasive Aspergillosis. *Perfusion*. 2012; 27:335 – 7.
29. Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect* 2012; 140:1848 – 52.
30. Hoyo-Ulloa I, Cobos-Trigueros N, Puigde la Bellacasa J, Martínez-Martínez JA. Influenza A (H1N1) complicated by invasive aspergillosis in non-severely immunocompromised patients. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012; 30:583 – 4.
31. Guervilly C, Roch A, Ranque S, et al. A strategy based on galactomannan antigen detection and PCR for invasive pulmonary aspergillosis following influenza A (H1N1) pneumonia. *J Infect* 2012; 65:470 – 3.
32. Adalja AA, Sappington PL, Harris SP, et al. Isolation of Aspergillus in three 2009 H1N1 influenza patients. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5:225 – 9.
33. Garcia-Vidal C, Barba P, Arnan M, et al. Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:e16 – 9.
34. Carfagna P, Brandimarte F, Caccese R, et al. Occurrence of influenza A(H1N1)v infection and concomitant invasive pulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses*. 2011; 54:549 – 51.
35. Passouant O, Mateu P, Commandini M, et al. Pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patient with acute respiratory distress syndrome during A (H1N1) infection. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30:e75 – 6.
36. Ignacio Martin-Loeches, Marcus J Schultz, Jean-Louis Vincent, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* (2017) 43:48 – 58 doi: 10.1007/s00134-016-4578-y.
37. Frank L van de Veerdonk, Eva Kolwijck, Pieter P A Lestrade, Caspar J Hodiament, et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Mycoses Study Group. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 196 Number 4 | August 15 2017

Авторский коллектив:

Мелёхина Юлия Эммануиловна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: melehina_y@mail.ru;

Шагдривова Ольга Витальевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)3035146, email: olshadr@mail.ru

Фролова Екатерина Васильевна — заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-50-00 (4158), email: labimmune@yandex.ru

Борзова Юлия Владимировна — заведующая микологической клиникой Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел./факс: (812)510-62-40, e-mail: yuliya.borzova@szgmu.ru.

Шагдильева Елена Владимировна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: shagdileeva_ev@mail.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая лабораторией Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)303-51-41, e-mail: bogomol52@list.ru

Шурпицкая Ольга Александровна — заведующая лабораторией Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-43, e-mail: olga.shurpitskaya@szgmu.ru

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

ЭРАДИКАЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТКИ С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ И НАЛИЧИЕМ МУТАЦИЙ D168E, L31V

Н.В. Дунаева¹, М.А. Чирская¹, Е.Ю. Колпашчикова¹, С.Ю. Романова¹, С.В. Лапин², В.Е. Карев³, Д.А. Гусев¹

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

Eradication of hepatitis C virus in patient with cryoglobulinemic vasculitis and mutations D168E, L31V

N.V. Dunaeva¹, M.A. Chirskaya¹, E.Yu. Kolpashchikova¹, S.Yu. Romanova¹, S.V. Lapin², V.E. Karev³, D.A. Gusev¹

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

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

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье демонстрируется случай хронического гепатита C 1b генотипа с фиброзом 3 степени по Metavir, осложнённый развитием смешанной криоглобулинемии III типа, криоглобулинемическим васкулитом с поражением сосудов кожи (геморрагический васкулит), печени (альтеративно-пролиферативный васкулит). Назначение режима даклатасвир + асунапревир оказалось вирусологически неудачным: на фоне вирусологического прорыва были выявлены мутации D168E и L31V. Повторный курс противовирусной терапии комбинацией Гразопревир+Элбасвир в сочетании с софосбувиром привел к достижению устойчивого вирусологического ответа, частичным иммунологической и клинической ремиссиям.

Ключевые слова: хронический гепатит C, криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, элбасвир, гразопревир, софосбувир, даклатасвир, асунапревир, мутации, резистентность.

Abstract

The case of chronic hepatitis C 1b genotype with grade 3 fibrosis according to Metavir, complicated by the development of mixed type III cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis with damage to the skin vessels of the skin (hemorrhagic vasculitis), and the liver (alternatively proliferative vasculitis) is demonstrated. The introduction of daclatasvir + asunaprevir was virologically unsuccessful: mutations D168E and L31V were detected against the background of a virological breakthrough. A repeated course of antiviral therapy with the combination of Grazoprevir + Elbasvir in combination with sofosbuvir led to a stable virologic response, partial immunological and clinical remission.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, elbasvir, grazoprevir, sofosbuvir, daclatasvir, asunaprevir, mutations, resistance.

Введение

Вirus гепатита C (ВГС) был впервые выделен в 1989 г. группой учёных во главе с М. Houghton и Q. Choo [1]. Дальнейшие исследования показали, что ВГС-инфекция является сложной междисциплинарной проблемой, поскольку ВГС широко распространён [2], течение инфекции сопровождается прогрессирующим фиброзом печёночной ткани [3, 4], в значительной части случаев осложняется развитием разнообразной внепечёночной симптоматики [5, 6], у некоторых пациентов доминирующей в клинической картине заболевания [7], эрадикация вируса может оказаться затруднительной даже при использовании современных препаратов с прямым противовирусным действи-

ем [8, 9]. Ниже представлен и обсуждён в свете имеющихся литературных данных клинический случай ВГС-инфекции, осложнённой развитием криоглобулинемии (патологического состояния, при котором в крови обнаруживают иммуноглобулины, способные преципитировать при снижении температуры ниже 37°C) с клинически значимыми системными проявлениями, развитием резистентности на первый курс противовирусной терапии (ПВТ) препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) и повторным эффективным курсом терапии другим сочетанием ПППД.

Клинический случай

Пациентка 1944 года рождения. Анамнестически срок заражения ВГС не известен. Антитела к

ВГС (HCVAb) выявили в 2005 г. при обследовании по поводу артралгий. С 2010 г. больная отмечала геморрагические высыпания на нижних конечностях, преимущественно на голенях, возникающие после переохлаждений, статических нагрузок, оставляющие за собой гиперпигментацию. Сопутствующие патологии — с 2000 г. гипертоническая болезнь II степени (получала периндоприл 5 мг + амлодипин 5 мг, бисопролол 2,5 мг, кардиомагнил 75 мг).

При обследовании у врача-инфекциониста Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в сентябре 2016 г. беспокоили: слабость, выраженные артралгии в голеностопных суставах и менее выраженные в коленных и тазобедренных, гиперпигментация нижних конечностей с необильными свежими геморрагическими высыпаниями.

Объективно — состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост 162 см, вес 60 кг. Кожные покровы обычной окраски, геморрагические высыпания свежие необильные диаметром от 2 до 4 мм на бёдрах, а также обильные геморрагии на фоне гиперпигментации на голенях и тыльной поверхности стоп (рис. 1).

Артериальное давление 148/84 мм рт. ст., пульс 94 ударов в минуту (на фоне гипотензивной терапии). Ультрасонографически печень (КВР 118 мм, ТЛД 72 мм) и селезёнка не увеличены, воротная вена (12 мм) и селезёночная вена (7 мм) не расширены, диффузные изменения печени, простые кисты почек (Bosniak 1).

Выявлен генотип 1b ВГС, вирусная нагрузка — 50000 МЕ/мл. Детектированы криоглобулины в количестве 20%, повышение активности ревматоидного фактора (РФ) (более выраженное при 37°C, чем при 4°C), парапρωтеин не обнаружен. Не было выявлено антинуклеарного фактора, антимитохондриальных антител, антител к гладким мыш-

цам, антител к микросомам печени и почек 1 типа, антител к обкладочным клеткам желудка, антител к двухспиральной ДНК класса IgG, антител к нуклеосомам класса IgG, увеличения содержания альфа-фетопропротеина. Выполнена биопсия печени: хронический вирусный гепатит с высокой гистологической активностью (индекс гистологической активности по R.G. Knodell 13 баллов, по Metavir A3), с выраженными явлениями прогрессирующего фиброза (степень выраженности фиброза по R.G. Knodell 3 балла, по Metavir F3), преимущественно альтеративными изменениями билиарного эпителия с формированием нетяжёлой дуктопии. Выраженные, преимущественно альтеративные изменения мелких артерий портальных трактов. Слабо выраженный средне- и крупновезикулярный стеатоз печени (рис. 2, 3).

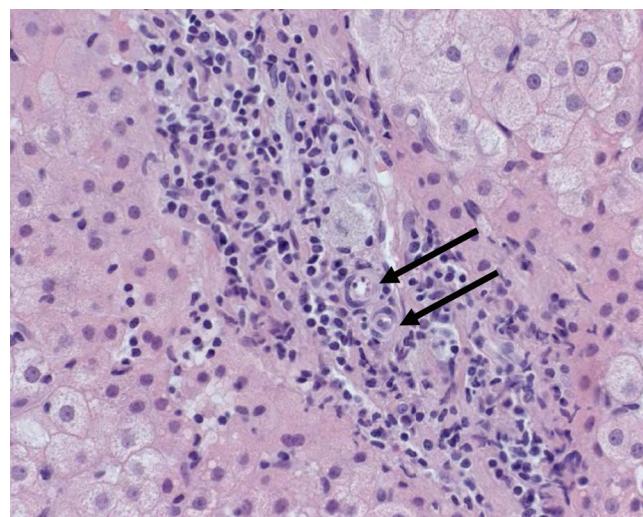


Рис. 2. Утолщение стенок артерий, выраженные пролиферативные изменения клеток эндотелиальной выстилки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

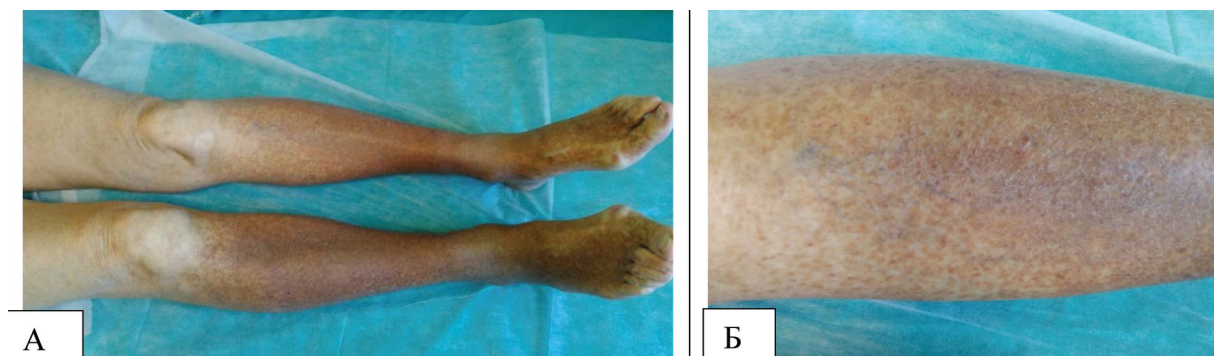


Рис. 1. Состояние пред стартом первого курса (даклатасвир + асунапревир) противовирусной терапии. Коричневая гиперпигментация стоп (а) и голеней (б). Свежие геморрагические высыпания (розового цвета) на голени

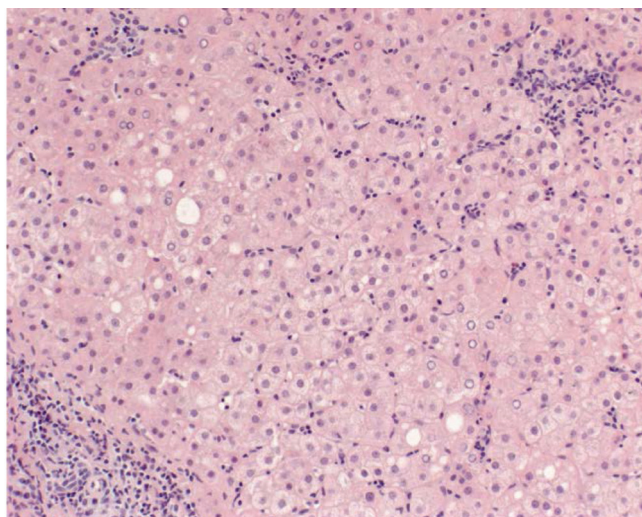


Рис. 3. Распространенная диффузно-очаговая полиморфноклеточная инфильтрация паренхимы печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

На основании полученных данных больной был поставлен диагноз:

Хронический гепатит С 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, высокая гистологическая активность процесса в печени, высокий уровень фиброза печени. Осложнение: смешанная криоглобулинемия 3 типа, криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи, печени (альтеративно-пролиферативный васкулит).

Простые кисты почек, хроническая болезнь почек (ХБП С2А0).

Артериальная гипертензия 2 стадии.

Больной с 16.11.2016г. начато лечение комбинацией даклатасвира 60 мг в сутки (Даклинза®, Бристол-Майерс Сквибб (США), рег. номер ЛП-003088 от 14.07.2015 г.) и асунапревира 100 мг 2 раза в сутки (Сунвепра®, Бристол-Майерс Сквибб (США), рег. номер ЛП-003022 от 03.06.2015 г.). Переносимость терапии была на хорошем уровне. В ходе лечения на 4-й неделе терапии виремия сохранялась, на 8-й и 12-й неделях терапии фиксировалась авиремия, уровень криокрита колебался с тенденцией к снижению, улучшилась скорость клубочковой фильтрации. На 16-й неделе пациентка ПЦР не сдала, но отметила нарастание артралгий и незначительное обострение кожного васкулита. На 20-й неделе зафиксированы вирусологический прорыв (выявлена РНК ВГС в плазме крови в количестве 11235 МЕ/мл), рост криокрита и повышение активности ревматоидного фактора.

На базе Центра молекулярной диагностики г. Москвы выполнено секвенирование генома ВГС.

В NS3 регионе обнаружена мутация D168E и не обнаружено мутаций: V36A/C/G/L/M, Q41R, F43I/S/V, T54A/C/G/S, V55A, Y/F56H/L, Q80H/K/L/R, S122R, R155C/G/I/K/Q/M/S/T/W, A156G/

F/S/T/V, V158I, D168A/C/ F/G/H/K/N/T/V/Y, I/V170A/L/T, M175L.

В NS5A регионе обнаружена мутация L31V и не обнаружено мутаций: L28M/T, P29S, R30G/H/P/Q, L31F/M/I, P32L/S, P58D/S, Q62D, A92K, Y93C/H/N/S.

В NS5B регионе не обнаружено мутаций: L159F, S282T, V321A, C316H/N/Y/W, S368T, N411S, M414I/T/V, C445F/Y, Y448C/H, A553V, G554S, S556G, G558R, D559G/N.

В дальнейшем пациентка в течение 2 лет получала гипотензивные препараты, эпизодически гепатопротекторы. Больную беспокоили артралгии, периодические обострения кожных проявлений васкулита. Однако в целом выраженность артралгий, интенсивность и частота кожных высыпаний стала несколько ниже, чем до проведения первого курса противовирусной терапии, оказавшейся вирусологически неудачной.

С 16.03.2019 г. начат 12-недельный курс терапии комбинацией Гразопревир + Элбасвир 100 мг + 50 мг в сутки (Зепатир®, ООО «МСД Фарм-сьютикалс» (Россия), рег. номер ЛП-005060 от 21.09.2018г.) и софосбувир 400 мг в сутки (Совальди®, Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед (Великобритания), рег. номер ЛП-003527 от 25.03.2016 г.).

Через 12 недель после завершения терапии зафиксирован устойчивый вирусологический ответ (УВО 12). Пациентка чувствует себя хорошо, периодически беспокоит легкая слабость и эпизодические невыраженные артралгии. Показатели печёночной функции в пределах нормальных значений, криокрит 5%, парапротеин отсутствует. Скорость клубочковой фильтрации восстановилась до 71 мл/мин/1,73м² по формуле СКД-EPI (2009), протеинурия и гематурия отсутствуют (табл.).

Заключение

В представленном случае срок инфицирования ВГС установить не удалось, заболевание было выявлено при обследовании по поводу появления внепечёночной манифестации ВГС — артралгий. Согласно литературным данным, в подавляющем большинстве случаев хронической ВГС инфекции точный срок инфицирования установить не удастся, поскольку острый гепатит С развивается редко (так, в 2017 г., согласно сведениям European Centre for Disease Prevention and Control, в 29 странах Европы было зафиксировано 31 273 случая гепатита С, из которых только 3% было классифицировано как острый гепатит С [11]). В ряде случаев, так же, как и в нашем, ХГС диагностируется при развитии внепечёночной симптоматики [7]. Заболевание у нашей больной протекало без холестатического и/или выраженного цитолитического синдрома, в связи с чем углублённого обследования пациентки

Таблица

**Данные лабораторных методов обследования в ходе второго курса противовирусной терапии
(Гразопревир+Элбасвир, софосбувир)**

Показатель	Старт	ПВТ, недели				Период наблюдения 12 недель после ПВТ
		2	4	8	12	
АЛАТ, ед/л	44,2	17,9	13,7	14,6	16,9	15,0
АСАТ, ед/л	50,8	25,5	27	23,9	26,7	23,1
Билирубин, мкмоль/л	16,1	14,7	19,6	22,1	20,8	19,5
Креатинин, мкмоль/л	77,2	98,8	88	79	73	72
СКФ СКД-EPI (2009), мл/мин	65	48	56	63	70	71
Криоглобулины, (%)	25	—	10,4	—	Не сдала анализ	5
РФ 37°C (N<20), МЕ/мл	1300	—	143	—		182
РФ 4°C (N<20), МЕ/мл	167	—	143	—		154
Парапротеин IgMкаппа, г/л	—	—	—	—	—	отр
РНК ВГС, МЕ/мл	1798430	отр	отр	отр	отр	отр
Белок мочи (N<0,1), г/л	0	0	0	0	0	0
Эритроциты мочи (N 0-11) кл/мкл	0	0	0	0	0	0

ПВТ — противовирусная терапия; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АСАТ — аспаратаминотрансфераза; СКФ СКД-EPI (2009) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [10]; РФ — ревматоидный фактор; РНК ВГС — рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С.

не проводили, артралгии и васкулит не связывали с наличием ХГС и противовирусную терапию не предлагали, в результате чего фиброзирование печени достигло предцирротической стадии (фиброза 3 степени). В представленном наблюдении прогрессированию повреждения печени способствовала и длительно существующая смешанная криоглобулинемия с системным васкулитом. Известно, что криоглобулинемия ассоциируется с большей выраженностью некровоспалительных [12] и фибротических изменений [12–14], являясь независимым фактором риска прогрессии фиброза [15].

Внепечёчные проявления, выявленные у нашей пациентки, согласно современным представлениям, формировались следующим образом: вирус гепатита С способен связываться, проникать внутрь и реплицироваться в В-лимфоцитах, по пока не изученному механизму стимулировать их на выработку поликлональных аутоантител и криоглобулинов, криоглобулины связываются с эндотелиальными клетками микрососудов и запускают каскад альтеративно-пролиферативных реакций, развивается васкулит микрососудов (кожи, суставов, печени, почек и т.д.). Васкулит микрососудов кожи проявляется геморрагическим васкулитом, васкулит микрососудов суставов — артралгиями. У больной не было выявлено парапротеина IgM каппа, тропного к эндотелию сосудов почек. Видимо, поэтому значимого повреждения почек не развилось.

В ходе второго курса терапии пациентка достигла полного вирусологического ответа (получен УВО 12), но лишь частичного иммунологического (снижение криокрита и количества РФ) и клинического ответов (уменьшение артралгий, практически полное прекращение кожных высыпаний). Подобный вариант ответа описан нами [16] и зарубежными авторами ранее [17–19] и, по всей видимости, чаще встречается при исходно высоких цифрах криокрита и выраженной клинике внепечёчных проявлений [17].

Отдельный интерес представляющая больная вызывает в связи с выявлением у неё мутаций (D168E и L31V) в ходе первого курса ПВТ. Неизвестно, были ли у пациентки выявленные аминокислотные замены исходно или развились в процессе терапии, поскольку исследование на резистентность впервые было проведено на фоне вирусологического прорыва в период терапии даклатасвиром и асунапревиром. Согласно литературным источникам, мутации в позициях D168 гена NS3 и в L31, Y93 гена NS5 резко снижают вероятность достижения УВО при применении даклатасвира и асунапревира. Так, в исследовании, выполненном Н. Kumada et al. [20], из 34 пациентов с вирусологической неэффективностью 29 имели аминокислотные замены, преимущественно L31M/V-Y93H и D168. 22 пациента с вирусологической неудачей имели NS5A полиморфизм L31M/V и/или Y93H перед ле-

чением. В исследовании M. Manns et al. [21] у больных, имевших исходные мутации к асунапревиру (D168) или даклатасвиру (L31 или Y93H), УВО наступил только в 39% случаев, тогда как у остальных больных эрадикации вируса удалось достичь в 92% случаев.

После вирусологической неудачи у нашей пациентки, несмотря на наличие внепечёночных проявлений и исходного выраженного фиброза, была избрана выжидательная двухлетняя тактика, поскольку проведённые ранее исследования показали, что в большинстве случаев мутации возникают в ходе проводимой терапии и сопровождаются нарушением репликации, вследствие чего устойчивый штамм после отмены терапии вытесняется оставшимся в организме вирусом дикого типа. Скорость вытеснения диким штаммом мутантного различна. По данным проспективных наблюдений, резистентные варианты к ингибиторам NS3 протеазы после 3 лет от завершения неудачной ПБТ обнаруживаются редко или не обнаруживаются совсем. Штаммы с устойчивостью к NS5A обнаруживаются у большинства больных в течение 1–2 лет и более после неэффективной терапии [22–24]. В качестве препаратов для повторного курса были выбраны grazoprevir и elbasvir, усиленные софосбувиром. Барьер устойчивости к grazopreviru и elbasviru высокий, их эффективность для лечения ХГС 1b генотипа практически не зависит от исходного наличия аминокислотных замен [25]. Софосбувир также обладает очень высоким генетическим барьером [26]. Выбор себя оправдал — пациентка достигла УВО.

Таким образом, при HCV-инфекции внепечёночные проявления могут доминировать в картине заболевания. Поэтому все пациенты с васкулитами, артралгиями, полиневропатиями, признаками хронической болезни почек должны быть своевременно обследованы на наличие ВГС, а при его выявлении — на присутствие криоглобулинов в сыворотке крови. Пациентам с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом целесообразно в качестве первой линии терапии применять ПППД с высоким барьером резистентности, обладающие хорошим профилем безопасности и высокой эффективностью.

Литература

1. Choo Q, Kuo G, Weiner A et al. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359-62. <https://science.sciencemag.org/content/244/4902/359>
2. Гепатит С. Информационный бюллетень. Июль 2019. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22375>
4. Zeremski M, Dimova RB, Pillardy J et al. Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1164-70. <https://academic.oup.com/jid/article/214/8/1164/2388082>
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):47-56. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-200001000-00005>
6. Younossi Z, Park H, Henry L et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599-1608. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00230-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00230-4/fulltext)
7. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X et al. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Sep;92(5):273-84. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201309000-00005>
8. Lok AS, Gardiner DF, Hézode C et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):490-9. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)00744-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)00744-7/fulltext)
9. Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ et al. Long-term follow-up of clinical trial patients treated for chronic HCV infection with daclatasvir-based regimens. *Liver Int*. 2018 May;38(5):821-33. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13596>
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009. May 5;150(9):604-12. <https://annals.org/aim/article-abstract/744469/new-equation-estimate-glomerular-filtration-rate?doi=10.7326/2f0003-4819-150-9-200905050-00006>
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C annual epidemiological report for 2017. [cited 2019 Nov 21]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf
12. Милованова, С.Ю. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С / С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 30. — С. 46—51. — <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/288>
13. Schmidt WN, Stapleton JT, LaBrecque DR et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):737-44. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.510310326>
14. Andrade LJ, Melo PR, Atta AM et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers. *Braz J Infect Dis*. 2011 Jan-Feb;15(1):66-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701428?via%3DIihub>
15. Siagris D, Christofidou M, Tsamandas A et al. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? *J Infect*. 2004 Oct;49(3):236-41. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(04\)00092-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(04)00092-1/fulltext)
16. Дунаева, Н.В. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии / Н.В. Дунаева [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018.

— T. 10, № 4. — С. 53–63. file:///C:/Users/nvch.HYSTOU/Downloads/804-1692-1-SM.pdf

17. Bonacci M, Lens S, Londoño MC et al. Virologic, Clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583. e1. [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30878-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30878-3/fulltext)

18. Lauletta G, Russi S, Pavone F et al. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: a single-centre experience. *Arthritis Res Ther*. 2017 Apr 8;19(1):74. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1280-6>

19. Gragnani L, Piluso A, Urraro T et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: Preliminary Results of a Prospective Pilot Study. *Curr Drug Targets*. 2017;18(7):772-85. <http://www.eurekaselect.com/139310/article>

20. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2083-91. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27113>

21. Manns M, Pol S, Jacobson IM et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61059-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61059-X/fulltext)

22. Yoshimi S, Imamura M, Murakami E et al. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. *J Med Virol*. 2015 Nov;87(11):1913-20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.24255>

23. Wyles D, Mangia A, Cheng W et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance-associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir. *Antivir Ther*. 2018;23(3):229-238. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3181&pid=48>

24. Lahser F, Galloway A, Hwang P et al. Interim analysis of a 3-year follow-up study of NS5A and NS3 resistance-associated substitutions after treatment with grazoprevir-containing regimens in participants with chronic HCV infection. *Antivir Ther*. 2018;23(7):593-603. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3253&pid=48>

25. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):1-13. <https://annals.org/aim/article-abstract/2279766/grazoprevir-elbasvir-combination-therapy-treatment-naive-cirrhotic-noncirrhotic-patients-chronic?doi=10.7326%2fM15-0785>

26. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1666-74. <https://academic.oup.com/cid/article/59/12/1666/2895511>

References

1. Choo Q, Kuo G, Weiner A et al. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359-62. <https://science.sciencemag.org/content/244/4902/359>

2. Гепатит С. Информационный бюллетень. Июль 2019. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>

3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22375>

4. Zeremski M, Dimova RB, Pillardy J et al. Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1164-70. <https://academic.oup.com/jid/article/214/8/1164/2388082>

5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepate C. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):47-56. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-200001000-00005>

6. Younossi Z, Park H, Henry L et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599-1608. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00230-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00230-4/fulltext)

7. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X et al. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Sep;92(5):273-84. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201309000-00005>

8. Lok AS, Gardiner DF, Hézode C et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):490-9. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)00744-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)00744-7/fulltext)

9. Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ et al. Long-term follow-up of clinical trial patients treated for chronic HCV infection with daclatasvir-based regimens. *Liver Int*. 2018 May;38(5):821-33. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13596>

10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009. May 5;150(9):604-12. <https://annals.org/aim/article-abstract/744469/new-equation-estimate-glomerular-filtration-rate?doi=10.7326%2f0003-4819-150-9-200905050-00006>

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C annual epidemiological report for 2017. [cited 2019 Nov 21]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf

12. Milovanova, S.Yu. Polimorfizm klinicheskikh proyavlenij krioglobulinemicheskogo vaskulita, associirovannogo s hronicheskim gepatitom S / S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya // Al'manah klinicheskoy mediciny. — 2014. — № 30. — С. 46-51. <https://www.almclinmed.ru/journal/article/view/288>

13. Schmidt WN, Stapleton JT, LaBrecque DR et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):737-44. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.510310326>

14. Andrade LJ, Melo PR, Atta AM et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers. *Braz J Infect Dis*. 2011 Jan-Feb;15(1):66-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867011701428?via%3Dihub>

15. Siagris D, Christofidou M, Tsamandas A et al. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? *J Infect*. 2004 Oct;49(3):236-41. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(04\)00092-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(04)00092-1/fulltext)

16. Dunaeva, N.V. Terapiya preparatami pryamogo protivo-virusnogo dejstviya hronicheskogo gepatita S, oslozhnyonnogo razvitiem smeshannoj krioglobulinemii / N.V. Dunaeva, E.Yu. Kolpashchikova, S.Yu. Romanova, S.N. Kizhlo, S.V. Lapin, D.A. Gusev // Zhurnal Infektologii. — 2018. — T. 10, № 4. — С. 53-63. file:///C:/Users/nvch.HYSTOU/Downloads/804-1692-1-SM.pdf
17. Bonacci M, Lens S, Londoño MC et al. Virologic, Clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;15(4):575-583. e1. [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30878-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30878-3/fulltext)
18. Lauletta G, Russi S, Pavone F et al. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: a single-centre experience. Arthritis Res Ther. 2017 Apr 8;19(1):74. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1280-6>
19. Gagnani L, Piluso A, Urraro T et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: Preliminary Results of a Prospective Pilot Study. Curr Drug Targets. 2017;18(7):772-85. <http://www.eurekaselect.com/139310/article>
20. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2083-91. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27113>
21. Manns M, Pol S, Jacobson IM et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61059-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61059-X/fulltext)
22. Yoshimi S, Imamura M, Murakami E et al. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. J Med Virol. 2015 Nov;87(11):1913-20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.24255>
23. Wyles D, Mangia A, Cheng W et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance-associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir. Antivir Ther. 2018;23(3):229-238. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3181&pid=48>
24. Lahser F, Galloway A, Hwang P et al. Interim analysis of a 3-year follow-up study of NS5A and NS3 resistance-associated substitutions after treatment with grazoprevir-containing regimens in participants with chronic HCV infection. Antivir Ther. 2018;23(7):593-603. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3253&pid=48>
25. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med. 2015 Jul 7;163(1):1-13. <https://annals.org/aim/article-abstract/2279766/grazoprevir-elbasvir-combination-therapy-treatment-naive-cirrhotic-noncirrhotic-patients-chronic?doi=10.7326%2fM15-0785>
26. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. Clin Infect Dis. 2014 Dec 15;59(12):1666-74. <https://academic.oup.com/cid/article/59/12/1666/2895511>

Авторский коллектив:

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

Чирская Мария Александровна — врач-дерматовенеролог отделения соматической патологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-981-740-03-53

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

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

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

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

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

РЕДКАЯ ФОРМА ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *NEISSERIA MENINGITIDIS* СЕРОГРУППЫ W

Л.Н. Мазанкова¹, Э.Р. Самитова^{1,2}, Н.В. Короид², М.Н. Ермакова², А.А. Чебуркин¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Россия

Rare generalized form of meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup w

L.N. Mazankova¹, E.R. Samitova^{1,2}, N.V. Khoroid², M.N. Ermakova², A.A. Cheburkin¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены современные данные о высокой эпидемиологической и социальной значимости менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* W, в Российской Федерации и за рубежом. Статья содержит обзор литературы по клиническим особенностям течения генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W. Дано описание клинического наблюдения редкого варианта генерализованной формы менингококковой инфекции с развитием острого эпифизарного остеомиелита дистального эпифиза правой малой берцовой кости, артрита правого голеностопного сустава, правого лучезапястного сустава, суставов 1 пальца правой стопы у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, *Neisseria meningitidis* W, эпидемиология, клинические особенности, дети.

Abstract

The article presents current data on the high epidemiological and social significance of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* W in the Russian Federation and abroad. The article contains a review of the literature on the clinical features of the course of generalized forms of meningococcal infection caused by serogroup W. The clinical observation of a rare variant of generalized meningococcal infection with the development of acute epiphyseal osteomyelitis of the distal epiphysis of the right tibia, arthritis of the right ankle joint, right wrist joint, joints of 1-st right toe in an early childhood is described.

Key words: meningococcal infection, *Neisseria meningitidis* W, epidemiology, clinical features, children.

Введение

Актуальность проблемы менингококковой инфекции (МИ) обусловлена высокой эпидемиологической и социальной значимостью, широким диапазоном клинических проявлений и тяжелым течением с высокой частотой инвалидизации (10–20%) после перенесенного заболевания (глухота, умственная неполноценность, потеря конечностей и др.) и высокой летальностью, которая достигает в случае развития септического шока 40–80% [1–3].

Менингококк (*Neisseria meningitidis*) является ведущей причиной бактериального менингита и сепсиса в мире [4]. Показатели заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) в разных странах мира составляют 0,5–15 на 100 тыс. населения, однако в странах так называемого «менингитного пояса» Африки они значительно выше: 100–1000 на 100

тыс. населения [5]. На основании изучения биохимического строения полисахаридной капсулы вид *Neisseria meningitidis* классифицируется по серогруппам. Различают 12 серогрупп, однако лишь 6 из них — A, B, C, W (ранее W 135), X и Y — могут стать причиной ГФМИ. В зависимости от антигенной и генетической характеристик штаммы менингококка объединяют в сиквенс-типы (ST) и клональные комплексы (cc) [6]. Менингококк имеет пластичный геном, обмениваясь генетическим материалом с другими бактериями рода *Neisseria* или другими бактериальными видами путем различных рекомбинационных процессов [7]. С явлением «антигенного сдвига» (antigenic shift) — изменением генов, кодирующих белки — антигены поверхностной мембраны, — может быть связано повышение заболеваемости ГФМИ [8]. С механизмом «переключения капсулы» (capsular switching), что сопровождается приобретением новых или измененных капсульных генов, также может быть

связано появление новых вирулентных и/или эпидемически опасных клонов менингококка.

На сегодняшний день во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W (NmW). Зарубежные исследования демонстрируют атипичную клинику W-ГФМИ, поражение лиц старших возрастных групп, а также высокие показатели летальности.

Менингококк серогруппы W впервые был обнаружен среди военнослужащих США в конце 1960-х гг. исследователями Армейского научно-исследовательского института имени Уолтера Рида, где штамм был обозначен как W-135. По предложению Harrison et al. в 2013 г. числовой компонент был удален и серогруппа переименована в «W» [9].

До 2000 г. были редкие сообщения о инвазивных формах МИ, вызванных NmW, но не было данных о вспышках. Поворотным моментом стала крупная вспышка среди паломников во время хаджа (Мекка, Саудовская Аравия) в 2000 г., когда было зарегистрировано более 400 случаев МИ и 52 подтвержденных случая смерти среди паломников. Штамм, вызвавший эту вспышку, впоследствии названный «Хадж-клон» (Hajj clone) [9, 10], имеет сиквенс-тип ST-11, образующий гипервирулентный клональный комплекс cc11 [11]. Двумя годами позднее в Буркина-Фасо, одной из стран «менингитного пояса» Африки, вспыхнула самая большая в мире эпидемия W-ГФМИ, насчитывающая более 12 000 случаев и 1400 смертей [8]. За первое десятилетие XXI в. штаммы NmW cc11 стали причиной серьезных вспышек на Тайване, в Южной Африке, Китае, Бразилии, Аргентине, Чили и Великобритании [12, 13].

Специалисты отмечают некоторые особенности клиники ГФМИ, обусловленной NmW. Заболевание может протекать в виде септического артрита, тяжелого поражения дыхательных путей, пневмонии, с гастроинтестинальной симптоматикой. Так, во Франции из 119 случаев W-ГФМИ у детей 8 сопровождалось септическим артритом [14]. В США при W-ГФМИ также отмечена большая доля артритов (3,3%), в то время как для ГФМИ, обусловленных менингококками серогрупп В и С, артриты менее характерны (0,6 и 1,1% соответственно) [15]. В Великобритании в 2015–2016 гг. 7 из 15 заболевших W-ГФМИ подростков преимущественно имели клиническую картину острого живота, 5 из 7 умерли [16]. 3 пациента с септициемией в Голландии (1 из них умер) преимущественно имели гастроинтестинальные симптомы [17]. Такую редкую клиническую картину ассоциируют с южноамериканским штаммом NmW, входящим в cc11 [18]. Отмечены особенности возрастного распределения больных W-ГФМИ и уровня летальности.

В Англии и Уэльсе из 129 случаев W-ГФМИ в 2010–2012 гг. лишь четверть случаев выявлена у детей в возрасте до 5 лет и половина — у взрослых старше 45 лет. Показатель летальности составил 13% [19]. Рост числа случаев W-ГФМИ в Аргентине и Бразилии произошел с 2008 г., при этом большинство заболевших — дети младшего возраста [20]. В Чили NmW, входящие в cc11, регистрируют с конца 2011 г., и уже в 2012 г. 58% лабораторно подтвержденных случаев относились к W-ГФМИ, 47% из которых выявлены у детей в возрасте до 5 лет. Показатель летальности составил 21% [21]. Возрастная структура больных W-ГФМИ в Голландии и Великобритании была схожей, хотя доля лиц старше 65 лет среди заболевших в Голландии была выше. Показатель летальности от W-ГФМИ в Голландии составил 11% [20].

Проблема повышения заболеваемости W-ГФМИ коснулась и России, с 2013 г. отмечается ежегодный рост числа случаев этого заболевания [22]. Особого внимания требует эпидемическая ситуация в Москве. Согласно данным Роспотребнадзора, в 2018 г. зарегистрировано 283 случая заболевания менингококковой инфекцией, показатель заболеваемости составил 2,29 на 100 000 населения.

Отмечается рост заболеваемости среди всех возрастных групп: среди детей до 17 лет в 2,2 раза, среди взрослого населения — в 1,8 раза. Заболеваемость менингококковой инфекцией среди детей всегда выше по сравнению со взрослыми (в 2018 г. — в 6 раз). При этом доля заболевших взрослых в 2017 г. составила 46,6%.

В этиологической структуре менингококковой инфекции последние 3 года наблюдается смена доминирующей серогруппы менингококка (табл.).

В 2015 г. доминирующим серотипом оставался менингококк группы А — 29,1%, но уже начиная с 2016 г., доминирующим серотипом стал менингококк серогруппы 135W. В 2016 г. в 27,6% случаев, в 2017 г. — в 31,9% случаев выделен менингококк серогруппы 135W. За 2018 г. этот показатель составил 30,4%. По сравнению с 2017 г., за описываемый период доля серогруппы 135W осталась на прежнем уровне, но доля серогруппы А возросла на 62,4%.

Эпидемиологическая значимость менингококковой инфекции обусловлена высоким риском наступления смертельного исхода в случае заболевания. За последние 12 лет риск смертельного исхода в случае заболевания менингококковой инфекцией в целом по Москве варьирует от 3,2 до 12,2%, что является довольно высоким показателем. В 2018 г. зарегистрировано 29 летальных исходов от менингококковой инфекции (в 2017 г. — 14), в том числе умерло 9 детей в возрасте до 17 лет. Таким образом, риск смерти у детей до 17 лет в случае заболевания составил в 2018 г. 6,0%, что ниже, чем у

Таблица

Серогрупповая характеристика менингококка, выделенного от больных менингококковой инфекцией в г. Москве за 2015–2018 гг.

Год	Всего переболело МИ	Показатель на 100 тыс. нас.	Из них серотипировано		В том числе выделено менингококков серогрупп							
					А		В		С		135W	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2015	134	1,11	79	59,0	39	29,1	10	7,5	23	17,2	7	5,2
2016	76	0,62	44	57,9	11	14,5	5	6,6	6	7,9	21	27,6
2017	138	1,13	78	56,5	15	10,9	13	9,4	5	3,6	44	31,9
2018	283	2,29	166	58,7	50	17,7	16	5,7	13	4,6	86	30,4

взрослых на 60,3% (данный показатель у взрослых составил 15,1%) [23, 24].

Согласно полученной молекулярно-генетической характеристике российских штаммов NmW, исследованных методом МЛСТ, 72% составляют штаммы с гипервирулентным аллельным профилем. В подавляющем большинстве случаев антигенная и генетическая характеристика NmW была изучена при молекулярно-биологическом мониторинге на территории Москвы [22]. В отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения об особенностях клинического течения ГФМИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, при этом авторы указывают на широкий диапазон клинических проявлений заболевания, его тяжелое течение, инвалидизацию после перенесенной инфекции и высокую летальность, составившую в 2017 г. 15,6% и 40–80% при развитии септического шока [25]. В описании семейных случаев МИ, вызванных *Neisseria meningitidis* серогруппы W, отмечаются высокая вирулентность возбудителя и тяжелое течение инфекции [1].

В клинической практике мы наблюдали редкий вариант МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W.

Клинический случай

Больная А., 6 месяцев, поступила в инфекционное отделение № 3 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой 30.01.2019 г. на 5-й день болезни. Родители предъявляли жалобы на насморк, кашель, отёк правой кисти и правого голеностопного сустава. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 4-й беременности, перенесенные заболевания: ОРВИ. Операций не было, аллергоанамнез не отягощен. Прививки не проводились в связи с отказом матери, за исключением БЦЖ и против гепатита В в родильном доме. Эпиданамнез — проживает вместе с родителями в общежитии, за пределы Москвы с родителями не выезжала, контактов с инфекционными больными не было.

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела неделю назад, когда появились кашель, ринит, повышение температуры до 39 °С, мелкая папулезная сыпь на коже туловища и конечностей. На 3-й день болезни обратились в приемное отделение Морозовской детской городской клинической больницы, где, со слов мамы, при обследовании (рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови) патологических отклонений не выявлено и был установлен диагноз «ОРВИ, вирусная экзантема, ринофарингит». Ребенок отправлен на амбулаторное лечение с рекомендациями по лечению: нурофен, аквамарис, виферон. Дома, на 5-й день болезни мама заметила отек и затруднение движения правой кисти, правой голени, в связи с чем обратилась в приемное отделение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой. Девочка поступила в инфекционное отделение в состоянии средней степени тяжести. Симптомы интоксикации выражены умеренно: вялость, снижение аппетита. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи не было. Температура тела 37,8 °С, носовое дыхание затруднено, слизистые выделения из носовых ходов. Зев ярко гиперемирован, чистый. В легких дыхание жесткое, выслушивались сухие и влажные хрипы справа и слева, частота дыхания 30 в минуту. Тоны сердца звучные, пульс ритмичный, ЧСС 110 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, не вздут, печень и селезенка не пальпировались. Стул кашицей, без патологических примесей. Мочевыделение не нарушено. Менингеальная и очаговая симптоматика отсутствовала.

В области правой кисти, правого голеностопного сустава отек и гиперемия, ограничение движений, в связи с чем осмотрена травматологом, который не выявил костно-травматических повреждений, что было подтверждено результатами рентгенологического исследования правого и левого предплечья, левой и правой стопы. При УЗИ в области нижней трети правой голени выяв-

лены выраженная инфильтрация мягких тканей с жидкостным компонентом толщиной до 6–7 мм, в голеностопном суставе жидкость толщиной до 1,7 мм (рис.).

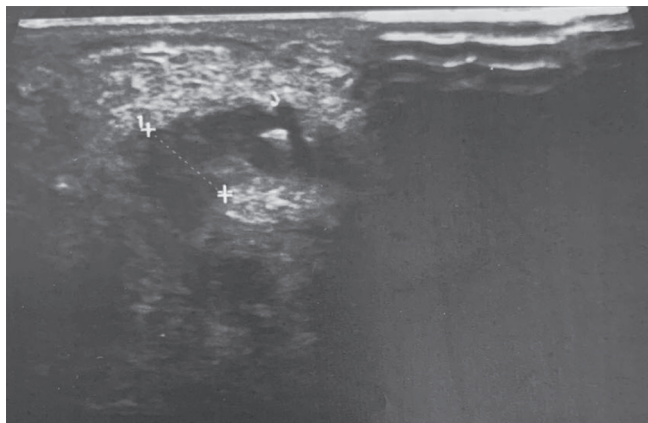


Рис. Инфильтрация мягких тканей правой лодыжки

В первом пальце правой стопы определялась свободная жидкость толщиной до 2,2 мм, синовиальная оболочка утолщена до 1,4 мм. В области правого лучезапястного сустава жидкость на момент осмотра не определялась, визуализировалась инфильтрация мягких тканей тыльной поверхности кисти с жидкостным компонентом.

Результаты УЗИ позволили предположить наличие у ребенка флегмоны мягких тканей, эпифизарного остеомиелита в нижней трети голени. Девочка осмотрена хирургом, который установил диагноз острого гематогенного эпифизарного остеомиелита дистального эпифиза правой малоберцовой кости и показания для оперативного лечения. В ходе операции под наркозом произведена пункция правого голеностопного сустава из наружного доступа, получен 1 мл мутного выпота. При пункции наружной лодыжки получено геморрагическое отделяемое. Взят посев на флору и чувствительность к антибиотикам. Наложена асептическая повязка с пластиной «воскопан с левомеколем». Гиперемия 1 пальца правой стопы уменьшилась.

В гемограмме отмечались небольшие лейкоцитоз, анемия, моноцитоз: гемоглобин 102 г/л; эритроциты 3,87 млн/мкл; лейкоциты 11,4 тыс/мкл; тромбоциты 361 тыс/мкл; нейтрофилы: палочкоядерные 0%; сегментоядерные 51,3%; лимфоциты 36,5%; эозинофилы 0%; моноциты 12,2%; СОЭ 7 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови 01.02.2019 г. выявлено повышение уровней АСТ и С-реактивного белка: общий белок — 55 г/л, альбумин — 38 г/л, мочевины — 0,8 ммоль/л,

креатинин — 29 мкмоль/л, общий билирубин — 7 мкмоль/л, АСТ — 134 Ед/л, АЛТ — 54 Ед/л, железо — 11,3, СРБ — 70,5 мг/л (норма до 10), щелочная фосфатаза — 226 Ед/л, АСЛО-32 мкмоль/л, РФ — 8,1 мг/л, хлор — 99 ммоль/л, натрий — 131 ммоль/л, калий — 4,58 ммоль/л.

Выявлено также небольшое снижение концентрации общего IgG в крови: уровень общих иммуноглобулинов: IgA — 49 мг/дл (норма 19–220), IgM — 58 мг/дл (норма 40–230), IgG — 551 мг/дл (норма 700–1600), IgE — 17 мг/дл (норма 0–60).

При анализе крови методом ИФА антитела к ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, хламидии пневмонии и микоплазма пневмонии не выявлены. Исследование на наличие герпес-вирусных инфекций с помощью ПЦР в крови на ДНК ВПГ 1, 2 типов, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 также дало отрицательный результат. Были исключены инфекции, вызванные *Yersinia enterocolitica* (антитела в составе IgA и IgG в крови не обнаружены), *Yersinia pseudotuberculosis* (IgG антитела в крови не выявлены), тесты с сальмонеллезным и с дизентерийными диагностикумами Зонне и Флекснера дали отрицательные результаты.

При рентгенографии грудной клетки очаговые изменения не обнаружены, данных за пневмонию не было. Выявлены рентгенологические признаки бронхообструкции: усиление прозрачности легочной ткани, неоднородность ткани легких, легкая перибронхиальная инфильтрация.

На ЭКГ: ЧСС 146–162 в мин., синусовая тахикардия, дыхательная аритмия, горизонтальное положение ЭОС.

Девочка консультирована фтизиатром, рекомендовано проведение Диаскин-теста, результат которого оказался отрицательным. Данных за туберкулез не выявлено.

В результате посева гноя из раны на флору (на 4-й день госпитализации) выделен *Neisseria meningitidis* W, скудный рост, в мазке из зева ребенка менингококк не выявлен. От проведения люмбальной пункции мать ребенка отказалась.

При исследовании мазка из зева у матери выявлен также *Neisseria meningitidis* W. Отоларингологом диагностирован менингококковый назофарингит, назначено лечение ципрофлоксацином внутрь по 500 мг × 2 раза в день в течение 5 дней. После лечения в контрольной мазке из зева *Neisseria meningitidis* не выявлен.

Учитывая данные анамнеза, осмотра и проведенного обследования, девочке был установлен клинический диагноз:

Основной: Менингококковая инфекция, генерализованная среднетяжелая форма: острый эпифизарный остеомиелит дистального эпифиза правой малой берцовой кости, артрит правого голеностопного сустава, правого лучезапястного сустава, суставов 1 пальца правой стопы.

Сопутствующий: Острый обструктивный бронхит. ДН 1 степени. Анемия лёгкой степени. Реактивный гепатит.

Проведено лечение.

Режим боксовый. Антибактериальная терапия: сультасин по 385 мг 3 раза в день внутримышечно 7 дней + гентамицин по 40 мг 1 раз в день внутримышечно 7 дней, затем цефтриаксон внутримышечно по 300 мг 2 раза в день 10 дней. Инфузионная терапия: 0,9% NaCl, глюкоза 5% 5 дней. Симптоматическая терапия: ингаляции с беродуалом по 5 капель 3 раза в день 8 дней и пульмикортом по 250 мг 2 раза в день 6 дней. Амбробене по 0,5 мл 2 раза в день внутрь 8 дней. Бифидумбактерин по 5 доз 2 раза в день внутрь. Ибупрофен по 2,5 мл 3 раза в день внутрь.

На фоне лечения отмечена положительная динамика: к 4-му дню госпитализации не отмечались симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела, к 7-му дню купированы катаральные симптомы, исчезли хрипы в легких, существенно уменьшилась отечность в области суставов, в них увеличился объем.

Клиническое улучшение подтверждалось результатами рентгенологического и ультразвукового исследований в динамике. При рентгенологическом обследовании на 13-й день госпитализации определялись лишь неоднородность костной структуры таранной кости справа и утолщение кортикального слоя локтевой кости справа. При УЗИ правых голеностопного и лучезапястного суставов на 17-й день болезни в отлогах местах исследуемых суставов жидкость не выявлялась. Капсула суставов не утолщена, сухожилия, связки, мышцы, костно-хрящевые структуры не изменены. Подкожная клетчатка без особенностей. В проекции запястья сохранялось усиление кровотока, однако его интенсивность значительно уменьшилась. Контрольное УЗИ органов брюшной полости на 18-й день госпитализации не выявило патологических изменений: печень — контуры ровные, размеры не увеличены, ПЗР правой доли 74 мм, левой доли 42 мм, 1 сегмента 10 мм. Паренхима средней эхогенности, структура однородна. Сосудистый рисунок не усилен. Лимфоузлы в воротах до 6 мм. Желчный пузырь — перегиб в теле, стенки тонкие, просвет эхонегативен. Поджелудочная железа — контуры ровные, 8×5×7 мм, не увеличена, структура средней эхогенности, однородна. Селезенка — 55×30 мм, не увеличена, не изменена.

Анализ крови при выписке: гемоглобин 108 г/л; эритроциты 4,08 млн/мкл; лейкоциты 4,8 тыс/мкл; тромбоциты 469 тыс/мкл; нейтрофилы: палочко-ядерные 0%; сегментоядерные 24%; лимфоциты 59%; эозинофилы 5%; моноциты 12%; СОЭ 21 мм/ч.

Девочка выписана домой на 18-й день госпитализации (23-й день болезни) в удовлетворительном

состоянии с рекомендациями хирургов о продолжении антибактериальной терапии. При выписке рекомендовано: наблюдение педиатра, хирурга по месту жительства. Диета по возрасту. Ципрофлоксацин внутрь по 80 мг 2 раза в день (10 мг/кг) на 10 дней, бифиформ бэби внутрь по 1 дозе 1 раз в день (0,7 мл) на 10 дней. Физиотерапевтическое лечение по месту жительства. Рентгенография правого голеностопного, лучезапястного суставов с захватом костей предплечья в 2 проекциях через 1 месяц. Отвод от профилактических прививок на 3 месяца.

Заключение

Молекулярно-биологический мониторинг *Neisseria meningitidis* в РФ свидетельствует о возрастании роли гипервирулентных W-менингококков, относящихся к клональному комплексу cc11 в этиологии менингококковой инфекции. Цикличность течения эпидемического процесса менингококковой инфекции характеризуется периодическими подъемами и спадами. Чередование четких временных периодов подъема и спада заболеваемости указывает на возможность начала очередного периодического подъема к 2020 г. [23]. Приведенный клинический случай развития острого эпифизарного остеомиелита менингококковой этиологии у ребенка раннего возраста без явных патогномичных клинических признаков генерализованной формы МИ свидетельствует о необходимости расширения диагностического поиска МИ с целью выявления особенностей течения этого заболевания на современном этапе.

Принимая во внимание рост заболеваемости на 16% (в 2018 г. на 19%), наличие территорий с показателями заболеваемости, превышающими среднероссийский показатель в 2–3 раза, регистрацию наивысших показателей заболеваемости среди детей до 1 года — 7,14 на 100 тыс. и среди детей 1–2 года — 4,93 на 100 тыс., высокие показатели летальности — 15,6%, увеличение числа случаев заболеваний, обусловленных гипервирулентным клоном серогруппы W (cc11), необходимо расширение охвата населения вакцинацией против менингококковой инфекции. Особенно важно внедрение плановой вакцинации детей и лиц из групп риска, что позволит перевести эпидемический процесс менингококковой инфекции в управляемое состояние и снизить бремя менингококковой инфекции на граждан Российской Федерации [25, 26].

Учитывая рост заболеваемости менингококковой инфекцией в 2017 г. с преимущественным ухудшением ситуации в конце года, значительное превышение критических пороговых уровней на 40-й, 44-й и 52-й неделе, рост летальных случаев

за последние 3 года, смену доминирующего серотипа, циркулирующего на территории города Москвы, а также выявление контингента риска (дети в возрасте с 1 года до 6 лет) по согласованию с Департаментом здравоохранения г. Москвы было принято решение о проведении вакцинации против менингококковой инфекции среди детей 1–6 лет вакциной, содержащей серотип W. 9 января 2018 г. главным санитарным врачом г. Москвы издано Постановление № 1 «О проведении профилактических прививок отдельным группам граждан против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям и дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятиях по менингококковой инфекции в городе Москве», в котором определены контингенты, подлежащие иммунизации против менингококковой инфекции: дети от 1 до 6 лет включительно, с преимущественным акцентом на организованные группы детей с 3 до 6 лет и необходимость обеспечения иммунизации детей поливалентной вакциной против менингококковой инфекции (включающий в состав полисахарид серогруппы W-135) в соответствии с инструкцией по применению. Департаменту здравоохранения города Москвы были даны рекомендации о внесении изменений в региональный календарь профилактических прививок. В 2018 г. по эпидемическим показаниям привито против менингококковой инфекции 40 906 человек, из них 25 786 детей [23].

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Ю.В. Лобзин [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спранского: научно-практический журнал. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 242–245.
2. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 838 с.
3. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc. Health*. 2016; 59 (2) (Suppl.): S3–S11.
4. Haperin S.A., Bettinger J.A., Greenwood B. et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (2): 826–36. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.032.
5. Multi-Disease Surveillance Centre Ouagadougou RMS, 2002–2015. Weekly feedback bulletin on cerebrospinal meningitis. *Meningitis Weekly Bulletin World Health Organisation*. URL: http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological_en_index.html; <http://www.meningvax.org/epidemic-updates.php>.
6. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones with populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95(6): 3140–5.
7. Kong Y., Ma J.H., Warren K. et al. Homologous recombinant drives both sequence diversity and gene content variation in *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol.* 2013; 5(9): 1611–2.
8. Koumare B., Ouedraogo-Traore R., Sanou I. et al. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso. *Vaccine* 2002; 25 (Suppl.1): A37–A41.
9. Robert Booy, Angela Gentile, Michael Nissen. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019, V. 15 (2), 470–480 <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532248>
10. Mustapha M.M., Marsh W.J., Krauland G.M., et al. Genomic epidemiology of hypervirulent serogroup W, ST-11 *Neisseria meningitidis*. *EBioMedicine* 2015; 2: 1447–55.
11. Taha M.K., Achtman N.M., Alonso J.M., et al. Serogroup WJ35 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet* 2000; 356(9248): 2159.
12. Mustapha M.M., Marsh W.J., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016; 34: 1447–55.
13. Efron A.M., Sorhouet C., Salcedo C. et al. W135 invasive meningococcal strains spreading in South America: significant increase in incidence in Argentina. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 1979–80.
14. Gaschignard J., Levy C., Deghmane A. E. et al. Invasive serogroup W meningococcal disease in children: a national survey from 2001 to 2008 in France. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 52: 798–800.
15. Vienne P., Ducos Galand M., Guilyoule A. et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1639–42.
16. Heinsbroek E., Ladhani S., Gray S. et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England. *J. Infect* 2013; 66: 385–90.
17. Russcher A., Fanoy E., Van Olden G D.J. et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill.* 2017, 22: 30549.
18. Moreno G., Lopez D., Vergara N., et al. Clinical characterization of cases with meningococcal disease by W135 group in Chile. *Rev. Chilena Infectol.* 2013; 30: 350–60.
19. Ladhani S.N., Beebejaun K., Lucidarme L. et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(4): 578–85.
20. Knol M., Hahne S.M., Lucidarme J. et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study *Lancet Public Health*. Published Online. August 24, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2666\(17\)3015-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2666(17)3015-3).
21. Valenzuela M.T., Moreno G., Vaquero A. et al. Emergence of W135 meningococcal serogroup in Chile during 2012. *Rev. Med. Chil.* 2013; 141: 959–67.
22. Королева, М.А. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *N. meningitidis* серогруппы W, в мире и в РФ / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — Т. 3. — С. 16–23.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Управление Роспотребнадзора по г. Москве, 2019. — 230 с.
24. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018г. Сведения об инфекцион-

ных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 08.02.2019 г.

25. Фридман, И.В. Профилактика менингококковой инфекции / И.В. Фридман, С.М. Харит // Медицинский совет. — 2017. — Т. 4. — С. 16–18.

26. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 4. — С. 9–22.

References

1. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Markova K.V., Gorelik E.Yu., Vil'nicz A.A., Pul'man N.F., Sidorenko S.V., Ivanova M.V. Semejny'e sluchai meningokokkovoj infekcii, vy'zvannoj Neisseria meningitidis serogruppy' W. *Pediatriya*. 2019; 98 (1): 242-245
2. Skripchenko N.V., Vil'nicz A.A., red. Meningokokkovaya infekciya u detej: rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: Izd-vo «Taktik-Studio», 2015: 840.
3. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc. Health*. 2016; 59 (2) (Suppl.): S3–S11.
4. Haperin S.A., Bettinger J.A., Greenwood B. et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (2): 826-36. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.032.
5. Multi-Disease Surveillance Centre Ouagadougou RMS, 2002-2015. Weekly feedback bulletin on cerebrospinal meningitis. *Meningitis Weekly Bulletin* World Health Organisation. URL: <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological/en/index.html>; <http://www.meningvax.org/epidemicupdates.php>.
6. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones with populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95(6): 3140-5.
7. Kong Y., Ma J.H., Warren K. et al. Homologous recombination drives both sequence diversity and gene content variation in *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol.* 2013; 5(9): 1611-2.
8. Koumare B., Ouedraogo-Traore R., Sanou I. et al. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso. *Vaccine* 2002; 25 (Suppl.1): A37-A41.
9. Robert Booy, Angela Gentile, Michael Nissen. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019, V. 15 (2), 470–480 <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532248>
10. Mustapha M.M., Marsh W.J., Krauland G.M., et al. Genomic epidemiology of hypervirulent serogroup W, ST-11 *Neisseria meningitidis*. *EBioMedicine* 2015; 2: 1447-55.
11. Taha M.K., Achtman N.M., Alonso J.M., et al. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet* 2000; 356(9248): 2159.

12. Mustapha M.M., Marsh W.J., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016; 34: 1447-55.

13. Efron A.M., Sorhouet C., Salcedo C. et al. W135 invasive meningococcal strains spreading in South America: significant increase in incidence rate in Argentina. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 1979-80.

14. Gaschignard J., Levy C., Deghmane A. E. et al. Invasive serogroup W meningococcal disease in children: a national survey from 2001 to 2008 in France. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 798-800.

15. Vienne P., Ducos Galand M., Guiyoule A. et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1639-42.

16. Heinsbroek E., Ladham S., Gray S. et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England. *J. Infect* 2013; 6: 385-90.

17. Russcher A., Fanoy E., Van Olden G D.J. et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill.* 2017, 22: 30549.

18. Moreno G., Lopez D., Vergara N., et al. Clinical characterization of cases with meningococcal disease by W135 group in Chile. *Rev. Chilena Infectol.* 2013; 30: 350-60.

19. Ladhari S.N., Beebejaun K., Lucidarme L. et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(4): 578-85.

20. Knol M., Hahne S.M., Lucidarme J. et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study *Lancet Public Health*. Published Online. August 24, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S24682666\(17\)3015-3](https://doi.org/10.1016/S24682666(17)3015-3).

21. Valenzuela M.T., Moreno G., Vaquero A. et al. Emergence of W135 meningococcal serogroup in Chile during 2012. *Rev. Med. Chil.* 2013; 141: 959-67.

22. Koroleva M.A., Mironov K. O., Koroleva I.S. Epidemiologicheskie osobennosti generalizovannoj formy meningokokkovoj infekcii, obuslovlennoj *N. meningitidis* serogruppy' W, v mire i v RF. *Epidemiol. infekcz. bolezni. Aktual. vopr.* 2018; 3: 16-23.

23. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v gorode Moskve v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Upravlenie Rospotrebnadzora po g. Moskve, 2019: 230 s.

24. Svedeniya ob infekcionnyx i parazitarnyx zabolevaniyax za yanvar'-dekabr' 2018

25. Fridman I.V., Harit S.M. Profilaktika meningokokkovoj infekcii. *Medicinskij sovet.* 2017; 4: 16–18.

26. Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Vil'nicz A.A., Skripchenko E.Yu. Nejroinfekcii u detej: tendencii i perspektivy. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 4: 9–22.

Авторский коллектив:

Мазанкова Людмила Николаевна — заведующая кафедрой детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, д.м.н., профессор, тел.: 8(495)949-17-22, e-mail: mazankova@list.ru

Самитова Эльмира Растямовна — ассистент кафедры детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, заместитель главного врача Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой; к.м.н.; тел.: 8(495)949-17-22, e-mail: inf-dgkb@yandex.ru

Короиц Наталья Викторовна — заведующая 3 инфекционным отделением Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой; тел.: 8(495) 496-41-29, e-mail: inf-dgkb@yandex.ru

Ермакова Марина Николаевна — заведующая 1 инфекционным отделением Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой; тел.: 8(495) 496-93-09, e-mail: inf-dgkb@yandex.ru

Чебуркин Андрей Андреевич — профессор кафедры детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, д.м.н., профессор, тел.: 8(495)949-17-22, e-mail: aac@bmail.ru



12-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2020

28-29 мая, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «CROWNE PLAZA AIRPORT»

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

Член-корреспондент РАН Жданов Константин Валерьевич

Профессор Исаков Василий Андреевич

В работе конференции по традиции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области гепатологии. Приглашенные лекторы, ученые с мировым именем, профессора рассмотрят широкий спектр проблем, посвященных противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов, а также диагностике и лечению жировой болезни печени и гепатокарциномы.

В период работы конференции докладчики и гости смогут посетить специализированную выставку.



Организационный комитет:
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

Тел./факс:
+7 (812) 677 3116

ВАЛЕРИЮ АЛЕКСАНДРОВИЧ ИСАКОВУ – 75 ЛЕТ

Доктор медицинских наук, профессор **Валерий Александрович Исаков** родился **16 января 1945 г.** в Ленинграде в семье служащих. После окончания 7 классов в 14 лет стал воспитанником военного оркестра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Днем он служил — играл на духовых инструментах, а вечером учился в школе рабочей молодежи. В 17 лет поступил в Военно-медицинскую академию, окончил 5 курсов, в 1969 г. окончил лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова.

С 1969 по 1972 г. проходил обучение в аспирантуре ВНИИ гриппа МЗ СССР.

В 1973 г. после окончания аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию на тему «Биологические особенности штаммов вируса гриппа типа В», в которой впервые в СССР были выполнены пионерские работы по иммунологическому исследованию нейраминидаз вирусов гриппа В и предложена новая классификация вирусов гриппа типа В.

В 1976 — 1980 гг. работал младшим научным сотрудником клиники гриппа и ОРЗ взрослых ВНИИ гриппа на базе 23-го отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, врачом скорой помощи.

С 1980 по 1989 г. — ассистент, доцент кафедры инфекционных болезней ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова), руководитель единственного в стране курса лабораторной диагностики СПИДа (курс был создан совместно с профессором А.Г. Рахмановой) и куратор отделения для больных ВИЧ-инфекцией на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. С 1986 г. совместно с проф. А.Г. Рахмановой В.А. Исаков занимался созданием службы по борьбе со СПИДом в нашем городе.

В 1989 — 1999 гг. — руководитель клиники респираторных инфекций взрослых НИИ гриппа РАМН, в 1990 — 1999 гг. — руководитель отдела клинической вирусологии, заместитель директора по научной и лечебной работе.

В 1997 г. Валерий Александрович защитил докторскую диссертацию на тему «Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения)». Новые данные о выделении антигенов вируса гриппа А от больных гриппом позволили ему впервые предложить более продолжительную санацию организма и назначение этиотропных средств.



В 1992 г. впервые в России и СНГ предложен (в соавторстве с Е.Е. Дубининой, В.В. Туркиным, Г.А. Бабенко) новый метод очистки СОД из плазмы крови человека, что позволило с успехом применить для лечения больных тяжелым гриппом препарат эритроцитарной СОД (эрисод).

В 1998 — 2007 гг. работал профессором кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней (с курсом дерматовенерологии) Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого (г. Великий Новгород).

В 2007 г. назначен профессором кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, где он активно продолжает клиническую, научную и педагогическую работу с молодежью.

С 2014 г. — научный руководитель Центра герпес-вирусных инфекций и иммунореабилитации Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова.

Профессор В.А. Исаков известен в России и за рубежом как специалист по лечению и профилактике гриппа и ОРЗ, а также герпес-вирусных и папилломавирусных инфекций.

Валерий Александрович Исаков является членом редколлегии журнала «Terra Medica nova», научного журнала «Молекулярная эпидемиология, микробиология и иммунология — МЭМИ» (МЗ Республики Беларусь, Минск). Член редакционных советов журнала «МЕДЛАЙН-Экспресс», член Правления петербургского отделения Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Правления Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН, Москва), член Международного общества иммунореабилитации, академик Российской академии естественных наук (РАЕН) и Нью-Йоркской академии наук (США).

Валерий Александрович предложил и развил ряд новых научных направлений, связанных с лечением и профилактикой массовых вирусных инфекций (грипп и ОРЗ, герпес). В своей научно-педагогической и лечебной работе в течение 50 лет использует знания и богатый опыт врача-клинициста и специалиста по лабораторной диагностике, что представляет большой интерес для врачей-курсантов и студентов. За эти годы под его руководством подготовлено более 30 клинических ординаторов, 3 аспиранта защитили кандидатские

диссертации. Профессор В.А. Исаков опубликовал свыше 500 научных работ, в том числе 15 монографий, 25 методических рекомендаций и руководств для врачей, соавтор 3 изобретений.

Награжден юбилейной медалью «XX лет Победы в Великой Отечественной войне 1941 — 1945 гг.» (1966 г.).

В 2005 г. за заслуги в научно-педагогической и лечебной работе награжден памятной медалью участника энциклопедии «Лучшие люди России» — высшей общественной наградой России.

Президиумом Европейского научного общества и Европейской академии естественных наук за заслуги в научно-практической медицине и медицинском образовании удостоен звания почетного ученого Европы с вручением Диплома и медали имени Роберта Коха за выдающийся вклад в научные исследования (Ганновер, Германия, 2011 г.). Всемирным изданием «Who's Who in the World» («Кто есть кто в Мире», США, 2012) опубликована статья о научной деятельности В.А. Исакова.

Валерий Александрович пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди коллег и пациентов. Он считает, что быть врачом и ученым — это не только профессия, это — образ жизни!

В день юбилея искренне желаем профессору Валерию Александровичу Исакову крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, новых творческих свершений и семейного благополучия!

Подготовил профессор Д.А. Луознов

МЕДАЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА «ЗА ВКЛАД В НАУКУ»

24 января 2020 г. в торжественной обстановке на заседании ученого совета Детского научно-клинического центра инфекционных болезней академик РАН Юрий Владимирович Лобзин вручил заместителю директора по научной работе доктору медицинских наук, профессору Наталье Викторовне Скрипченко награду Федерального медико-биологического агентства — медаль «За вклад в науку» за выдающиеся достижения в труде, большой личный вклад в развитие здравоохранения и медицинской науки (приказ руководителя ФМБА В.В. Уйба от 11.11.2019 г. № 350н).

Н.В. Скрипченко внесла весомый вклад в решение важной народно-хозяйственной проблемы сохранения здоровья детей. Под ее руководством разработаны научно обоснованные инновационные технологии диагностики, терапии, прогноза течения и исходов, реабилитации и профилактики актуальных инфекционных заболеваний, таких как энцефалиты, менингиты, миелиты, полиневропатии. Внедрение этих разработок в практику различных учреждений позволило улучшить исходы заболеваний за счет своевременного проведения превентивных мероприятий, в том числе предотвратить летальность и снизить инвалидизацию на 47%. Под ее руководством разработана система оказания медицинской помощи детям с воспалительными заболеваниями нервной системы, предполагающая оказание медицинской помощи детям с нейроинфекциями уже на догоспитальном этапе с обязательным дифференцированным проведением инфузионной, гормональной и дегидратационной терапии с учетом предполагаемого диагноза и последующей эвакуацией в стационар на аппарате ИВЛ при флюктуации сознания. При ее участии разработана технология лечения детей с септическими состояниями и полиорганной недостаточностью с применением экстракорпоральных методов, что позволило снизить летальность в 2,5 раза. Отработаны алгоритмы ранней диагностики неврологических осложнений гнойных менингитов и энцефалитов с применением транскраниальной электростимуляции, мультимодальных вызванных потенциалов, что позволяет проводить своевременную коррекцию лечения, приводящую к сни-



жению частоты инвалидизирующих последствий на 25%. Разработана инновационная технология прогноза развития симптоматической эпилепсии у детей с нейроинфекциями, манифестирующимися судорожным синдромом, включающая проведение в ранний период 2-часового ЭЭГ-мониторинга и исследование альфа1-антитрипсина в ликворе в остром периоде заболевания, что позволяет планировать противосудорожную терапию на срок не менее 1 года. Отработана инновационная тактика диагностики врожденных инфекций центральной нервной системы, начиная с алгоритма обследования беременной в женской консультации, мониторингового обследования плода и ребенка первого года жизни. Разработана инновационная тактика лечения детей с врожденными инфекциями герпес-вирусной этиологии, что позволило в 1,7 раза снизить летальность и на 30% — частоту инвалидизации. Отработаны прогностические критерии формирования неблагоприятного течения клещевых инфекций у детей. Разработана система реабилитационных мероприятий и принципов активной диспансеризации реконвалесцентов нейроинфекций, которой руководствуются неврологи, педиатры и инфекционисты.

Н.В. Скрипченко проводит огромную работу по внедрению разработанных инновационных техноло-

гий в медицинские учреждения страны, что привело не только к снижению заболеваемости и летальности в регионах, но и позволило в 25% случаях предотвратить смерти среди детского населения от ряда инфекционных заболеваний. При ее непосредственном участии разработано 11 стандартов оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, 14 клинических рекомендаций, по которым работают специалисты в современных условиях.

Н.В. Скрипченко подготовлено 38 заявок на изобретения, на которые получены патенты Российской Федерации, среди них способ предупреждения иксодового клещевого боррелиоза, способ прогнозирования исходов острых миелитов, способ прогноза течения гнойных менингитов, способ

дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС и др.

Н.В. Скрипченко издано 26 монографий и руководств по инфекционной и неврологической патологии детского возраста, 64 учебных пособия для врачей, опубликовано около 650 научных работ, под ее руководством подготовлено и успешно защищено 18 диссертаций. Профессор Н.В. Скрипченко непрерывно развивает научную школу детских инфекционистов и неврологов.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» сердечно поздравляет Н.В. Скрипченко с заслуженной высокой наградой!

11–12 февраля 2020 г. в Санкт-Петербурге в отеле «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., д. 5/2) состоялась **Российская научно-практическая конференция «Менингококковая инфекция: недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы».**



Конференция была проведена во второй раз и привлекла участников из Санкт-Петербурга, различных регионов России, а также стран ближнего и дальнего зарубежья. Целями проведения данной конференции явились обмен опытом между российскими и зарубежными специалистами широкого спектра смежных областей в сфере профилактики, диагностики и лечения менингококковой инфекции и других бактериальных и вирусных поражений нервной системы, а также повышение уровня знаний врачей различных специальностей (инфекционные болезни, неврология, педиатрия, бактериология и вирусология, эпидемиология и др.).

В конференции приняли участие 649 врачей различных специальностей из 85 городов России, а так-

же стран дальнего и ближнего зарубежья. Аудиторию конференции составили: руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений, а также профессорско-преподавательский состав и учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Северо-Западное отделение медицинских наук, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

Научная программа мероприятия была рассчитана на 2 дня и включала в себя пленарное заседание, 6 семинаров, 1 симпозиум и 1 открытое рабочее совещание. В рамках научной программы было представлено 33 устных доклада.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Перми, Рязани, а также специалисты из Объединенных Арабских Эмиратов и Республики Беларусь.

Официальное открытие конференции состоялось 11 февраля 2020 г. в конференц-зале отеля «Санкт-Петербург».

С приветственными обращениями к участникам конференции выступили: главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Детского научно-клиниче-



ского центра инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН Юрий Владимирович Лобзин; заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Евгений Юрьевич Антипов; главный внештатный специалист по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Константин Валерьевич Жданов, эксперт Европейского регионального бюро ВОЗ, кандидат медицинских наук Сергей Эдуардович Дешевый.

Научная программа первого дня конференции включала в себя пленарное заседание, 3 семинара, 1 симпозиум.

В пленарном докладе академика РАН Ю.В. Лобзина «Современное состояние проблемы менингококковой инфекции и бактериальных менингитов» были продемонстрированы показатели заболеваемости и летальности по причине менингококковой инфекции в странах Европы и России. Несмотря на использование современных методов лечения, летальность в странах Европы в среднем составляет 9,7%, в то время как показатель заболеваемости находится ниже эпидемического уровня (2 на 100 тысяч населения). При этом отдельного внимания заслуживает серогрупповое разнообразие менингококков. Ю.В. Лобзин подчеркнул, что Россия является евроазиатской страной, в связи с чем на ее территории прослеживаются тенденции в распределении серогрупп возбудителей, характерные как для Европы, так и для Азии. По последним данным, все 5 основных серогрупп менингококков, ответственных за инвазивные формы заболевания, циркулируют в популяции. Представляя собственные данные Детского на-

учно-клинического центра инфекционных болезней, главный детский инфекционист в очередной раз продемонстрировал высокую частоту интракраниальных и экстракраниальных осложнений менингококковой инфекции, суммарно составляющих более 50%, а также отдаленных последствий у детей 6–7-летнего возраста. Комментируя глобальную инициативу ВОЗ по борьбе с менингитами, Юрий Владимирович акцентировал внимание на 5 основных столпах: профилактике, диагностике и лечении, статистическом учете и анализе, поддержке и помощи переболевшим, а также повышению информированности и образования.



Глобальные эпидемиологические данные по менингококковой инфекции представил международный эксперт из Объединенных Арабских Эмиратов Альп Догу. На примере распространения серотипа менингококка W было показано, как динамично может меняться эпидемиологическая ситуация. В докладе была отражена необходимость в постоянном эпидемиологическом надзоре, а также те возможности в снижении заболеваемости, которые дают программы вакцинопрофилактики.

Руководитель Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, профессор И.С. Королева привела основные признаки эпидемиологического неблагополучия в отношении менингококковой инфекции, среди которых: нарастание доли детей старшего возраста, а также подростков и лиц в возрасте 18–25 лет, появление очагов заболевания с двумя и более случаями, вспышка менингококковой инфекции в г. Новосибирске. При анализе серогруппового пейзажа менингококков в 2018 г. был выявлен взрывной рост серогрупп A и C при продолжающемся приросте серотипа W. В целях контроля за эпидемиологической ситуацией было предложено широко применять вакцинацию против менингококковой инфекции лиц из групп риска конъюгированными вакцинами с максимально широким покрытием серотипов возбудителей в соответствии с обновленными санитарными правилами.

По завершении пленарного заседания научная программа конференции продолжилась в формате секционных заседаний — семинаров и симпозиумов.

В рамках секционных заседаний были рассмотрены следующие вопросы: эпидемиология и вакцинопрофилактика менингококковой инфекции, перспективы применения интерферонов в клинической практике, патогенез и клиника менингококковой инфекции, интенсивная терапия нейротинфекций.

Во второй день конференции состоялось 3 семинара и открытое рабочее совещание.

Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конференции были:

диагностика нейротинфекций, нейротинфекции: трудные случаи в клинической практике, «редкие» нейротинфекции.

Также в рамках научной программы были представлены постерные доклады. Работы были оценены конкурсной комиссией конференции высшим баллом, а докладчики, представившие свои доклады в формате постеров, были награждены дипломами.

В рамках конференции под руководством главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, академика РАН, профессора Юрия Владимировича Лобзина и главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Федерального медико-биологического агентства, доктора медицинских наук Александра Николаевича Ускова было проведено совместное рабочее совещание внештатных специалистов субъектов Российской Федерации по инфекционным болезням у детей.

На протяжении 2 дней конференция сопровождалась работой выставки российских и зарубежных компаний — производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения менингококковой инфекции и других бактериальных и вирусных поражений нервной системы. Участие в выставке приняли 9 компаний. По завершении конференции участники выставки были награждены памятными дипломами.

Информационную поддержку конференции оказывали следующие издания и информацион-

ные ресурсы: «Журнал инфектологии», сайт МОО «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням», сайт Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, портал «IVRACH.COM», медицинский образовательный сайт «Врачи вместе», медицинский портал «Yellmed», сайт «Врачи РФ», журнал «Поликлиника», электронный каталог конференций и выставок «Ехромар», журнал «РМЖ», портал «Consilium Medicum», каталог научных конференций «Конференции.ru», федеральный специализированный журнал «Кто есть Кто в медицине», электронный дайджест «Больничная аптека», афиша деловых мероприятий «ЕхроTrade», портал «Центр фармакологических исследований», журнал «Медицинский алфавит», портал «НаПоправку», журнал «Ремедиум», издательский дом «Русский врач», а также профильные группы и сообщества в социальных сетях.



Оргкомитет конференции благодарит Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Комитет здравоохранения Санкт-Петербурга за поддержку в организации конференции и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение», «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishchnykh 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).