

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 12 №2, 2020

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



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

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококков: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета, **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ** – профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ – Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); – повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам; – острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ **Способ введения** Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в deltoidную мышцу плеча.

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

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область! Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

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

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

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

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующим дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

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

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2 °С – 25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

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

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

УПАКОВКА:

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

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4536; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

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



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, № 2, 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 Kovelonov A.Yu.
M.D. professor Kozlov S.S.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Kuzin A.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. Lioznov D.A.
M.D. professor Nechaev V.V.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

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

Передаваемая статья

- Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В.,
Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А.,
Суханова Ю.В., Семенова Н.Ю., Гусев Д.А.
Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной
инфекции (COVID-19)5

Обзор

- Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю.,
Кравченко А.В.
Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях
легких у больных ВИЧ-инфекцией
(обзор литературы)12
- Мазурина С.А., Гervазиева В.Б., Сверановская В.В.
Микробиота кишечника и аллергические
заболевания19
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Шмитко А.Д.,
Черданцева А.А.
Вакцинация беременных против управляемых
инфекций респираторного тракта30

Оригинальное исследование

- Домашенко О.Н., Паниева Д.С., Григасов В.А.
Везикулёзный риккетсиоз: практические аспекты
диагностики и лечения38
- Мартынова Г.П., Протасова И.Н., Кутищева И.А.,
Овчинникова О.П., Рокатански Н.А., Кончаков М.П.
Пневмококковые менингиты у детей:
клинико-эпидемиологические особенности,
серотиповой пейзаж циркулирующих возбудителей
в Красноярском крае43
- Харит С.М., Иосефович О.В., Фригман И.В.,
Начарова Е.П., Тихомирова К.К.
Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы,
возможные решения50
- Гусев Д.А., Леонова О.Н., Дугин С.Г., Смирнова Н.Л.,
Шеломов А.С.
Эффективность работы мобильной бригады
в комплексной паллиативной помощи пациентам
с ВИЧ-инфекцией58
- Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Головачева Е.Г.
Сравнительная клиническая эффективность
лекарственных средств неспецифической
профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период
сезонного подъема заболеваемости63
- Рубис Л.В.
Некоторые результаты изучения эффективности
вакцинации против гепатита В71
- Карабак И.А., Лобзин Д.Ю., Карев В.Е.
Клинические и иммуноморфологические предикторы
неблагоприятного течения хронического гепатита С ... 79
- Зырянова Д.П., Астахова Е.М., Гашникова М.П.,
Исмаилова Т.Н., Боcharов Е.Ф., Чернов А.С.,
Тотменин А.В., Гашникова Н.М.
Выявление ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным
препаратам, среди жителей Томской области
с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией88

CONTENTS

Editorial

- Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V.,
Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A.,
Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A.
Issues of pathology of a new coronavirus infection
COVID-195

Review

- Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu.,
Kravtchenko A.V.
Clinical approach to lung diseases in HIV-infected
patients (review)12
- Mazurina S.A., Gervazieva V.B., Sveranovskaya V.V.
Intestinal microbiota and allergic diseases19
- Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Shmitko A.D.,
Cherdantseva A.A.
Vaccination of pregnant women against controlled
respiratory tract infections30

Original Research

- Domashenko O.N., Panieva D.S., V.A. Gridasov
Rickettsialpox: practical aspects of diagnosis
and treatment38
- Martynova G.P., Protasova I.N., Kutischheva I.A.,
Ovchinnikova O.P., Rokatansky N.A., Konchakov M.P.
Pneumococcal meningitis: clinical and epidemiological
features, and circulating pathogens' serotype distribution
in Krasnoyarsk territory43
- Kharit S.M., Iosefovich O.V., Fridman I.V., Nacharova E.P.,
Tikhomirova K.K.
Pertussis vaccination: problems, possible solutions50
- Gusev D.A., Leonova O.N., Dugin S.G., Smirnova N.L.,
Shelomov A.S.
Mobile team performance in integrated palliative care
for patients with HIV infection58
- Erofeeva M.K., Pozdnyakova M.G., Golovacheva E.G.
Comparative clinical efficacy of medicine
in non-specific prevention of influenza and acute
respiratory viral infections in children during the period
of seasonal increase incidence63
- Rubis L.V.
Some results of studying the effectiveness of vaccination
against hepatitis B71
- Karabak I.A., Lobzin D.Yu., Karev V.E.
Clinical and immunomorphological predictors
of the adverse course of chronic hepatitis C79
- Zyryanova D.P., Astakhova E.M., Gashnikova M.P.,
Ismailova T.N., Bocharov E.F., Chernov A.S., Totmenin A.V.,
Gashnikova N.M.
Detection of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among
tomsk oblast population with newly diagnosed
HIV-infection88

<i>Епифанцева Н.В.</i> Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика и цитокиновый профиль вирусных диарей у взрослых.....	97
<i>Петрова А.Г., Баянова Т.А., Ваяркина А.С., Рычкова Л.В.</i> Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания	104
<i>Гончар Н.В., Раздъяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г.</i> Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей	113
<i>Савченко М.А.</i> Предвестники неэффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	119
<i>Гасилова Е.С., Франк А.А., Кутаичик С.М., Кabanова Н.П., Бучина Г.А., Бочкарева Н.М., Борисова О.В., Полежаева Н.С., Санталова Г.В., Целкович Л.С., Балтер Р.Б.</i> Сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) у детей	125
<i>Хакизмана Ж.-К., Ястребова Е.Б., Тимченко В.Н., Гусев Д.А., Булина О.В.</i> Особенности течения и терапии ВИЧ-инфекции у детей на разных стадиях заболевания	134
Эпидемиология	
<i>Степенко А.В., Минглина А.Я.</i> Эпидемиологическая характеристика коклюша в Российской Федерации на современном этапе.....	142
Рекомендации для врача	
<i>Фридман И.В., Харит С.М., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А.</i> Вакцинация пациентов с внутриутробной инфекцией.....	151
Клинический случай	
<i>Бородулина Е.А., Богданова Ю.В., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В., Вдоушкина Е.С., Ширококов Я.Е.</i> Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в лечении тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии	156
<i>Шарабханов В.В., Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В., Куделка Е.Н., Ляшенко Ю.И., Иванов К.С., Буланков Ю.И., Коваленко А.Н., Яременко М.В., Чепракова В.А., Кувшинова Н.А.</i> Течение генерализованной формы менингококковой инфекции у пациента призывного возраста, отказавшегося от специфической профилактики (клинический случай)	161
Хроника	169
Правила для авторов	172

<i>Epifantseva N.V.</i> Comparative clinical and epidemiological characteristics and cytokine profile of viral diarrhea in adults.....	97
<i>Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V.</i> Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations.....	104
<i>Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G.</i> Etiological and epidemiological features of concomitant acute intestinal infections in children	113
<i>Savchenko M.A.</i> Precursors of the treatment failure of mycobacteriosis in patients with HIV	119
<i>Gasilina E.S., Frank A.A., Kitaychik S.M., Kabanova N.P., Buchina G.A., Bochkareva N.M., Borisova O.V., Polezhaeva N.S., Santalova G.V., Tselkovich L.S., Balter R.B.</i> Comparative evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy for infectious mononucleosis of mixed etiology (Epstein Barr and cytomegalovirus) in children	125
<i>Hakizmana J.-C., Yastrebova E.B., Timchenko V.N., Gusev D.A., Bulina O.V.</i> Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease	134
Epidemiology	
<i>Stepenko A.V., Mindlina A.Ya.</i> Current epidemiological characteristics of pertussis in the Russian Federation	142
Recommendation for physician	
<i>Fridman I.V., Kharit S.M., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A.</i> Practical recommendations for vaccination of patients with intrauterine infection.....	151
Clinical case	
<i>Borodulina E.A., Bogdanova Yu.V., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V., Vdoushkina E.S., Shirobokov Ya.E.</i> Experience in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe viral and bacterial pneumonia	156
<i>Sharabkhanov V.V., Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Lvov N.I., Kozlov K.V., Koudelka E.N., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S., Bulankov Yu.I., Kovalenko A.N., Yaremenko M.V., Cheprakova V.A., Kuvshinova N.A.</i> The course of a invasive meningococcal disease in a patient of military age from specific prophylaxis (clinical case)	161
Chronicle	169
Instruction to autor	172

ВОПРОСЫ ПАТОМОРФОГЕНЕЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, М.А. Вашукова², М.В. Васильева², А.Н. Исаков², Н.А. Луговская², Т.А. Наркевич², Ю.В. Суханова², Н.Ю. Семенова^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19

V.A. Zinserling^{1,2}, M.A. Vashukova², M.V. Vasilyeva², A.N. Isakov², N.A. Lugovskaya², T.A. Narkevich², Yu.V. Sukhanova², N.Yu. Semenova^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой глобальную проблему человечества. Среди её важнейших аспектов, требующих углубленного изучения, — патогенез и морфологические изменения при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 18 летально закончившихся случаев. Наряду с рутинной оценкой макро- и микроскопических изменений, проведено иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD 2, 3, 4, 5, 7, 20, 31, 34, 56, 57, 69, также в легких и печени выявлялось наличие Fe^{2+} и Fe^{3+} .

Результаты. Показаны характерные структурные изменения легких, которые могут быть связаны с цитопатическим и цитопролиферативным действием вируса с поражением как мерцательного, так и альвеолярного эпителия, а также формированием гиалиновых мембран. Клеточная инфильтрация представлена преимущественно супрессорными популяциями Т-лимфоцитов и макрофагами. Выявлены повреждения эндотелия, тромбоз сосудов разного калибра и кровоизлияния. Во многих органах (лимфатических узлах, селезенке, кишечнике, головном мозге, надпочечниках) обнаружены изменения, возможно, свидетельствующие о генерализации вирусной инфекции, а инфильтрация CD8+ лимфоцитами в почках, печени, надпочечниках, перикарде, кишечнике свидетельствует о вероятном аутоиммунном компоненте патогенеза. В печени и легких умерших от COVID-19 не выявлено значимого скопления гранул Fe^{3+} и Fe^{2+} .

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, патоморфология, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, повреждения эндотелия, тромбоз.

Введение

В последние месяцы человечество столкнулось с коварной инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2), харак-

Abstract

Relevance of the problem of a new COVID-19 coronavirus infection is obvious. Among its most important aspects that require special study, are pathogenesis and morphological changes in severe forms of the disease. **Material and methods.** The analysis of 18 autopsy observations was carried out. Along with routine assessment of macro- and microscopic changes, immunohistochemical studies of lungs and other organs were performed using sera against antigens CD2,3,4,5,7, 20,31,34, 56,57,69; the presence of Fe^{2+} and Fe^{3+} was detected in the lungs and liver.

Results. Structural changes in the lungs may be associated with cytopathic and cytoproliferative effects of the virus with damage to both the ciliary and alveolar epithelium, as well as the formation of hyaline membranes. Cellular infiltration is mainly represented by suppressor populations of T-lymphocytes and macrophages. Endothelial damage, vascular thrombosis of vessels of different calibers, and hemorrhages were detected. Many organs (lymph nodes, spleen, intestines, brain, adrenal glands) show changes that may indicate generalization of viral infection, and infiltration of CD8+ lymphocytes in the kidneys, liver, adrenal glands, pericardium, and intestines indicates a probable autoimmune component of pathogenesis. In the liver and lungs deceased from COVID-19 only small clusters of Fe^{3+} and Fe^{2+} granules were detected, which can be associated (including in our control observation) with liver damage in malaria.

Key words: COVID-19, pathogenesis, pathomorphology, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, endothelial damage, thrombosis.

теризующейся довольно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%). Причины значительного числа летальных исходов во

всем мире неоднозначны. Наряду с наиболее широко обсуждаемыми дефектами санитарно-эпидемиологических мероприятий, большим числом зараженных пожилого и старческого возраста, поздним обращением за медицинской помощью, важное значение придается отсутствию этиотропной и патогенетической терапии с доказанной эффективностью [9].

Ведущим патогенетическим синдромом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность. Ее развитие связывают с неспецифическим острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), иногда используется термин «химический пневмонит». ОРДС довольно полно охарактеризован с клинической точки зрения, приводятся характерные описания КТ-картины в виде «матового стекла». Вместе с тем, единой точки зрения на природу таких изменений нет. В различных исследованиях, посвященных летальным исходам во время эпидемии гриппа А H1N1 swine, было доказано, что в основе структурных изменений лежали многочисленные и распространенные гиалиновые мембраны [1]. Наиболее эффективным способом лечения в те годы оказалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в интенсивном режиме. В нынешней ситуации многие инфекционисты и реаниматологи признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, объяснений этого феномена не приводится.

В настоящее время показано, что вирус преимущественно связывается рецептором ACE2. В соответствии с современными представлениями этот рецептор экспрессирован на поверхности различных клеток большинства органов: дыхательных путей, легких, кишечника, мочевого пузыря, пищевода, сердца, надпочечников, головного мозга, гипоталамуса и гипофиза [2]. В клинической литературе указывается на возможность развития таких синдромов, как острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2. Однако его морфологические особенности практически неизвестны [3]. Есть данные о возможности поражения почек [4]. В отдельных работах показана инфильтрация ткани легкого различными популяциями лимфоцитов. Возможные изменения со стороны иммунокомпетентных органов неизвестны.

Вместе с тем, в литературе не удалось найти достоверных сведений о частоте и механизмах таких поражений и их морфологических проявлениях. Высказываются предположения о возможном зна-

чении генерализации коронавирусной инфекции в виде «цитокинового шторма» и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [5, 6]. Важное значение при этом придается поражению эндотелия сосудов [7]. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [8].

Много литературных данных посвящено лекарственной терапии COVID-19. Не останавливаясь детально на обсуждаемых противовирусных препаратах, отметим, что в настоящее время безусловное эффективное действие ни одного из них не доказано. Среди препаратов, рекомендованных к использованию методическими рекомендациями Минздрава РФ, присутствуют бустированные ингибиторы протеазы ВИЧ, препараты интерферона, противомаларийные средства и антицитокиновые препараты [9]. Эффективность последних обосновывается иммуносупрессивным механизмом действия в рамках иммунопатологической концепции патогенеза новой коронавирусной инфекции. В литературе широко обсуждается эффективность противомаларийных препаратов, по данным некоторых исследователей, они оказываются эффективными [10], хотя высказываются и альтернативные точки зрения [11]. Механизм их действия при COVID-19 большинством исследователей не обсуждается, признается лишь, что прямым противовирусным действием они обладать не могут. В единичных работах появилось указание, что они могут снижать количество обладающего повреждающими свойствами железа, освобождающегося при разрушении вирусом гемоглобина. Морфологических исследований, подтверждающих эту гипотезу, в литературе нет.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам 1 и 2 порядка. Судя по всему, вирусные поражения у таких пациентов не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и, соответственно, катаральных явлений. Механизмы нередкой у таких пациентов аносмии остаются нерасшифрованными, в литературе высказывалось предположение о возможном прямом поражении обонятельного мозга вирусом, проникающим через обонятельный нерв [12].

С большой долей вероятности можно предполагать, что выраженный подъем температуры у многих пациентов обусловлен синдромом системной воспалительной реакции («цитокиновым штормом»), связанным с повреждением альвеолярных

макрофагов. Основное внимание при этом уделяется IL-6. Выраженные в разной степени катаральные симптомы обусловлены поражением клеток мерцательного эпителия соответствующего уровня.

Цель исследования – на основании комплексного морфологического, включая иммуногистохимические, исследования изучить особенности патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы

Морфологический анализ выполнен на 18 наблюдениях. Во всех случаях проведены полные патолого-анатомические вскрытия, выполненные с соблюдением всех регламентирующих требований по работе с особо опасными инфекциями. Кусочки всех основных внутренних органов фиксировались в формалине не менее 72 ч, затем проводилась заливка в парафин и окраска срезов по общепринятым методикам, в том числе для выявления Fe^{2+} , Fe^{3+} . В части случаев проведены иммуногистохимические исследования с использованием сывороток к антигенам CD2, 3, 4, 5, 7, 20, 31, 34, 56, 57, 69. Результаты морфологических исследований представлены в качественном виде, поскольку набор материала продолжается. Статистическая обработка будет выполнена позднее на большем объеме наблюдений.

Результаты и обсуждение

Специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя микроскопическая морфологическая картина и может рассматриваться как характерная. В наблюдениях, в которых резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, имеет место картина ОРДС («шокового легкого», диффузного альвеолярного повреждения) – резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких. Легкие тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные, лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Иногда встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается, изредка выявляемый серозно-гнойный экссудат у интубированных пациентов, наиболее вероятно, связан с нозокомиальной инфекцией. В случаях, когда COVID-19 присоединял-

ся к другой тяжелой патологии, закономерно отмечается сочетание изменений, характерных для разных заболеваний. Компонент, который можно связать с прямым цитопатическим воздействием вируса SARS-CoV-2, наблюдается в виде очаговой нижнедолевой пневмонии с выраженным полнокровием.

При микроскопическом исследовании обращают на себя внимание, прежде всего, поражения, связанные с непосредственным воздействием коронавируса. Это мерцательный эпителий дыхательных путей с десквамацией эпителия и небольшими разрастаниями (рис. 1а), альвеолярный эпителий (рис. 1б) и макрофаги (рис. 1в) с появлением как вирусных включений в увеличенных ядрах (рис. 1г), так и двухъядерных клеток (рис. 1д) и небольших разрастаний клеток (рис. 1е). Довольно значима мононуклеарная инфильтрация, представленная различными популяциями лимфоцитов. Наибольшее количество CD3+ Т-лимфоцитов (рис. 2а), среди которых наиболее часто встречались супрессоры CD2+, CD5+, CD8+ (рис. 2б). В-лимфоциты CD20+ образовывали небольшие перибронхиальные скопления (рис. 2в), вне которых практически не определялись. CD80+ были сравнительно немногочисленными, натуральные киллеры (CD57+) практически полностью отсутствовали, наблюдались лишь единичные клетки в препарате (рис. 2г). Весьма значимыми являлись отек, полнокровие и микротромбозы (рис. 3а), приводившие иногда к массивным кровоизлияниям. Важными в патогенетическом и диагностическом аспектах являются гиалиновые мембраны с возможным выпотом фибрина различной степени зрелости. На изученном материале изменения такого рода были выражены в различной степени (рис. 3б,в). В сосудах отмечены значимые поражения эндотелия (рис. 3г). Описанные поражения легких могут быть причиной смерти без присоединения дополнительной вирусной, бактериальной или микотической суперинфекции, хотя они также иногда имели место.

В части наблюдений выявлены изменения и в других органах, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции: лимфатический узел (рис. 4а), кишечник (рис. 4б), мягкая мозговая оболочка и вещество головного мозга (рис. 4в), сердце (рис. 4г), поджелудочная железа (рис. 4д), селезенка (рис. 4е). Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла с развитием ДВС-синдрома, которые оказались наиболее значимыми в почке (рис. 5а–г).

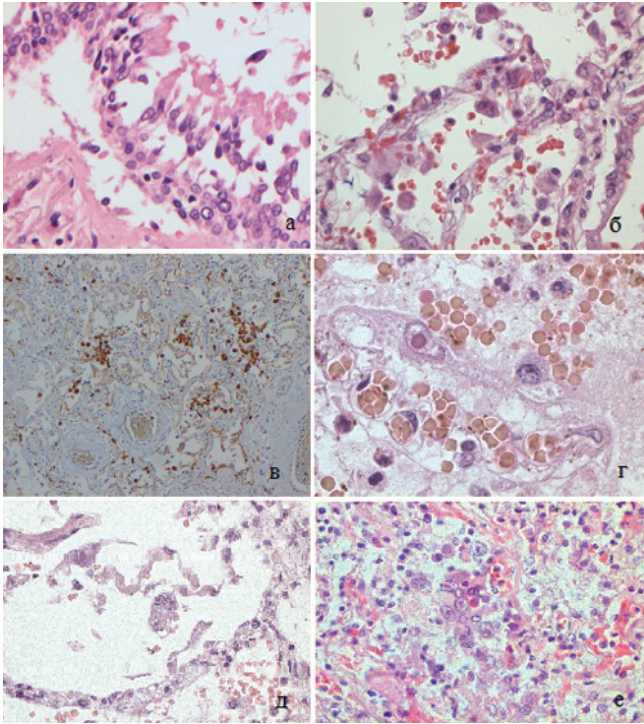


Рис. 1. Изменения легких, вероятно, связанные с непосредственным действием вируса: а — десквамация и небольшие разрастания мерцательного эпителия бронха. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$; б — изменения альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; в — значительные скопления CD69+ макрофагов в ткани легкого. ИГХ. Ув. $\times 400$; г — внутриядерное вирусное включение в альвеолоците. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 1000$; д — двужадерные альвеолоциты в просвете альвеол. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; е — небольшие разрастания клеток альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$

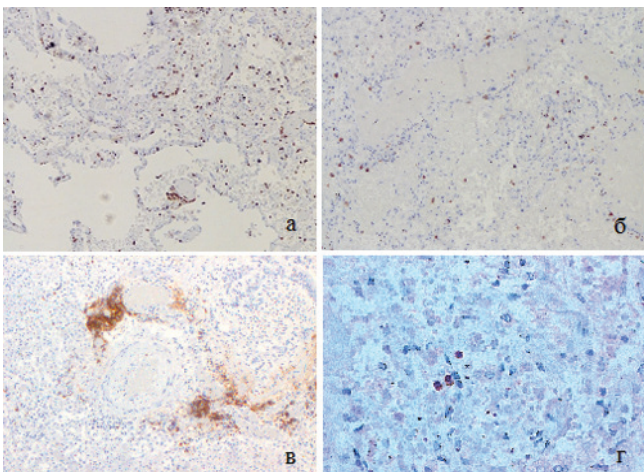


Рис. 2. Клеточный состав мононуклеарной инфильтрации легкого. Иммуногистохимические реакции: а — весьма значительное количество CD3+ Т-лимфоцитов в ткани легкого. Ув. $\times 100$; б — значительное количество CD8+ Т-супрессоров в ткани легкого. Ув. $\times 100$; в — единичные перибронхиальные скопления CD20+ В-лимфоцитов. Ув. $\times 200$; г — единичные натуральные киллеры CD57+ в ткани легкого. Ув. $\times 200$

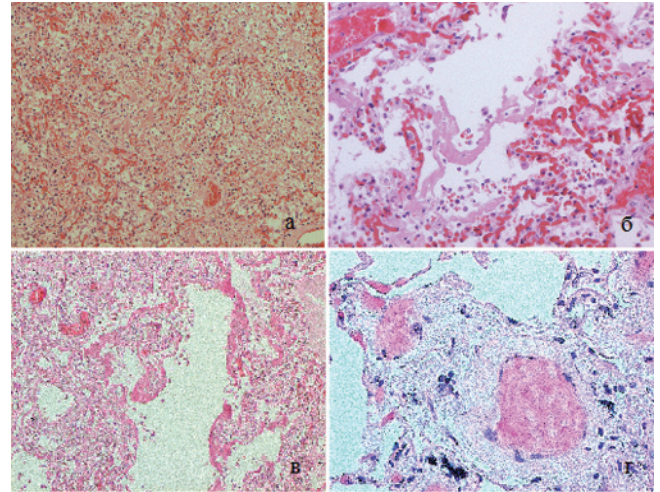


Рис. 3 Изменения легких, связанные с тромбозом и повышенной проницаемостью сосудов. Окраска гематоксилином-эозином: а — общий вид безвоздушного легкого. Резкое полнокровие. Ув. $\times 100$; б — единичная гиалиновая мембрана. Ув. $\times 200$; в — значительно выраженные гиалиновые мембраны. Ув. $\times 100$; г — набухший эндотелий в артерии, обтурирующий тромб. Ув. $\times 200$

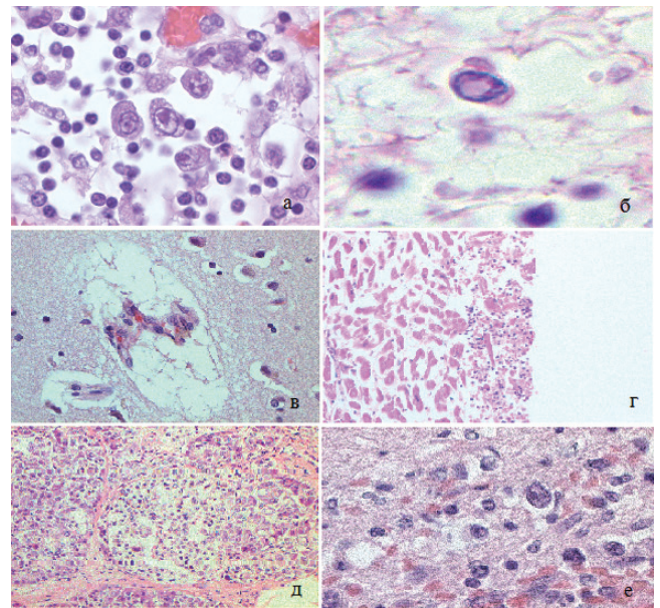


Рис. 4. Признаки вероятной генерализации коронавирусной инфекции. Окраска гематоксилином-эозином: а — изменения клеток в синусе лимфатического узла. Ув. $\times 400$; б — внутриядерное включение в эпителиальной клетке кишечника. Ув. $\times 1000$; в — набухание эндотелия в сосуде головного мозга. Ув. $\times 400$; г — мононуклеарная инфильтрация в миокарде. Ув. $\times 100$; д — увеличенные светлые ядра в островке поджелудочной железы. Ув. $\times 200$; е — внутриядерные включения в клетках селезенки. Ув. $\times 1000$

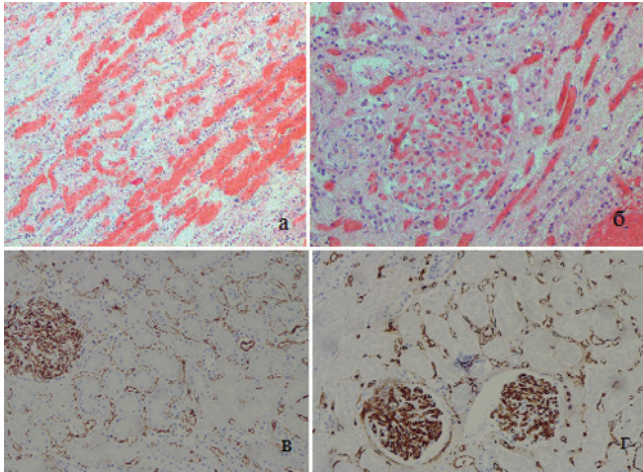


Рис. 5. Тяжелые поражения микроциркуляторного русла приведшие к развитию ДВС-синдрома: а — резкое полнокровие и внутрисосудистый гемолиз в мозговом слое почки. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$; б — резкое полнокровие и микротромбоз капилляров почечного клубочка. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; в — резкое повреждение эндотелиальной выстилки сосудов разного калибра и клубочка. ИГХ, CD31. Ув. $\times 100$; г — резкое повреждение эндотелиальной выстилки сосудов разного калибра и клубочков. ИГХ, CD34. Ув. $\times 100$

В паренхиме ряда органов и окружающей их клетчатке была обнаружена инфильтрация Т-лимфоцитами (CD3+ CD8+), которая может рассматриваться как признак вероятного ауто-иммунного поражения. Такого рода изменения обнаружены в стенке кишечника (рис. 6а, б), надпочечника (рис. 6в, г), перикарде (рис. 6д), почке (рис. 6е).

Для проверки гипотезы о возможном повреждающем действии железа было проведено окрашивание легких и печени для выявления двух- и трехвалентного железа, в качестве контроля было взято наблюдение летального исхода от малярии. Fe^{3+} у умерших от коронавирусной инфекции определялось в виде очень редких небольших скоплений (рис. 7а, б), Fe^{2+} практически не определялось (рис. 7в), в отличие от умершего от малярии, у которого значительные скопления этого элемента выявлены в зоне повреждения ткани печени (рис. 7г).

В основе тяжелой дыхательной недостаточности при COVID-19 лежит своеобразная вирусная пневмония. Вполне правомочно использование термина ОРДС. Следует, однако, подчеркнуть, что к нему малоприменим термин «неспецифический», поскольку многие его как клинические, так и морфологические проявления существенно отличаются от наблюдавшегося при гриппе А H1N1 swine, что не позволяет без коррекции переносить на новую коронавирусную инфекцию сформиро-

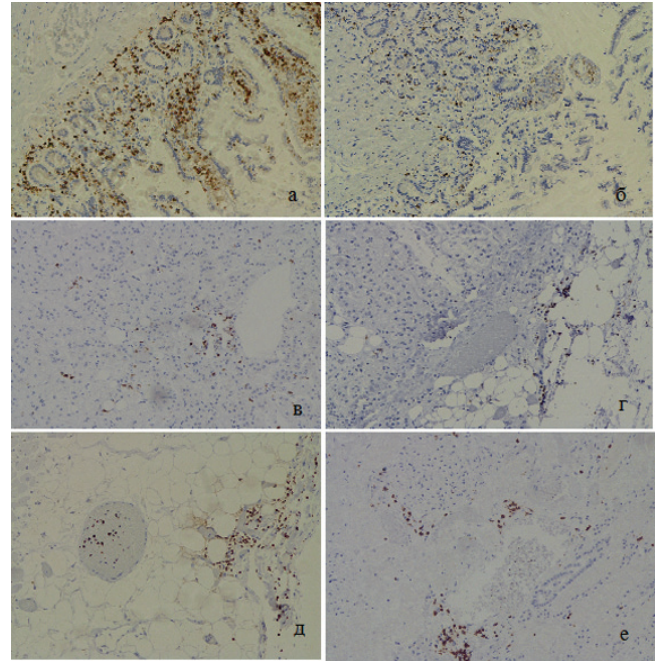


Рис. 6. Инфильтрация разных органов Т-лимфоцитами. Иммуногистохимические реакции: а — весьма значительное количество CD3+ Т-лимфоцитов в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ув. $\times 100$; б — значительное количество CD8+ Т-супрессоров в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ув. $\times 100$; в — очаговое скопление CD3+ Т-лимфоцитов в мозговом веществе надпочечника. Ув. $\times 100$; г — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в жировой клетчатке возле надпочечника. Ув. $\times 100$; д — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в перикарде. Ув. $\times 100$; е — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в паренхиме почки. Ув. $\times 100$

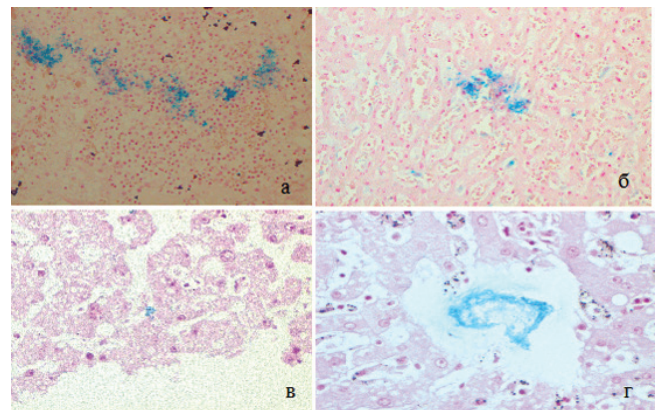


Рис. 7. Отложения железа в ткани легких и печени. Гистохимические реакции: а — небольшие очаговые внеклеточные отложения Fe^{3+} в легком умершего от COVID-19. Ув. $\times 200$; б — небольшие очаговые внеклеточные отложения Fe^{3+} в печени умершего от COVID-19. Ув. $\times 200$; в — единичные зерна Fe^{2+} в печени умершего от COVID-19. Ув. $\times 400$; г — значительное количество зерен Fe^{2+} в зоне альтерации печеночной ткани у умершего от тропической малярии. Ув. $\times 400$

вавшиеся в те годы терапевтические подходы. Термин «химический пневмонит» неприемлем. В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играют поражения микроциркуляторного русла, генез которых требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятными представляются как прямое вирусное повреждение, так и иммуноопосредованные механизмы. С повреждением эндотелия можно связать и тромбоз в сосудах различного калибра, приводящий к характерным осложнениям, и развитие ДВС-синдрома с максимальными поражениями почек. Такие изменения могут лежать в основе клинически диагностируемого септического шока, в то время как морфологических данных в пользу классического сепсиса, вызванного бактериями или грибами, нет. Остается не до конца выясненной частота и роль присоединения с 4–7-х суток от начала заболевания бактериальной (микотической) инфекции, что способствует развитию вирусно-бактериальной пневмонии, которая описана в основном в более поздние сроки заболевания, в том числе с ИВЛ-ассоциированным механизмом. Массивная инфильтрация ткани легких преимущественно лимфоцитами с супрессорными свойствами делает вероятной гипотезу об иммунопатологическом компоненте патогенеза. Для оценки возможных последствий выявленных поражений у выживших больных, безусловно, требуется катamnестическое наблюдение, но, судя по литературным данным, весьма вероятно формирование фиброза [13], о степени обратимости которого пока судить невозможно. Необходимо также учитывать появившиеся данные о возможности сохранения вируса в организме после клинического выздоровления [14].

У многих умерших, даже в отсутствие яркой клинической симптоматики, выявляются и разнообразные внелегочные поражения. Механизм их развития, вероятно, имеет сложную природу: прямые поражения, связанные с генерализацией вирусной инфекции, сосудистые расстройства, связанные с повреждением эндотелия, а также аутоиммунные процессы.

Многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов. Не менее актуальными являются и вопросы, связанные с правильным учетом и кодированием летально закончившихся наблюдений [15].

Выводы

1. Морфологические проявления ОРДС при COVID-19 имеют существенные морфологические отличия от поражений легких при гриппе A H1N1 swine.

2. Значимую роль в патогенезе COVID-19 играют внелегочные поражения в виде системного эн-

доваскулита как результат генерализации инфекции и развития иммунопатологических реакций.

3. Показано отсутствие значимой роли нарушений обмена железа в патогенезе COVID-19.

Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом A/H1N1V в 2009 – 2010 гг. по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — № 6. — С. 21 – 25.
2. Dalan R. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? / R. Dalan, S.R. Bornstein, Ali El-Armouche et al. // Horm. Metab. Res. — 2020; 52:257-263 <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
3. Xiao F. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng et al. // Gastroenterology (2020), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
4. Hua Su. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / S. Hua, Y. Ming, W. Cheng et al. // Kidney International. — 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
5. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // Am. J. Clin. Pathol. — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
6. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 / D. Wichmann, J. Sperhake, M. Litgehetmann et al. // Annals.org. published. — 2020;0: 5 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Varga S. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19 / S. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. // The Lancet Polished online / — 2020 [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
8. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // Autoimmunity reviews article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
9. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации https://rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
10. Liu W. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism / W. Liu, H. Li // <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
11. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story // <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
12. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // ACS Chem. Neurosci. — 2020;11, 995-998
13. Wootton S.C. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis / S.C. Wootton, D.S. Kim, Y. Kondoh, H.R. Collard et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183(12):1698-1702
14. Xiao-Hong Y. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of ready for discharge patient / Y. Xiao-Hong, H. Zhi-Cheng, L. Ting-Yuan et al. // Cell Research — 2020;0: 1-3 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>
15. Драпкина, О.М. Covid-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности / О.М. Драпкина [и др.] // Профилактическая медицина. — 2020. — Т. 23, № 1. — С. 7 – 13 <https://doi.org/10.17116/profmed2020230117>

References

1. Cinzerling V.A. Patogeneticheskie aspekty grippa v period epidemii, vyzvannoj virusom A/H1N1V v 2009-2010 gg po autopsii. / V.A. Cinzerling, S.L. Vorob'ev, V.V. Zarubaev i dr. // Arhiv patologii. — 2011. — №6. — S. 21-25
2. Dalan R. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? / R. Dalan, S.R. Bornstein, Ali El-Armouche et al. // Horm. Metab. Res. — 2020; 52:257-263 <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
3. Xiao F. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng et al. // Gastroenterology (2020), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
4. Hua Su. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / S. Hua, Y. Ming, W. Cheng et al. // Kidney International. — 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
5. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // Am. J. Clin. Pathol. — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
6. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 / D. Wichmann, J. Sperhake, M. Litgehetmann et al. // Annals org. published. — 2020;0: 5 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Varga S. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19 / S. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. // The Lancet Polished online / — 2020 [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
8. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // Autoimmunity reviews article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
9. Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020) // Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii https://rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
10. Liu W. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism / W. Liu, H. Li // <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
11. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story // <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
12. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // ACS Chem. Neurosci. — 2020;11, 995-998
13. Wootton S.C. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis / S.C. Wootton, D.S. Kim, Y. Kondoh, H.R. Collard et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183(12):1698-1702
14. Xiao-Hong Y. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of ready for discharge patient / Y. Xiao-Hong, H. Zhi-Cheng, L. Ting-Yuan et al. // Cell Research — 2020;0: 1-3 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>
15. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Sivceva M.G. i dr. Covid-19: neotlozhnye voprosy ocenki zaboлеваemosti, rasprostranennosti, letal'nosti i smertnosti / O.M. Drapkina, I.V. Samorodskaya, M.G. Sivceva i dr. // Profilakticheskaya medicina. — 2020. — T. 23, №1. — S. 7-13 <https://doi.org/10.17116/profmed2020230117>

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: mavashukova@yahoo.com

Васильева Марина Владимировна — заведующий патолого-анатомическим отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: patmara@mail.ru

Исаков Артём Николаевич — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: c8lonelkurtz@yandex.ru

Луговская Наталья Александровна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: lugovskajanatalja@yandex.ru

Наркевич Татьяна Александровна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: narkev@mail.ru

Суханова Юлия Владимировна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: sjuli07@rambler.ru

Семенова Наталья Юрьевна — старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, биолог центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.б.н.; e-mail: natyciel87@gmail.com

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Б. Викторова¹, В.Н. Зимина², С.Ю. Дегтярева², А.В. Кравченко³

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Clinical approach to lung diseases in HIV-infected patients (review)

I.B. Viktorova¹, V.N. Zimina², S.Yu. Degtyareva², A.V. Kravtchenko³

¹ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре представлены литературные данные по лечебно-диагностической тактике при заболеваниях органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Приведены сведения по особенностям различных подходов в диагностике вторичных поражений легких и спектру вероятных заболеваний в зависимости от степени иммуносупрессии и тяжести состояния больного ВИЧ-инфекцией. Представлены опорные клинические признаки, характерные для наиболее распространенных заболеваний, протекающих с легочным поражением.

В литературном обзоре освещены вопросы целесообразности точной этиологической и морфологической диагностики поражений легких в разных клинических ситуациях, а также необходимости назначения вариантов эмпирической антимикробной терапии. Обсуждены особенности назначения антимикробной терапии и, в частности, фторхинолонов на этапе дифференциальной диагностики легочного поражения при ВИЧ-инфекции. Сложности верификации вторичных заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией свидетельствуют о необходимости создания унифицированных лечебно-диагностических подходов для применения врачами различных специальностей (терапевтов, пульмонологов и фтизиатров).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вторичные инфекции, туберкулез, пневмоцистная пневмония, лимфома.

Abstract

The review presents literature data on therapeutic and diagnostic management of pulmonary diseases in HIV-infected patients. The article provides different practical approaches in the diagnosis of HIV-associated lung lesions and the spectrum of probable diseases, depending on the degree of immunodeficiency and the severity of clinical manifestations. The reference clinical signs of the most common opportunistic diseases with possible lung involvement are presented.

The literature review highlights the feasibility of accurate etiological and invasive diagnosis of lung lesions in different clinical settings, as well as the need to designate various options of empirical antimicrobial therapy. The features of antimicrobial therapy and, in particular, the use of fluoroquinolones during the differential diagnosis of pulmonary lesions in HIV infection are discussed. The difficulties of verifying of HIV-associated lung diseases indicate the need of unified therapeutic and diagnostic approaches for use by various physicians (general practitioners, pulmonologists and phthisiologists).

Key words: HIV-infection, opportunistic lung infections, tuberculosis, pneumocystis pneumonia.

ВИЧ-инфекция (ВИЧ-и) входит в число 10 наиболее распространенных причин смерти в России. В структуре причин смерти больных ВИЧ-и в Сибирском федеральном округе основной остается туберкулез (ТБ). Вместе с тем, все более актуальной представляется проблема развития других тяжелых клинических проявлений ВИЧ-и, где преобладают заболевания органов дыхания [1, 2].

Известно, что, помимо встречающихся в популяции, поражения органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией могут вызывать более 20 дополнительных инфекционных агентов, а также злокачественные и лимфопролиферативные заболевания.

Традиционно наиболее частыми заболеваниями легких у больных ВИЧ-инфекцией являются бактериальные пневмонии, туберкулез и пневмоцистоз. Цитомегаловирусная инфекция,

грибковые и паразитарные пневмонии, злокачественные заболевания легких встречаются реже. Тем не менее, выяснение этиологии поражений легких у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), представляет значительные сложности даже в специализированных инфекционных стационарах, так как клинико-рентгенологическая картина и лабораторные данные при различных заболеваниях неспецифичны, а сами заболевания, которые развиваются на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, редко встречаются в общей популяции [3].

В сложившейся сегодня ситуации болезни органов дыхания являются наиболее частыми причинами госпитализаций. При этом пациенты с ВИЧ-инфекцией, как правило, обращаются и госпитализируются не в специализированные инфекционные учреждения, а в терапевтические и пульмонологические отделения общелечебной сети. Поэтому именно врачи-терапевты и пульмонологи зачастую первыми встречаются со всем многообразием легочной патологии при ВИЧ-инфекции, нередко до выяснения ВИЧ-статуса пациента: по некоторым данным, до 40% больных впервые узнают о наличии у них ВИЧ-и при обращении с респираторными симптомами [4–6].

С ростом числа больных ВИЧ-инфекцией и пациентов с вторичными заболеваниями на поздних стадиях [7, 8] возникают обоснованные организационные сложности с обеспечением взаимодействия врачей различных специальностей (фтизиатр, инфекционист, пульмонолог, рентгенолог, торакальный хирург, эндоскопист, морфолог). С одной стороны, увеличение потока больных с ВИЧ-инфекцией в отделения терапевтического и пульмонологического профиля с изменением и расширением спектра легочной патологии требует от врачей различных специальностей (и прежде всего от терапевтов и пульмологов) новых знаний и специальной подготовки [9], а также диктует изменение лечебно-диагностического подхода у этой категории больных, ведь принимать клинические решения нередко приходится в отсутствие современной лабораторной диагностики вторичных инфекций. С другой стороны, неверно выбранная лечебно-диагностическая тактика в отношении больного ВИЧ-инфекцией с легочной патологией обуславливает позднее начало этиотропной терапии и, как результат, высокую летальность.

Так, анализ ошибок, допущенных врачами общей лечебной сети при диагностике диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, показал, что большинству пациентов был первоначально поставлен диагноз внебольничной пневмонии [10]. По данным анализа

летальных исходов среди взрослых больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы, удельный вес клинически не распознанных вторичных заболеваний (основным из которых был туберкулез) у пациентов, проходивших лечение в неспециализированных клиниках, составлял до 50% [11].

Многообразие возможных легочных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, часть из которых не встречается в популяции людей, не инфицированных ВИЧ, влечет за собой обоснованные трудности дифференциальной диагностики. Важность проблемы заключается и в том, что своевременная диагностика инфекционных заболеваний при ВИЧ-инфекции во многом определяет прогноз для больного. Вместе с тем, очевидно, что верификация генеза легочного поражения может потребовать проведения инвазивных (эндоскопических и хирургических) методов и специального оснащения лабораторной службы, что не всегда возможно в тех учреждениях общелечебной сети, где и находится большинство больных с вторичными поражениями легких.

Единая точка зрения по поводу тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией с легочным поражением в настоящее время отсутствует. Таким образом, сталкиваясь с легочным поражением при ВИЧ-и, врач (в том числе терапевт, пульмонолог и фтизиатр) стоит перед проблемой выбора оптимального диагностического вмешательства и тактики ведения больного. Отсутствие единых рекомендаций по ведению больных ВИЧ-и с заболеваниями легких (от проведения пробной терапии до необходимости хирургических вмешательств) еще более затрудняет этот выбор.

Некоторые исследователи не без основания считают, что необходимо обязательное установление четкого нозологического диагноза с использованием различных (неинвазивных и инвазивных) методик, так как схемы лечения вторичных инфекций различаются [12]. Имеются данные о том, что отсутствие этиологического диагноза связано с повышенной смертностью лиц с ВИЧ-и, хотя в этом же исследовании было показано, что этиологическая верификация даже в специализированном учреждении с современной лабораторной диагностикой была достигнута только в 61% случаев [13]. С другой стороны, J.V. Tu et al. продемонстрировали, что раннее применение фибробронхоскопии с целью забора материала не имело преимуществ перед эмпирической терапией пневмоцистоза и не улучшало прогноза [14]. Существует точка зрения, что тактика при легочном поражении у больных ВИЧ-и должна основываться на исключении, прежде всего, туберкулеза и пневмоцистоза с последующей оценкой вероятности других вторичных заболеваний [15], одна-

ко установление диагноза методом исключения других болезней не всегда рационально по следующим причинам: во-первых, верификация этих двух нозологий (туберкулез и пневмоцистоз) занимает определенное время, в течение которого пациенту должна проводиться адекватная терапия, и, во-вторых, не совсем понятна дальнейшая диагностическая тактика при исключении указанных заболеваний.

Другие авторы рекомендуют эмпирический подход, основанный на клинических особенностях легочного поражения и локальных данных о структуре вторичных легочных заболеваний. Более того, существует мнение, что методы инвазивной диагностики следует рассматривать только для пациентов, у которых эмпирическая терапия не дает результатов [16]. Однако эмпирические подходы различаются в разных регионах, что зависит не только от локальных эпидемиологических данных, но и от имеющихся ресурсов. Так, в когортном исследовании из Уганды (162 пациента) была оценена роль тест-терапии антимикробными препаратами широкого спектра (комбинация цефуроксима и азитромицина) у лиц с респираторными и общими симптомами при отрицательных результатах микроскопии мазка мокроты и молекулярно-генетического теста (XpertMTB Rif); было показано, что при контрольном обследовании через 2 недели у 88% больных был зарегистрирован регресс рентгенологических изменений; на этом основании был сделан вывод о том, что при отрицательных результатах микроскопии и МГМ необходим курс антимикробной терапии для надежного исключения бактериальной природы легочных изменений [17]. В то же время при назначении эмпирической терапии нельзя не учитывать, что спектр возбудителей внебольничной пневмонии у ЛЖВ отличается от такового у пациентов без ВИЧ-и, вследствие чего применение имеющихся руководств по лечению бактериальных пневмоний у лиц с иммуносупрессией имеет определенные ограничения [18]. Это важно учитывать при оценке эффективности терапии во избежание гипердиагностики как туберкулеза, так и других вторичных заболеваний. С другой стороны, имеются данные, что назначение противотуберкулезной тест-терапии при отрицательных результатах микроскопии мазка мокроты улучшает выживаемость у тяжело больных пациентов с ВИЧ-и при наличии так называемых «признаков опасности» (одышка в покое, лихорадка выше 38°C, тахикардия более 90 в мин, гипотония (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), лейкоцитоз более 12 тыс., а также признаки поражения центральной нервной системы) [19–21].

Некоторыми авторами предлагается тактика, в основе которой лежит комплексная оценка имеющихся иммунологических, клинических и рентгенологических данных. Важность иммунологических показателей для дифференциальной диагностики обусловлена тем, что риск развития многих инфекций и опухолей с поражением легких зависит от степени иммуносупрессии. Известно, что бактериальная пневмония и туберкулез могут развиваться вне четкой связи со степенью иммунодефицита, тогда как для других инфекций имеются так называемые «пороговые» значения CD4-лимфоцитов, при превышении которых развитие того или иного вторичного заболевания маловероятно. Вместе с тем, нужно помнить, что тяжелые инфекции (например, внебольничная пневмония) могут возникать у лиц без иммунодефицита, но приводить к транзиторному снижению количества CD4-лимфоцитов [22].

При изучении анамнеза и клинических симптомов необходимо оценить историю и приверженность к АРТ, указания на контакт с больными ТБ, сведения о предыдущих перенесенных вторичных заболеваниях, текущее использование профилактики вторичных инфекций, внутривенное применение психоактивных веществ и длительность лейкопении как возможного фактора риска граммотрицательной флоры [23].

Лучевые методы исследования играют ключевую роль в дифференциальной диагностике вторичных заболеваний легких, несмотря на отсутствие в большинстве случаев патогномичной картины. Тем не менее, ведущий рентгенологический синдром, характер определяемых изменений (внутригрудная лимфаденопатия, тип легочной диссеминации, наличие деструкций, плеврального выпота и проч.) с оценкой скорости рентгенологической динамики являются опорными при дифференциальной диагностике вторичных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией [24–29].

Важно знать, что спектр возможных заболеваний у ЛЖВ определяется степенью иммуносупрессии (табл.). Так, при CD4 >350 кл/мкл оппортунистические инфекции и опухоли маловероятны, а туберкулез, как правило, протекает классически, поэтому диагностическая и лечебная тактика строится на тех же принципах, что и у лиц, не инфицированных ВИЧ. При иммуносупрессии спектр вероятных заболеваний расширяется по мере прогрессирования иммунодефицита с наличием так называемых «пороговых» значений количества CD4-лимфоцитов для большинства нозологий [30]. В ситуациях, когда по каким-либо причинам уровень CD4-лимфоцитов неизвестен, целесообразно исходить из предположения о глубоком иммунодефиците, пока не будет доказано обратное.

Таблица

Пороговые значения количества CD4-лимфоцитов при различных заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией

Количество CD4-лимфоцитов, кл./мкл	Заболевание
>350	Туберкулез, бактериальная пневмония и сепсис Вторичные инфекции и опухоли маловероятны
<350	Неходжкинская лимфома, саркома Капоши
<200	Пневмоцистная пневмония
<100	ЦМВ-инфекция, туберкулез (как правило, множественных локализаций), криптококкоз, гистоплазмоз
<50	МАС-инфекция

Опорными признаками, имеющими дифференциально-диагностическое значение, являются одышка (типичная для пневмоцистоза), лимфаденопатия различной локализации (характерная для микобактериальных инфекций и опухолей), кожные изменения (которые возможны при некоторых грибковых, вирусных инфекциях и саркоме Капоши), поражение слизистых (типично для ЦМВ-инфекции, саркомы Капоши и кандидоза), наличие таких внелегочных симптомов, как менингит (характерен для туберкулеза и криптококкоза) и изменения глазного дна (возможно при ЦМВ-инфекции и микобактериальных инфекциях), а выявление выпота в плевральную полость типично для внебольничной и септической пневмонии, ТБ, злокачественных заболеваний.

Важно подчеркнуть, что лечебно-диагностические мероприятия в отношении легочного поражения при ВИЧ-инфекции, как правило, определяются не только основным рентгенологическим синдромом, но и тяжестью состояния пациента.

При стабильном состоянии очевидной является тактика, направленная на верификацию диагноза (в том числе с применением инвазивных методов диагностики). В случае наличия так называемых «признаков опасности» требуется неотложное назначение лечения с параллельным поиском достоверных симптомов, позволяющих подтвердить или исключить наиболее частые и опасные заболевания с неблагоприятным ближайшим прогнозом. При дифференциальной диагностике широкого спектра легочных поражений необходимо исходить из того, что самыми частыми заболеваниями легких при ВИЧ-инфекции являются бактериальные пневмонии, туберкулез и пневмоцистоз. Остальные нозологии, судя по имеющимся литературным данным, встречаются существенно реже.

Поэтому вне зависимости от уровня и профиля лечебного учреждения выбор оптимальной лечебно-диагностической тактики при тяжелом состоянии пациента основывается на том, чтобы сузить круг вероятных заболеваний и назначить адекватную антимикробную терапию, исходя из имеющихся ресурсов, а поиск доказательств той или иной этиологии легочного поражения проводить на фоне антиинфекционной терапии [31].

Вместе с тем, стоит отметить, что, во-первых, установление диагноза с помощью эмпирической терапии является вынужденной мерой, к которой следует прибегать только при тяжелом состоянии пациента и высоком риске неблагоприятного исхода заболевания, а во-вторых, в большинстве случаев клиническая ситуация не требует назначения эмпирической терапии по поводу более чем трех вероятных нозологий.

При дифференциальной диагностике легочных поражений у ЛЖВ важно учитывать, что многие антимикробные препараты, применяемые для лечения внебольничных пневмоний, обладают противотуберкулезным эффектом (например, фторхинолоны, линезолид, карбапенемы, амоксицилин с клавулановой кислотой, аминогликозиды) и входят в схемы лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза [32, 33]; респираторные фторхинолоны, например, являются одними из основных препаратов в схемах лечения резистентных форм ТБ. В этой связи важно отметить некоторые ограничения применения фторхинолонов при возможном ТБ на этапе дифференциальной диагностики.

Россия относится к числу стран с большим количеством больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. Еще одной серьезной проблемой становится ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (дополнительная резистентность к фторхинолонам и аминогликозидам или капреомицину при наличии МЛУ МБТ). По ранее опубликованным нами данным, среди больных ВИЧ/ТБ частота первичной МЛУ существенно выше, чем у лиц без ВИЧ-и, и достигает 51,9% [34]. Назначение фторхинолонов при неисключенном ТБ приводит к удлинению сроков верификации туберкулеза из-за мнимого клинко-рентгенологического эффекта, а в случае неверного первоначального диагноза ведет к формированию устойчивости МБТ к этому препарату [35 – 38].

Таким образом, объективные сложности дифференциальной диагностики вторичных заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией и типичные ошибки при легочных поражениях у ЛЖВ свидетельствуют о необходимости совершенствования тактики в отношении этой сложной категории больных с созданием унифицированных лечебно-диагностических подходов.

Литература

1. Калачева, Г.А. Аналитический обзор эпидемии ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 г. : монография / Г.А. Калачева, А.Т. Тюменцев, Е.С. Довгополок. — Омск: ООО Издательский центр «Омский научный вестник», 2015. — 31 с.
2. Ермак, Т.Н. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, В.И. Шахгильдян // Инфекционные болезни. — 2010. — № 3. — С. 19–20.
3. Кожевникова, Г.М. Прогностические факторы благоприятного исхода лечения больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии / Г.М. Кожевникова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — № 15(3). — С. 20–24.
4. Тютрина, В.Д. ВИЧ-инфицированные пациенты в многопрофильной больнице / В.Д. Тютрина [и др.] // Медицина в Кузбассе. — 2013. — № 2. — С. 74–78.
5. Евстигнеев, И.В. Легочная патология у ВИЧ-инфицированных в практике терапевта / И.В. Евстигнеев [и др.] // Украинский терапевтический журнал. — 2011. — № 1. — С. 70–75.
6. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients—a changing picture. *Crit Care*. 2013 Jun;17(3):228.
7. Ладная, Н.Н. Развитие Эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г / Н.Н. Ладная [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». — СПб: ООО «Человек и его здоровье», 2016. — С. 4–9.
8. Покровский, В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России / В.В. Покровский // Терапевтический архив. — 2016. — № 88, Т. 11. — С. 4–11.
9. Ермак, Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ—инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония / Т.Н. Ермак // Фарматека. — 2010. — 4. — С. 52–56.
10. Бабаева, И.Ю. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) / И.Ю. Бабаева, З.С. Земскова, Л.Е. Гедымин // Проблемы туберкулеза. — 2007. — 12. — С. 38–41.
11. Пархоменко, Ю.Г. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях / Ю.Г. Пархоменко, Ю.Р. Зюзя, Д.М. Флигель // Архив патологии. — 2011. — 1. — С. 9–12.
12. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect*. 2003 Jun;18(2):80–6.
13. Benito N, Rañó A, Moreno A, González J, Luna M, Agustí C, et al. Pulmonary Infiltrates in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era in Spain. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001;27:35–43. Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2001/05010/Pulmonary_Infiltrates_in_HIV_Infected_Patients_in.6.aspx
14. Tu JV, Biem HJ, Detsky AS. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive *Pneumocystis carinii* pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Aug;148(2):370–7.
15. Пузырёва, Л.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) / Л.В. Пузырёва, А.Д. Сафонов, А.В. Мордык // Журнал инфектологии. — 2016. — № 8, Т. 2. — С. 17–25.
16. Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Aug;9(8):826–35.
17. Walusimbi S, Semitala F, Bwanga F, Haile M, De Costa A, Davis L, et al. Outcomes of a clinical diagnostic algorithm for management of ambulatory smear and Xpert MTB/Rif negative HIV infected patients with presumptive pulmonary TB in Uganda: a prospective study. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2016 Mar 31;23:154. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303572>
18. Schleenvoigt BT, Rupp J, Rohde G, Rockstroh JK, Fatenheuer G, Pletz MW. Strategies for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in HIV-Positive Patients. *Pneumologie*. 2017 Apr;71(4):207–14.
19. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. [Internet]. 2007. [cited 04.09.2019]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69463/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf?sequence=1
20. Lawn SD, Ayles H, Egwaga S, Williams B, Mukadi YD, Santos Filho ED, et al. Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Mar;15(3):287–95.
21. Katagira W, Walter ND, Den Boon S, Kalema N, Ayaka I, Vittinghoff E, et al. Empiric TB Treatment of Severely Ill Patients With HIV and Presumed Pulmonary TB Improves Survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jul;72(3):297–303.
22. Schleicher GK, Hopley MJ, Feldman C. CD4 T-lymphocyte subset counts in HIV-seropositive patients during the course of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun;10(6):587–9.
23. Ferrand H, Crockett F, Naccache J-M, Rioux C, Mayaud C, Yazdanpanah Y, et al. Pulmonary manifestations in HIV-infected patients: a diagnostic approach. *Rev Mal Respir*. 2014 Dec;31(10):903–15.
24. Gallant JE, Ko AH. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996 Apr;22(4):671–82.
25. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A KA. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med*. 2010;5(4):201–16.
26. Boisselle PM, Tocino I, Hooley RJ, Pumerantz AS, Selwyn PA, Neklesa VP, et al. Chest radiograph interpretation of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia, and pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients: accuracy, distinguishing features, and mimics. *J Thorac Imaging*. 1997 Jan;12(1):47–53.
27. Marchiori E, Muller NL, Soares Souza AJ, Escuissato DL, Gasparetto EL, Franquet T. Pulmonary disease in patients with AIDS: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Mar;184(3):757–64.
28. Mathur M, Badhan RK, Kumari S, Kaur N, Gupta S. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis — A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients. *J Clin Diagn Res*. 2017 Sep;11(9):TC06–9.
29. Kim B, Kim J, Paik SS, Pai H. Atypical Presentation of *Pneumocystis jirovecii* Infection in HIV Infected Patients: Three Different Manifestations. Vol. 33, *Journal of Korean medical science*. Korea (South); 2018. p. e115.
30. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 15]. p. 423. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 5/24/2019.

31. Викторова, И.Б. Диссеминированные заболевания легких у пациентов с различным ВИЧ-статусом: учебное пособие в алгоритмах / И.Б. Викторова [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 248 с.

32. Fox GJ, Benedetti A, Cox H, Koh W-J, Viikklepp P, Ahuja S, et al. Group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Jan;49(1).

33. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. [Internet]. 2019 [cited 08.09.2019]. p. 99. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>

34. Викторова, И.Б. Бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / И.Б. Викторова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 3. — С. 35–40.

35. van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, Mitchel E, Bian A, Shintani AK, et al. Fluoroquinolone susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* after pre-diagnosis exposure to older-versus newer-generation fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013/06/24. 2013 Sep;42(3):232–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806638>

36. Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, Griffin M, Shintani A, May C, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug;180(4):365–70.

37. Migliori GB, Langendam MW, D'Ambrosio L, Centis R, Blasi F, Huitric E, et al. Protecting the tuberculosis drug pipeline: stating the case for the rational use of fluoroquinolones. *Eur Respir J*. 2012 Oct;40(4):814–22.

38. Chen T-C, Lu P-L, Lin C-Y, Lin W-R, Chen Y-H. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2011 Mar;15(3):e211-6.

References

1. Kalacheva G.A. Analiticheskij obzor epidemii VICH-infekcii v Sibirskom federal'nom okruge v 2014 g: monografiya / Kalacheva G.A., Tyumencev A.T., Dovgopolyuk E.S. — Omsk: OOO Izdatel'skij centr «Omskij nauchnyj vestnik», 2015. — 31 p. (in Russian).

2. Ermak T.N. Analiz prichin letal'nyh iskhodov bol'nyh VICH-infekcij v Rossijskoj Federacii / Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shakhgil'dian V.I. // Infekcionnye bolezni. — 2010. — № 3. — p. 19–20. (in Russian).

3. Kozhevnikova G.M., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N., Smetanina S.V., Petrova E.V., Samotolkina E.A. Prognostic factors of a favourable outcome of treating HIV-infected patients in an intensive care unit. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2017; 15(3): 20–24. (In Russian).

4. Tyutrina V.D. VICH-inficirovannye pacienti v mnogoprofil'noj bol'nice / Tyutrina V.D., Bayanova T.A., Botvinkin A.D., Makarova K.A., Talikina T.O., Khagdaeva E.G. // *Medicina v Kuzbasse*. — 2013. — №2. — S. 74–8. (in Russian).

5. Evstigneev I.V. Legochnaya patologiya u VICH-inficirovannyh v praktike terapevta / Evstigneev I.V., Makhova I.B., Vasilenko P.I., Grishnyakova A.A., Yarchenko L.I., Maksimovich T.I. // *Ukrainskij terapeutichnij zhurnal*. — 2011. — №1. — S. 70–75. (in Russian).

6. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients—a changing picture. *Crit Care*. 2013 Jun;17(3):228.

7. Ladnaya N.N. Razvitie epidemii VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii v 2015 g / Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Dement'yeva L.A., Simashev T.N., Lipina E.S., Yurin O.G. // *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy VICH-infekcii»*. — SPb: OOO «CHelovek i ego zdorov'e», 2016. — S. 4–9. (in Russian).

8. Pokrovsky V.V. Infekciya, vyzyvayemaya virusom imunodeficitnogo cheloveka, v Rossii / Pokrovsky V.V. // *Terapevteskij arhiv*. — 2016. — №88 T.11. — S. 4–11. (in Russian).

9. Ermak T.N. pportunisticheskie (vtorichnye) zabolovaniya u bol'nyh VICH—infekcij v Rossijskoj Federacii: struktura, klinicheskaya diagnostika, lechenie. CHast' 1. Tuberkulez i pnevmocistnaya pnevmoniya / Ermak T.N. // *Farmateka*. — 2010. — 4. — S. 52–56. (in Russian).

10. Babaeva I.Yu. Patomorfologicheskei osobennosti tuberkuleza legkih na raznyh stadiyah VICH-infekcii (po dannym autopsii) / Babaeva I.Yu., Zemskova Z.S., Gedimin L.E. // *Problemy tuberkuleza*. — 2007. — 12. — S. 38–41. (in Russian).

11. Parkhomenko Yu.G. Differencial'naya diagnostika destruktivnyh porazhenij legkih pri VICH-associirovannyh infekcijah / Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R., Fligil' D.M. // *Arhiv patologii*. — 2011. — 1. — S. 9–12. (in Russian).

12. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect*. 2003 Jun;18(2):80–6.

13. Benito N, Rañó A, Moreno A, González J, Luna M, Agustí C, et al. Pulmonary Infiltrates in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era in Spain. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001;27:35–43. Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2001/05010/Pulmonary_Infiltrates_in_HIV_Infected_Patients_in.6.aspx

14. Tu J V, Biem HJ, Detsky AS. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive *Pneumocystis carinii* pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Aug;148(2):370–7.

15. Puzireva L.V. Zabolevaniya organov dyhaniya pri VICH-infekcii (obzor) / Puzireva L.V., Safonov A.D., Mordik A.V. // *Zhurnal infektologii*. — 2016. — №8 T. 2. — S. 17–25. (in Russian).

16. Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Aug;9(8):826–35.

17. Walusimbi S, Semitala F, Bwanga F, Haile M, De Costa A, Davis L, et al. Outcomes of a clinical diagnostic algorithm for management of ambulatory smear and Xpert MTB/Rif negative HIV infected patients with presumptive pulmonary TB in Uganda: a prospective study. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2016 Mar 31;23:154. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303572>

18. Schleenvoigt BT, Rupp J, Rohde G, Rockstroh JK, Fatenheuer G, Pletz MW. Strategies for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in HIV-Positive Patients. *Pneumologie*. 2017 Apr;71(4):207–14.

19. WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. [Internet]. 2007. [cited 2019 Sep 4]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69463/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf?sequence=1

20. Lawn SD, Ayles H, Egwaga S, Williams B, Mukadi YD, Santos Filho ED, et al. Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Mar;15(3):287–95.

21. Katagira W, Walter ND, Den Boon S, Kalema N, Ayakaka I, Vittinghoff E, et al. Empiric TB Treatment of Severely Ill Patients With HIV and Presumed Pulmonary TB Improves Survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jul;72(3):297–303.

22. Schleicher GK, Hopley MJ, Feldman C. CD4 T-lymphocyte subset counts in HIV-seropositive patients during the course of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun;10(6):587–9.

23. Ferrand H, Crockett F, Naccache J-M, Rioux C, Mayaud C, Yazdanpanah Y, et al. Pulmonary manifestations in HIV-infected patients: a diagnostic approach. *Rev Mal Respir.* 2014 Dec;31(10):903–15.
24. Gallant JE, Ko AH. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996 Apr;22(4):671–82.
25. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A KA. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med.* 2010;5(4):201–16.
26. Boisselle PM, Tocino I, Hooley RJ, Pumerantz AS, Selwyn PA, Neklesa VP, et al. Chest radiograph interpretation of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia, and pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients: accuracy, distinguishing features, and mimics. *J Thorac Imaging.* 1997 Jan;12(1):47–53.
27. Marchiori E, Muller NL, Soares Souza AJ, Escuissato DL, Gasparetto EL, Franquet T. Pulmonary disease in patients with AIDS: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Mar;184(3):757–64.
28. Mathur M, Badhan RK, Kumari S, Kaur N, Gupta S. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis – A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep;11(9):TC06–9.
29. Kim B, Kim J, Paik SS, Pai H. Atypical Presentation of *Pneumocystis jirovecii* Infection in HIV Infected Patients: Three Different Manifestations. Vol. 33, *Journal of Korean medical science. Korea (South);* 2018. p. e115.
30. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 15]. p. 423. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 5/24/2019.
31. Viktorova I.B. Disseminirovannye zabolevaniya legkih u pacientov s razlichnym VICH-statusom: uchebnoe posobie v algoritmah / Viktorova I.B., Zimina V.N., Kravchenko A.V., Khanin A.L. — M.: GEOTAR-Media, 2017. — 248 p. (in Russian).
32. Fox GJ, Benedetti A, Cox H, Koh W-J, Viikklepp P, Ahuja S, et al. Group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017 Jan;49(1).
33. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 8]. p. 99. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>
34. Viktorova I.B. Bakteriovydelenie u pacientov s VICH-infekciej i tuberkulezom / Viktorova I.B., Zimina V.N., Kravchenko A.V., Khanin A.L. // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* — 2018. — T. 3. — S. 35–40. (in Russian).
35. van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, Mitchel E, Bian A, Shintani AK, et al. Fluoroquinolone susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* after pre-diagnosis exposure to older-versus newer-generation fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013/06/24. 2013 Sep;42(3):232–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806638>
36. Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, Griffin M, Shintani A, May C, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Aug;180(4):365–70.
37. Migliori GB, Langendam MW, D'Ambrosio L, Centis R, Blasi F, Huitric E, et al. Protecting the tuberculosis drug pipeline: stating the case for the rational use of fluoroquinolones. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):814–22.
38. Chen T-C, Lu P-L, Lin C-Y, Lin W-R, Chen Y-H. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2011 Mar;15(3):e211-6.

Авторский коллектив:

Викторова Ирина Борисовна — доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел./факс: 8(3843)45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Зимина Вера Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: vera-zim@yandex.ru

Дегтярева Светлана Юрьевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; e-mail: kravtchenko@hivrussia.net

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.А. Мазурина, В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская

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

Intestinal microbiota and allergic diseases

S.A. Mazurina, V.B. Gervazieva, V.V. Sveranovskaya

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

Резюме

Увеличение числа аллергических заболеваний за последние несколько десятилетий связывают со структурными изменениями в составе кишечной микробиоты, которая играет значимую роль в становлении иммунной системы ребенка. В обзоре представлены данные о роли кишечной микробиоты, этапах её становления и факторах, влияющих на развитие иммунитета. Показано, что микробная колонизация на ранних этапах жизни подвержена влиянию различных факторов. Именно этот период жизни младенца является ключевым моментом для становления иммунной системы и кишечной колонизации микроорганизмами. Обеднение микробного разнообразия может служить причиной развития аллергических заболеваний. Принимая во внимание «гигиеническую гипотезу» возникновения аллергии и способность кишечной микробиоты влиять на иммунный ответ, высказывается суждение, что ранние манипуляции с микробными сообществами кишечника смогут предложить новую стратегию для предотвращения аллергической сенсибилизации.

Ключевые слова: микробиота кишечника, аллергические заболевания, атопия, иммунитет.

Abstract

The increase in allergic diseases over the past several decades is correlated with changes in the composition and diversity of the intestinal microbiota, which plays a significant role in the development of the immune system of the child. There are presented data on the role of the intestinal microbiota, the organization and the factors influencing the development of immunity. It is shown that microbial colonization in the early stages of life is influenced by various factors. Early postnatal life is a key time for the development of the immune system and the colonization of the host microbiota. Microbial deprivation is the cause of allergic diseases. The ability of intestine microbiota to influence immune response resulted in novel approaches in therapy that use these differences in microbiota for therapy and prevention in allergy patients. And therefore on the basis of «hygiene hypothesis» of allergy emergence, a consideration is expressed that early manipulation with intestinal microbial communities may offer a new strategy of allergic sensitization prevention.

Key words: intestinal microbiota, allergic diseases, atopy, immunity.

Введение

Микробиота человеческого организма отличается большим разнообразием и представляет собой целую экосистему. До недавнего времени для понимания роли этой системы в природе и жизни человека микробиологические исследования были сосредоточены на культивировании и изучении отдельных видов микроорганизмов. Развитие современных молекулярных методов, не требующих лабораторного культивирования, позволило существенно расширить и углубить наши представления о структуре микробиоты и ее влиянии на организм человека. Помимо бактериальных сообществ, на которых ранее было сосредоточено большинство исследований, в организме человека обнаружены грибы, вирусы и археи. Такое разнообразие микробиома обеспечивает человека большим количеством генов, чем можно было представить. Не удивительно, что эти микроорганизмы не

только оказывают разнообразное метаболическое воздействие на хозяина, но также могут модулировать целостность тканей и иммунную защиту, что приводит к становлению здоровой экосистемы, неблагоприятной для инвазии и колонизации патогенов.

Микробная популяция заселяет все поверхности тела человека, которые, так или иначе, контактируют с внешней средой (рис. 1). Её заселение и формирование начинается в утробе матери [1] и продолжается в течение первых лет жизни ребенка, стимулируя иммунный ответ и активируя специфическую и неспецифическую защиту организма.

Кожа является внешним покровом, состояние которого зависит от состояния здоровья человека. Часто кожа первая сигнализирует о возникновении патологии в организме, что проявляется в снижении ее стерилизующей активности. В нормальной

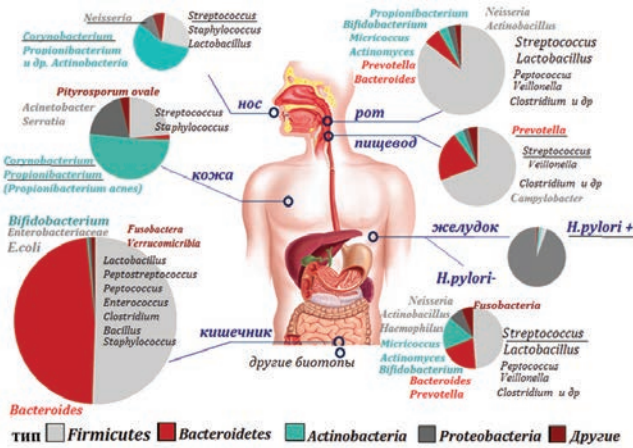


Рис. 1. Микробиом человека

коже представлены типы *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, тогда как *Bacteroidetes*, обитающие преимущественно в кишечнике, встречаются на коже в малом количестве.

Микробиота респираторного тракта не одинакова в отдельных его разделах. У человека главными обитателями носовой полости являются типы *Firmicutes* и *Actinobacteria*, а ротоглотки (орофарингс) – *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Интересно, что микробиота носовой полости соответствует микробиоте кожи, а микробиота орофарингса соответствует микробиоте ротовой полости. В легких, которые до недавнего времени считались стерильными, в норме представлены типы *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Несмотря на уменьшенную биомассу, микробиота легких похожа на таковую орофарингса, что позволяет рассматривать последний в качестве первичного источника легочной микробиоты [2].

Пищевод и желудок обладают собственными популяциями бактерий, структура которых различна у больных и здоровых лиц и зависит от характера пищи. В пищеводе микробиота соответствует микробиологическому составу полости рта. Молекулярными методами было показано, что наиболее часто в желудке представлены отделы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. В количественном отношении в желудке *H. pylori*-инфицированных людей преобладают *Proteobacteria*, среди которых доминирующим видом является *H. pylori*, а также *Firmicutes* и *Actinobacteria*. У *H. pylori*-негативных индивидуумов определяют, в основном, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. При анализе микробиоты *H. pylori*-негативных индивидуумов часто отмечают наличие *Streptococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. [2, 3].

Биотоп кишечника является наиболее представительным и по численности, и по видовому разно-

образию. Так, в нем может встречаться до 500 видов различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов). При этом в разных отделах самого биотопа количество и состав микроорганизмов различны. В тонком кишечнике микробов меньше и это преимущественно *Lactobacillus* spp, *Streptococcus* spp и *Veillonella* spp (тип *Firmicutes*), в толстом кишечнике их больше и представлены они, в основном, родами *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* и *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*), а также родами *Bacteroides* и *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*). Реже встречаются тип *Actinobacteria* (род *Bifidobacterium*) или тип *Proteobacteria* (семейство *Enterobacteriaceae*) [1, 3].

На формирование микробиоценоза оказывают влияние множество эндогенных и экзогенных факторов. Заселение микробиоты начинается еще в утробе матери и проходит несколько этапов (рис. 2), что напрямую связано с изменением характера питания и в большей степени затрагивает количественный и видовой состав.



Рис. 2. Влияние внешних факторов на формирование кишечной микробиоты детей

Этапы становления микробиоты и факторы, влияющие на развитие иммунитета

В настоящее время в литературе имеется несколько точек зрения на формирование кишечной микробиоты плода. Ряд авторов считают, что передача материнской микробиоты потомству начинается во время беременности [4, 5], обеспечивая первоначальный микробиом плода. Так, было показано, что в плаценте, околоплодных водах [6,7], пуповинной крови и в меконии [8] присутствуют бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*. Микробиота плода может изменяться в течение внутриутробного развития [9, 10], что характеризуется снижением общего разнообразия микробного состава, а также увеличением количества *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Такие изменения во время бере-

менности, по-видимому, связаны с метаболическими потребностями плода. Однако М. Hornef и J. Penders, проанализировав исследования, посвященные данной тематике, пришли к заключению, что на сегодняшний день данных, свидетельствующих о существовании микробиоты плода, недостаточно [11]. В процессе родов, проходя по родовым каналам, новорожденный в небольших количествах заглатывает представителей вагинальной и кишечной микробиоты матери — бактерии родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus* [12]. В результате оперативного родовспоможения микрофлора кишечника заселяется бактериями из окружающей среды и с материнской кожи. В основном, это бактерии родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [13, 14]. В ряде работ было показано, что младенцы, рожденные с помощью кесарева сечения, более склонны к развитию ожирения, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), астмы и атопии [12, 15, 16, 17].

Большое влияние на формирование микробиоты ребенка оказывает грудное вскармливание [14, 18]. Грудное молоко содержит большое количество разнообразных сложных олигосахаридов, действующих как рецепторы-ловушки, которые препятствуют прикреплению потенциальных патогенов к слизистой оболочке кишечника и выводят их из организма. Это, в свою очередь, способствует колонизации бифидо- и молочнокислых бактерий [19], в том числе *Bifidobacterium longum subsp. infantis* [20]. Кроме того, материнское молоко является источником неспецифических факторов защиты (лактоферрин, лизоцим, пропердин, интерферон и т.д.), иммуноглобулинов, макрофагов, активных лимфоцитов, необходимых для формирования иммунной системы новорожденного и становления микробиоценоза кишечника.

Введение твердой пищи приводит к резким изменениям в составе кишечной микробиоты. Наличие новых пищевых субстратов, включающих неперевариваемые углеводы (пищевые волокна), вызывает изменение относительной численности тех членов микробного сообщества, которые могут их использовать и выживать на имеющихся источниках энергии. Например, показано уменьшение относительной численности бифидобактерий или энтеробактерий и увеличение относительной численности некоторых видов *Clostridia* [18]. Такие изменения обеспечивают более «взрослый» и более стабильный состав кишечной микробиоты.

При всей относительной стабильности кишечной микробиоты у здоровых взрослых на ее состав также могут влиять различные факторы окружающей среды (гигиена, использование антибиотиков, диеты и др.) [11].

Известно, что диета с высоким содержанием жира и сахара, так называемая «западная диета»,

оказывает существенное неблагоприятное воздействие на состав и разнообразие кишечной микробиоты, приводя к несбалансированности экосистемы, называемой дисбактериозом. Так, профили кишечной микробиоты у лиц, потребляющих высококалорийную пищу, и у лиц, потребляющих пищу с низким содержанием жира и сахара, но богатую овощами и пищевыми волокнами, различны [21]. Профиль кишечной микробиоты последних чаще ассоциируется с заметным увеличением бактерий рода *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*) и других микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, сравнивающего кишечный микробный профиль европейских и африканских детей, в котором установлено преобладание типа *Bacteroidetes* и заметное увеличение бактериального разнообразия у африканских детей, в то время как у европейских детей отмечено преобладание типа *Firmicutes* [22]. Состав кишечной микробиоты, характерный для людей, потребляющих богатую полисахаридами пищу, позволяет максимизировать выработку энергии из богатой клетчаткой пищи, а также защищает от воспаления в ЖКТ и от других хронических воспалительных заболеваний. В целом, эти исследования показывают, что состав пищи, которую мы едим, а именно относительные количества жира, клетчатки и сахара, играет важную роль в формировании нашего микробиома и тем самым влияет на нашу иммунную систему.

К факторам, влияющим на формирование и структуру микробиома, относится также окружающая среда. В атмосферном воздухе находится от нескольких сотен до нескольких десятков и сотен тысяч микроорганизмов в 1 м³, которые, в свою очередь, тоже служат источником формирования микробиома новорожденного и развития иммунитета. Так, в недавнем исследовании было обнаружено меньшее биологическое разнообразие воздуха в окрестностях домов у людей с атопией и значительно меньшее общее разнообразие гамма-протеобактерий на их коже, в сравнении со здоровыми людьми [23]. У детей амишей, выросших на обычных фермах, распространенность аллергических заболеваний была ниже, чем у детей (гуттеритов), выросших на промышленных фермах, несмотря на сходство генетического фона. Полагают, что это связано с преобладанием в бактериальном составе домашней пыли амишей бактерий семейства *Bartonellaceae*, у которых высокий уровень эндотоксина [24].

Ранний постнатальный период жизни является ключевым для развития иммунной системы и колонизации хозяина микробиотой. Именно этот этап нестабилен и чувствителен для микробного сообщества. Изменения, которые происходят в

это время, вызывают глубокие и невосстанавливаемые последствия для микробиома и впоследствии для иммунитета. Недостаточное разнообразие микробных сообществ в начале жизни может влиять на развитие различных воспалительных заболеваний, в том числе и аллергических. Подтверждением тому явились исследования Russell et al., в которых было оценено влияние антибиотиков на развитие экспериментально вызванной аллергической астмы. Как показали результаты, у новорожденных мышей после введения ванкомицина уменьшилось разнообразие кишечной микрофлоры, увеличилась тяжесть воспаления в легких и снизилось число Treg-клеток в кишечнике [25].

Взаимодействие микробиоты с иммунной системой слизистой кишечника

Микробиота кишечника представляет собой неиммунный компонент слизистой оболочки кишечника, но может взаимодействовать с клетками иммунной системы и влиять на её развитие в слизистой кишечника. Различные исследования [26, 27, 28, 29] показали, что развитие ультраструктуры слизистой оболочки кишечника зависит от заселения просветными микроорганизмами, в том числе бактериями. Так, у безмикробных «germfree» (GF) мышей снижено число интраэпителиальных лимфоцитов, Пейеровы бляшки развиваются с поврежденными герминативными центрами, а в собственной пластинке слизистой оболочки меньше IgA секретирующих плазматических клеток и CD4+ Т-клеток. У этих животных клетки Th17 почти полностью отсутствуют. Количество регуляторных Т-клеток и врожденных лимфоидных клеток снижено по сравнению с таковыми у мышей, выращенных в обычных условиях. С другой стороны, у GF-мышей обнаруживается увеличенное количество iNKT-клеток и высокие уровни IgE на фоне повышенной чувствительности бронхов и усиленной воспалительной реакции в ЖКТ [25, 29]. В-клетки у таких новорожденных мышей подвергаются переключению изотипа на IgE в слизистой оболочке в присутствии CD4+ Т-клеток и IL-4, независимо от экспрессии МНС класса II. Разнообразие микробного пейзажа в послеродовом периоде может восстановить функции слизистой кишечника у этих мышей и способствовать нормальному возрастному созреванию Th1 [30] и Treg [24], необходимых для подавления Th2 аллергических реакций и предотвращения экзогенного проникновения патогенных микроорганизмов.

Недавно была показана роль бактерий-симбионтов, обитающих в кишечнике, в индукции Treg и дендритных клеток, которые, в свою очередь, обеспечивают преимущественный рост симбионтов [31, 32]. Во время ранней колонизации как симбионты, так и патогенные штаммы поступа-

ют в ЖКТ и могут быть обнаружены в нормальной микробиоте здоровых детей. Взаимодействие между иммунной системой и микроорганизмами способствует распространению симбионтов и сдерживанию патогенных штаммов.

Некоторые из прорегуляторных эффектов микробиоты опосредованы бактериальными молекулами. К последним относят, например, бутират и пропионат, продуцируемые высоко чувствительными к кислороду анаэробами, принадлежащими к *Clostridium* кластерам IV, X и XVIII, а также полисахарид А (PSA) от *Bacteroides fragilis* [33, 34]. Модели на животных показывают центральную роль PSA в коррекции иммунной дисрегуляции неинфицированных мышей и стимулировании созревания иммунной системы, что обеспечивает молекулярную основу симбиоза «бактерия — хозяин». На модели экспериментального колита показано, что PSA является необходимым фактором подавления опосредованного симбионтами воспаления, по-видимому, в результате продукции IL-10 CD4+ Т-клетками [32].

Долгое время считалось, что бактерии кишечника не контактируют напрямую с энтероцитами — клетками кишечного эпителия. Это оказалось неверным для грамположительной сегментированной нитчатой бактерии (*segmented filamentous bacterium* — SFB), тип *Firmicutes*, тесно связанной с родом *Clostridium* и выделенной в два предполагаемых рода *Candidatus Arthromitus* и *Candidatus Savagella* [35, 36]. Эти микробы, описанные более 40 лет назад как комменсалы у млекопитающих, оказались способными определять развитие особого типа иммунных клеток, защищающих кишечник от инфекций. «Головной» сегмент бактерии буквально входит в энтероцит, не повреждая его мембрану, а в месте контакта происходит эндоцитоз — выпячивание мембраны энтероцита и образование везикулы, названной MATE (microbial adhesion-triggered endocytosis), — эндоцитоз, обусловленный бактериальной адгезией. С помощью таких везикул бактерии передают свои антигены. Так, был обнаружен бактериальный белок P3340, который оказался ответственным за размножение специфических Th17 клеток [37]. Последние защищают грызунов от патогенного микроорганизма *Citrobacter rodentium*, снижая его рост. SFB способны также вызывать локальный иммунный ответ: в частности, индуцируют такие медиаторы воспаления, как TNF, IL-1α и сывороточный амилоидный белок A 1-3 (Saa1-3), усиливают выработку лактоферрина, формируют среду, благоприятную для привлечения В-клеток, нейтрофилов, дендритных клеток и моноцитов, привлекают и активируют Т-клетки [36]. Это препятствует «прилипанию» патогенных микроорганизмов, таких как патогенная *E. coli* и вирулентные штаммы *S. enteritidis*,

к клеточной стенке кишечника, тем самым нарушая колонизации этих микробов. Кроме того, было показано, что присутствие *SFB* в кишечнике способствует защите от ротавирусной инфекции, путем изменения в экспрессии генов хозяина и обновления эпителиальных клеток кишечника, а также прямой нейтрализации вирусной инфекции [38].

Следует отметить, что колонизация *SFB* у людей происходит в определенный возрастной период. Эти бактерии были обнаружены у 25% младенцев моложе 6 месяцев и у 78% детей от 7 до 12 месяцев, у детей старше 3 лет — только в 6% случаев. Авторы заключили, что *SFB* обычно колонизируют кишечник человека в раннем возрасте, но затем очищаются у большинства людей к 3 годам [36]. Таким образом, колонизация *SFB* имеет важное значение для становления иммунной системы человека.

В то же время у мышей с иммунной недостаточностью индукция *SFB* Th-17 связана с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный артрит и аутоиммунный энцефаломиелит). Заселение микробиоты кишечника *SFB*, *Clostridium* spp. и *Alcaligenes* spp. стимулирует синтез sIgA у GF мышей [39]. Правильное развитие системы sIgA является одним из важнейших элементов поддержания гомеостаза и снижения воспалительной реакции в кишечнике, способствующим распространению симбионтов и сдерживанию патогенных штаммов. Такие симбионты, как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, активно усиливают действие sIgA, конкурируя с патогенными штаммами бактерий [40]. sIgA, опсонизируя симбиотические бактерии, повышает местную адгезию, усиливает плотность межклеточных контактов и играет важную роль в обеспечении барьерной функции, а также повышает экспрессию рецептора полимерного иммуноглобулина и лимфопоэтина. Недостаток sIgA-продуцирующих клеток или пониженная функция sIgA в значительной мере способствуют развитию пищевой аллергии.

Муцин MUC2, секретируемый бокаловидными клетками слизистой оболочки, образует плотную сеть, которая служит физическим барьером и препятствует перемещению и прикреплению патогенных бактерий к стенке кишечника. В свою очередь, *Bacteroides thetaiotaomicron* стимулируют интраэпителиальные лимфоциты к продукции антимикробных пептидов, лектина С-типа (например, REGIII γ) и увеличивают экспрессию матричных металлопротеиназ (ММР), необходимых для образования активных дефензинов. Слой слизи, образованный муцинами, может улавливать эти антимикробные соединения, тем самым повышая их потенциальные защитные эффекты непосредственно на поверхности слизистой оболочки или вблизи нее [26, 27]. *Bacteroides thetaiotaomicron*

обладает также способностью подавлять воспалительную реакцию и активацию NF κ B, экспортируя субъединицу NF κ B из ядра в цитоплазму в PPAR-зависимом пути. Эта бактерия вместе с другими подобными сегментированными бактериями (*SFB*) может активировать и регулировать продукцию ферментных фукозилтрансфераз, необходимых для поддержания гомеостаза [41]. Наличие нескольких видов *Lactobacillus* в ЖКТ способствует целостности барьера и поддерживает баланс цитокинов Th1/Th2/Th3 [42]. Интраэпителиальные лимфоциты могут также реагировать на стимуляцию *Clostridium* spp., активируя ММР, необходимые для превращения про- TGF- β в его активную форму [26, 43, 44]. Это обеспечивает противовоспалительное микроокружение, необходимое для дифференцировки Treg и продукции sIgA. Кроме того, некоторые микроорганизмы-резиденты обладают способностью регулировать репертуар и специфичность sIgA.

Микробиота кишечника взаимодействует с клетками врожденной иммунной системы путем модуляции экспрессии TLRs на поверхности иммуночувствительных клеток, что ведет к активации MAP-киназ и транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1, обеспечивающих индукцию разных про- и противовоспалительных цитокинов. В эксперименте *in vitro* при обработке энтероцитов человека линии HT-29 грамотрицательными бактериями отмечен синтез провоспалительных цитокинов TNF α , IL-8, MCP-1, GM-CSF, и эта продукция усиливалась в присутствии *Escherichia coli* и IFN γ . Кисломолочные бактерии подобного эффекта не оказывали. В другом исследовании при изучении взаимодействия лакто- и бифидобактерий с лейкоцитами крови человека с помощью проточной цитометрии было установлено, что штамм *Lactobacillus johnsonii* La1, высоко адгезивный к интерстициальным эпителиальным клеткам, стимулировал иммунокомпетентные клетки в направлении как пролиферации, так и продукции цитокинов IL-12 и IFN γ . При использовании штамма *E. coli* этот эффект не наблюдали. Наконец, при совместном культивировании клеток линии CaCo2 с мононуклеарами и стимуляции штаммами *E. coli* K-12 и *Lactobacillus casei* 681 была индуцирована продукция провоспалительных цитокинов TNF α , IL-8 и MCP-1. В свою очередь, *L. johnsonii* не стимулировал продукцию этих цитокинов, зато усиливал синтез мРНК TGF β [45].

Описана еще одна группа клеток (врожденные лимфоидные клетки ILC1, ILC2 и ILC3), присутствующая в значительном количестве в слизистой оболочке кишечника. Эти клетки демонстрируют лимфоидную морфологию, но не имеют специфических антигенных рецепторов [46]. Врожденные лимфоидные клетки преимущественно располо-

жены в непосредственной близости от эпителия слизистой и могут легко перекрестно взаимодействовать с местными иммунными и эпителиальными клетками. Врожденные лимфоидные клетки ILC2 и ILC3 наиболее известны своей ролью в регуляции и поддержании комменсалов, а также в защите хозяина от кишечных патогенов. ILC2 секретируют цитокины типа 2 (то есть IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13), хорошо известные своей функцией в тканях слизистой оболочки, тогда как ILC3 секретируют преимущественно IL-17 и IL-22. Эти клетки активируются и мигрируют к местам слизистой под действием цитокинов, секретируемых из интраэпителиальных лимфоцитов, которые стимулируются микробами кишечника. Следует отметить, что некоторые из этих цитокинов могут активировать эпителиальные и бокаловидные клетки к продукции и секреции антимикробных пептидов и муцинов, которые, в свою очередь, могут регулировать и влиять на состав и разнообразие микробиоты. Так, SFB побуждает ILC3s секретировать IL-22, увеличивая экспрессию фукозилтрансферазы 2, которая добавляет субъединицу фукозы к гликозилированной поверхности эпителиальных клеток [41, 46]. Комменсалы, в свою очередь, обладают фукозидазой, которая может удалить субъединицу фукозы из фукозилированного углевода на поверхности эпителия и использовать его для собственного выживания. Большинство патогенных микроорганизмов не имеют этого фермента и поэтому не могут конкурировать с резидентными микробами за выживание.

Таким образом, антигены кишечной микробиоты не просто игнорируются иммунной системой микроорганизма, но являются триггерами активации иммуносупрессорных процессов, предотвращая возникновение иммунопатологических реакций [48]. Колонизация кишечника микроорганизмами определяет уравновешенный ответ клеток-хелперов (Th1/Th2/Th3) и предотвращает их нестабильность. Развитие нестабильности по пути Th2 способствует развитию атопии, в то время как нестабильность Th1 лежит в основе развития воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и др.

Кишечная микробиота и аллергические заболевания

Еще в начале 1980-х гг. ученые связали развитие пищевой аллергии у детей с дисбактериозом кишечника. В 1984 г. И.В. Куваева и др. исследовали 60 детей с дерматологическим синдромом, вызванным пищевой аллергией, и обнаружили дефицит таких родов бактерий, как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, в сочетании с увеличением семейства *Enterobacteriaceae*. В 1999 г. В. Bjorksten et al. провели исследование по типу случай — контроль

среди двухлетних детей с аллергией и здоровых детей из Эстонии и Швеции. Было обнаружено, что дети с аллергией реже колонизированы родами *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми детьми в обеих странах. Позже эта же группа авторов в проспективном исследовании показала, что в течение всего первого года жизни у детей с низкой колонизацией рода *Bifidobacterium* чаще развивались аллергические заболевания. С тех пор в целом ряде исследований, основанных на культуральных методах, продемонстрированы различия в составе микробиоты новорожденных, связанные с развитием аллергических заболеваний. В 2007 г. J. Penders et al. в Нидерландах провели первое масштабное исследование, целью которого было выявление связи между составом кишечной микробиоты и развитием атопических заболеваний. Как показали результаты исследования 957 детей, наличие *E.coli* связано с более высоким риском развития экземы, а наличие *Clostridium difficile* — с развитием экземы, а также рецидивирующих хрипов и аллергической сенсibilизации. Кроме того, установлено, что наличие *C.difficile* тесно связано с выявлением в дальнейшем атопического дерматита.

Связь между изменениями микробиома и развитием аллергических заболеваний была также неоднократно продемонстрирована в экспериментальных моделях при сравнительных исследованиях со стерильными и колонизированными микроорганизмами мышами. Так, у стерильных мышей выявлено преобладание Th2-ответа и развитие аллергических реакций в дыхательных путях [48]. Введение овалбумина сенсibilизированным свободным от бактерий мышам приводило к увеличению инфильтрации лимфоцитов и эозинофилов в дыхательных путях и к увеличению Th2 цитокинов и специфических к овалбумину IgE. При этом повышенная аллергическая реакция коррелировала с пониженной секрецией IgA эпителием бронхов, снижением числа плазматических клеток и альвеолярных макрофагов, а также увеличением числа базофилов. Количество Treg-клеток и уровень регуляторных цитокинов оставались неизменными [49, 50]. Показано также, что введение беременным мышам линии BALB/c аэрозольного эндотоксина (липолисахарида/ LPS *Escherichia coli*) [51] или контакт с пробиотическими бактериями *Acinetobacter lwoffii* [52] и *Lactobacillus rhamnosus* [53] способствовали подавлению воспаления в дыхательных путях и защищали от развития аллергических заболеваний у потомства. Участие кишечных бактерий в модуляции иммунного ответа в сторону Th2-типа продемонстрировано в опытах на здоровых трехнедельных мышках, у которых введение антибиотиков привело к ликвидации всех грамотрицательных

бактерий в фекалиях и к развитию аллергической реакции в дыхательных путях, обусловленной *Aspergillus fumigatus* или овалумбином. И наконец, у мышей с пищевой аллергией, в отличие от здоровых мышей, высевали в высоких титрах *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* [54].

В настоящее время аллергические заболевания являются одним из самых распространенных недугов, поражающих человека. Аллергические заболевания традиционно ассоциируются с дисрегуляцией Th1/Th2 иммунного ответа в сторону Th2-типа. Исследование новорожденных показало, что в течение первых 2 лет жизни у неаллергических детей Th2-ответ постепенно уменьшается [55]. В связи с этим было высказано предположение, что иммунная система для уменьшения соотношения Th2/Th1 ответа нуждается в Th1-стимуляции из окружающей среды, то есть в воздействии патогенных микроорганизмов в раннем периоде жизни. Многие бактериальные инфекции способны обеспечить такой стимул. Как было показано еще в 2000 – 2002 гг., введение вакцинного штамма БЦЖ улучшало течение экспериментальной аллергической астмы у мышей, а введение убитой *Mycobacterium vaccae* снижало тяжесть атопического дерматита у детей. Воздействие таких патогенных микроорганизмов, как *Helicobacter pylori*, или паразитов также было связано с уменьшением случаев аллергических заболеваний [56].

Последние исследования в этой области показали, что развитие здоровой иммунной системы ребенка зависит от разнообразия состава микробиоты кишечника, а не от наличия или отсутствия специфических штаммов микроорганизмов. В исследовании I.N. Ismail et al. проанализированы образцы фекалий 98 детей с высоким риском развития аллергических заболеваний. Было обнаружено, что у детей с более разнообразной кишечной микробиотой в течение первой недели жизни риск развития экземы в 12-месячном возрасте существенно снижался. Наследственные факторы при этом не играли значимой роли [57]. Исследования, свидетельствующие о том, что ранняя кишечная колонизация лактобацилл и/или бифидобактерий связана со снижением риска развития аллергических заболеваний, легли в основу попыток модуляции микробной среды с использованием пробиотиков. Способность пробиотиков оказывать иммуномодулирующее действие, стимулировать синтез sIgA и IL-10, подавлять продукцию TNF α , ингибировать индуцированную антигеном активацию Т-клеток была продемонстрирована в экспериментальных моделях [58, 59]. Но, несмотря на эти положительные результаты в эксперименте, преимущество пробиотиков в лечении аллергических заболеваний у взрослых не подтвердилось.

Однако их применение в раннем детстве и/или в младенчестве может являться эффективным подходом для профилактики аллергических заболеваний [60].

Еще одним немаловажным обсуждаемым вопросом в развитии аллергии является роль вертикальной передачи бактерий от матери к ребенку. В своем исследовании K. Rudi et al., используя цепь Маркова, смоделировали потенциальную передачу IgE-сенситизации от матери к ребенку через бактериальную колонизацию, основанную на анализе индивидуальных образцов от 117 матерей и их детей [61]. Авторы определили наиболее высокую вероятность IgE-сенситизации ребенка в ситуации с низким количеством *E. coli* и высоким содержанием *B. fragilis* в микробиоте матерей. И наоборот, низкое количество *B. fragilis* и высокое *E. coli* в микробиоте матерей было отрицательно взаимосвязано с IgE-сенситизацией ребенка. Эти данные сопоставимы с исследованиями [62, 63], в которых показано, что как *E. coli*, так и *B. fragilis* могут модулировать иммунную систему. Кишечная палочка является сильным триггером врожденной иммунной системы, в то время как *B. fragilis* оказывает иммунодепрессивное действие. В этой связи модель K. Rudi et al. предполагает, что ранняя стимуляция иммунной системы *B. fragilis* и *E. coli* защищает от дальнейшего развития IgE-сенситизации, независимо от более поздней колонизации этих бактерий.

Эти интересные находки подтверждают гипотезу о том, что аллергия имеет частично «инфекционный» характер, передающийся от матери к ребенку через микробиоту кишечника. Микробное сообщество человеческого организма может играть как защитную роль в аллергических реакциях, так и патогенную, влияя, в том числе, на тяжесть аллергических заболеваний.

Заключение

Развитие аллергических заболеваний является результатом сложного взаимодействия генетических, эпигенетических, экологических факторов в раннем периоде жизни человека. Обнаружение микробной ДНК в фетоплацентарной системе плода и передача меченых бактериальных штаммов плоду в мышинных моделях показывают, что переход материнской микробиоты к потомству может начаться во время беременности, обеспечивая тем самым первоначальный микробиом плода. Вполне возможно, что этот первоначальный состав кишечной микробиоты может повлиять на колонизацию кишечника в первые годы жизни и последующую восприимчивость к аллергическим заболеваниям. Действительно, недавние исследования подчеркнули важность перинатального программирования микробиоты кишечника не

только в контексте аллергических заболеваний, но и при других воспалительных заболеваниях. Тем не менее, мы еще далеки от понимания того, что составляет здоровый кишечный микробиом и что способствует иммунной толерантности. Колонизация разнообразной микробиотой в первые недели жизни имеет решающее значение для развития здоровой иммунной системы [1]. Неспособность достичь определенного уровня разнообразия или отсутствие ключевых микробных компонентов в раннем возрасте приводят к дисрегуляции иммунитета, подобно тому, что наблюдается у неинфицированных мышей. Таким образом, понимание механизмов взаимодействия микробиоты с организмом хозяина позволит оценить их влияние на развитие аллергических заболеваний и будет иметь ключевое значение для разработки новых методов их профилактики и лечения.

Литература

1. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol.* 2017; 198(2): 557-563.
2. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5): 592-602.
3. Kyburz A, Müller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis.* 2016;34(3):230-43.
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 565 – 76.
5. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
6. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012; 102: 178 – 84.
7. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria Localization and Chorion Thinning among Preterm Premature Rupture of Membranes. *PLoS One.* 2014; 9(1): e83338.
8. Gosalbes MJ, Llop S, Vall s Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198 – 211.
9. Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1): 14-22.
10. Беляева, И.А. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы / И.А. Беляева [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 12 (3). — С. 296 – 303.
11. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol.* 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
12. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J.* 2017; 10(1): 2.
13. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32: 603 – 11.
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544 – 51.
15. Isokpehi RD, Simmons SS, Johnson MO, Payton M. Genomic Evidence for Bacterial Determinants Influencing Obesity Development. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(4). pii: E345.
16. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18: 857 – 862.
17. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based crosssectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12:179.
18. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 2011; 157: 1385 – 1392.
19. Sela DA, Mills DA. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol* 2010; 18: 298 – 307.
20. Gura T. Nature's first functional food. *Science*; 2014; 345 (6198), 747 – 749.
21. Lone JB, Koh WY, Parray HA, Paek WK, Lim J, Rathner IA, Jan AT. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog.* 2018;124:266-271.
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6.
23. Ilkka Hanski, Leena von Hertzen, Nanna Fyhrquist, Kaisa Koskinen, Kaisa Torppa, Tiina Laatikainen, Piia Karisola, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *PNAS*, 2012; 109(21): 8334-8339.
24. Stein M M, Hrusch C L, Gozdz J. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(5):411-421
25. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Mogbel R et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 199 – 206.
26. Kabat AM, Srinivasam N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014; 35: 507-17.
27. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-44.
28. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010; 1(4): 367-82.
29. Cahenzli J., Y. Koller, M. Wyss, M.B. Geuking, K.D. McCoy. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 559 – 570.
30. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 470 – 8.
31. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1465 – 78.

32. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453:620–5.
33. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50.
34. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly Y M et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–73.
35. Bolotin A, de Wouters T. Genome Sequence of "Candidatus Arthromitus" sp. Strain SFB-Mouse-NL, a Commensal Bacterium with a Key Role in Postnatal Maturation of Gut Immune Functions? *Genome Announc.* 2014 Jul-Aug; 2(4): e00705-14.
36. Ericsson A.C., Hagan C.E., Davis D.J. Segmented Filamentous Bacteria: Commensal Microbes with Potential Effects on Research Comp Med. 2014 Apr; 64(2): 90–98.
37. Ladinsky MS, Araujo LP, Zhang X, Veltri J, Galan-Diez M, Soualhi S et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science* 2019; 363(6431).
38. Shi Zh, Andrew T. Gewirtz, et al. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*, 2019
39. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(16): 7419-24.
40. Mathias A, Duc M, Favre L, Benyacoub J, Blum S, Corthésy B. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem* 2010; 285: 33906–13.
41. Pickard JM, Chervonsky AV. Intestinal fucose as a mediator of host-microbe symbiosis. *J Immunol* 2015; 194: 5588-93.
42. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(6): 1260-7.
43. Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 227-56.
44. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12;5-9; Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-33.
45. Blum S, Alvarez S, Haller D, Perez P, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999; 76(1-4): 199-205.
46. McKenzie ANJ, Spits H, Ebert G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-74.
47. Weng M., Walker W. A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis* 2013; 4: 203–214.
48. Hrnčir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunol* 2008; 9: 65-76.
49. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198-205.
50. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel Mj, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 133-144.
51. Reiprich M, Rudzok S, Schütze N, Simon JC, Lehmann I, Trump S et al. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy* 2013; 68: 481–9.
52. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009; 206: 2869–77.
53. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348–57.
54. Magali Noval Rivas, PhD,a, Oliver T. Burton, et all. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan; 131(1): 10.1016/j.jaci.2012.10.026.
55. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153-159.
56. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, Robinson K, Davey G. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (10): 1299-1308. doi: 10.1111/cea.12995.
57. Ismail Ih, Oppedisano F, Joseph Sj, Boyle Rj, Licciardi Pv, Robins-Browne Rm, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 674-681.
58. Peters VBM, van de Steeg E, van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef Microbes*. 2019; 4:1-12. doi: 10.3920/BM2018.0066.
59. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019; 10(1): S49-S66.
60. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019; 6(2). pii: E24. DOI: 10.3390/children6020024.
61. Rudi K, Storror O, Oien T, Johnsen R. Modelling bacterial transmission in human allergen-specific IgE sensitization. *Lett Appl Microbiol* 2012; 54: 447-454.
62. Lodinova-Zadnikova, R., Prokesova, L., Kocourkova, I., Hrdy, J. and Zizka, J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201–206.
63. Troy, E.B. and Kasper, D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci* 2010; 15: 25–34.

References

1. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol*. 2017; 198(2): 557-563.
2. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 592-602.
3. Kyburz A, Müller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis*. 2016;34(3):230-43.
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 565–76.

5. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
6. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012; 102: 178–84.
7. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria Localization and Chorion Thinning among Preterm Premature Rupture of Membranes. *PLoS One*. 2014; 9(1): e83338.
8. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198–211.
9. Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med*. 2014; 32(1): 14-22.
10. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Mitish M.D., Potekhina T.V. Intestinal Microbiota in Premature Children – the Modern State of the Problem (Literature Analysis). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):296-303. (In Russ.)
11. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
12. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 2.
13. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32: 603–11.
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544–51.
15. Isokpehi RD, Simmons SS, Johnson MO, Payton M. Genomic Evidence for Bacterial Determinants Influencing Obesity Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4). pii: E345.
16. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18: 857–862.
17. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based crosssectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12:179.
18. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 2011; 157: 1385–1392.
19. Sela DA, Mills DA. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol* 2010; 18: 298–307.
20. Gura T. Nature's first functional food. *Science*; 2014; 345 (6198), 747–749.
21. Lone JB, Koh WY, Parray HA, Paek WK, Lim J, Rathner IA, Jan AT. Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microb Pathog*. 2018;124:266-271.
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6.
23. Ilkka Hanski, Leena von Hertzen, Nanna Fyhrquist, Kaisa Koskinen, Kaisa Torppa, Tiina Laatikainen, Piia Karisola, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *PNAS*. 2012; 109(21): 8334-8339.
24. Stein M M, Hrusch C L, Gozdz J. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(5):411-421
25. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Moqbel R et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 199–206.
26. Kabat AM, Srinivasam N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014; 35: 507-17.
27. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-44.
28. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010; 1(4): 367-82.
29. Cahenzli J., Y. Koller, M. Wyss, M.B. Geuking, K.D. McCoy. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 559–570.
30. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 470–8.
31. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1465–78.
32. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453:620–5.
33. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50.
34. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly Y M et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–73.
35. Bolotin A, de Wouters T. Genome Sequence of "Candidatus Arthromitus" sp. Strain SFB-Mouse-NL, a Commensal Bacterium with a Key Role in Postnatal Maturation of Gut Immune Functions? *Genome Announc*. 2014 Jul-Aug; 2(4): e00705-14.
36. Ericsson A.C., Hagan C.E., Davis D.J. Segmented Filamentous Bacteria: Commensal Microbes with Potential Effects on Research Comp Med. 2014 Apr; 64(2): 90–98.
37. Ladinsky MS, Araujo LP, Zhang X, Veltri J, Galan-Diez M, Soualhi S et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science* 2019; 363(6431).
38. Shi Zh, Andrew T. Gewirtz, et al. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*, 2019
39. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(16): 7419-24.
40. Mathias A, Duc M, Favre L, Benyacoub J, Blum S, Corthésy B. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem* 2010; 285: 33906–13.
41. Pickard JM, Chervonsky AV. Intestinal fucose as a mediator of host-microbe symbiosis. *J Immunol* 2015; 194: 5588-93.
42. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating

dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(6): 1260-7.

43. Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 227-56.

44. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12;5-9; Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-33.

45. Blum S, Alvarez S, Haller D, Perez P, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999; 76(1-4): 199-205.

46. McKenzie ANJ, Spits H, Ebert G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-74.

47. Weng M., Walker W. A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis* 2013; 4: 203 – 214.

48. Hrnčir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunol* 2008; 9: 65-76.

49. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198-205.

50. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel Mj, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 133-144.

51. Reiprich M, Rudzok S, Schütze N, Simon JC, Lehmann I, Trump S et al. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy* 2013; 68: 481 – 9.

52. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009; 206: 2869 – 77.

53. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus*

ramnosus GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348 – 57.

54. Magali Noval Rivas, PhD, a, Oliver T. Burton, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan; 131(1): 10.1016/j.jaci.2012.10.026.

55. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153-159.

56. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, Robinson K, Davey G. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (10): 1299-1308. doi: 10.1111/cea.12995.

57. Ismail Ih, Oppedisano F, Joseph Sj, Boyle Rj, Licciardi Pv, Robins-Browne Rm, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 674-681.

58. Peters VBM, van de Steeg E, van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef Microbes*. 2019; 4:1-12. doi: 10.3920/BM2018.0066.

59. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019; 10(1): S49-S66.

60. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019; 6(2). pii: E24. DOI: 10.3390/children6020024.

61. Rudi K, Storror O, Oien T, Johnsen R. Modelling bacterial transmission in human allergen-specific IgE sensitization. *Lett Appl Microbiol* 2012; 54: 447-454.

62. Lodinova-Zadnikova, R., Prokesova, L., Kocourkova, I., Hrdy, J. and Zizka, J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201 – 206.

63. Troy, E.B. and Kasper, D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci* 2010; 15: 25 – 34.

Авторский коллектив:

Мазурина Светлана Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: svetulyok@list.ru

Гервазиева Валентина Борисовна — заведующая лабораторией аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: vbger@mail.ru

Сверановская Валерия Венаминовна — ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-20-26, e-mail: svervv@rambler.ru

ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРОТИВ УПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

А.П. Черданцев¹, М.П. Костинов^{2,3}, А.Д. Шмитко², А.А. Черданцева¹

¹ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

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

Vaccination of pregnant women against controlled respiratory tract infections

A.P. Cherdantsev¹, M.P. Kostinov^{2,3}, A.D. Shmitko², A.A. Cherdantseva¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

² Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

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

Резюме

В обзоре приводятся сведения о значимости у беременных иммунопрофилактики эпидемических управляемых инфекций. Показано, что наиболее тяжёлые осложнения беременности случаются при инфицировании женщин респираторными патогенами, особенно вирусом гриппа на поздних сроках гестации. Новорождённые дети также имеют высокий риск фетальных нарушений и показатель младенческой смертности в случаях перенесенного материнского гриппа. Высокой безопасностью и иммунологической эффективностью как для женщины, так и для плода обладают современные инактивированные вакцины, применяемые у беременных во многих странах мира, начиная с второго периода гестации. Активно обсуждаются вопросы целесообразности, безопасности и эффективности вакцинации беременных против пневмококка, гемофильной типа b и коклюшной инфекции, что отражает эволюцию понимания важности этого направления профилактической медицины в акушерской практике.

Ключевые слова: иммунитет беременных, грипп у беременных, коклюш у беременных, вакцинация беременных, безопасность вакцинации беременных.

Введение

С момента первых публикаций результатов классических исследований Р. Medavar состояние беременности рассматривается как уникальная модель функционирования иммунологической толерантности организма матери по отношению к частично чужеродным антигенам плода (аллотрансплантату), осуществляемая сложными иммунными и неиммунными процессами в изменённом гомеостазе женщины [1 – 3].

Компромисс между зрелыми реакциями иммунитета беременной и тканями плода является событием, достаточно сложным для полного понима-

Abstract

The review provides information on the importance of immunoprophylaxis of epidemic controlled infections in pregnant women. It is shown that the most severe complications of pregnancy occur when women are infected with respiratory pathogens, especially influenza virus in the late stages of gestation. Newborns also have a high risk of fatal disorders and an infant mortality rate in cases of maternal influenza. Modern inactivated vaccines used in pregnant women in many countries since the second period of gestation have high safety and immunological efficacy for both women and the fetus. The issues of expediency, safety and effectiveness of vaccination of pregnant women against pneumococcus, Hemophilus type-b and pertussis infection are actively discussed, which reflects the evolution of understanding of the importance of this area of preventive medicine in obstetric practice.

Key words: immunity of pregnant women, influenza in pregnant women, pertussis in pregnant women, vaccination of pregnant women, safety of vaccination of pregnant women.

ния, и часто представляется нерешённой проблемой современного акушерства. На ранних сроках гестации у женщин снижается интенсивность системных иммунных реакций, что по сравнению с небеременными расценивается как состояние физиологической иммуносупрессии. В последующем увеличивается взаимодействие иммунной системы с меняющимся эндокринным и неврологическим гомеостазом, развивающимся трофобластом и фетальными белками, что расценивается её функциональным напряжением на фоне роста метаболической и антигенной нагрузки [1, 4].

Во время беременности происходят транзиторные изменения во многих системах и органах,

направленные на включение функциональных резервов. Так, в результате повышения уровня эстрогенов развивается полнокровие слизистой верхних дыхательных путей, гиперсекреция слизи, что часто сопровождается заложенностью носа, иногда — носовыми кровотечениями. В III триместре беременности увеличивается поперечный размер и окружность грудной клетки, элевация диафрагмы до 4 см, что отражается на показателях внешнего дыхания: снижается остаточная емкость легких, приводящая к уменьшению дыхательного резерва выдоха на 20% и развитию относительной гипоксемии. Повышенная концентрация прогестерона в крови частично компенсирует эти изменения: на 30—50% увеличивается глубина вдоха без изменения частоты дыхания, повышается минутная вентиляция легких, что способствует усилению потребления кислорода на 20% [5].

Грипп и беременность: необходимость вакцинации

По своей социальной значимости грипп находится на первом месте среди инфекционных болезней человека. Анализ пандемий показал, что наиболее тяжелые формы заболевания встречались среди людей преклонного возраста, беременных и у младенцев. Статистика показывает, что на фоне инфекции увеличиваются показатели спонтанных выкидышей, преждевременных родов и перинатальной смертности, особенно среди женщин, имевших отягощенный преморбидный фон и осложненное течение беременности [6, 7]. Эпидемиологические исследования, проведенные в межпандемические периоды, указывают на то, что беременность является отягощающим фактором по течению гриппа. Также известно, что риск заболевания беременных этой инфекцией примерно в 2 раза превышает таковой для небеременных женщин [7]. Грипп может явиться источником неблагоприятных перинатальных исходов или осложнений в родах. Так, после начала пандемии в апреле 2009 г. первые случаи летальных исходов от гриппа A/H1N1/2009 в США регистрировались именно среди беременных [8]. Беременность в большей степени предрасполагает к развитию осложнений, причем риск их увеличивается пропорционально сроку гестации. Шанс заболеть тяжелым гриппом во втором и третьем триместре по сравнению с первым возрастает в 8,8—10 раз, а вероятность неосложненного гриппа в эти же сроки увеличена в 5—6,2 раза [9]. В работе A.M. Siston et al. сделан вывод, что большинство смертельных случаев наблюдаются в III триместре гестации как в наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане трудно предсказуемого исхода гриппа [10]. Респираторные гриппоподобные заболевания также учащаются на поздних сроках

гестации. У беременных, перенесших респираторную инфекцию негриппозной этиологии во II триместре, в 3,6 раза увеличивается частота случаев акушерских осложнений в виде субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Достаточно часто у них регистрируется синдром задержки развития плода (49,6%), холестаз (7,4%), гестоз (35,5%) [11]. Перинатальная смертность в 5,6 раза чаще выявляется среди младенцев, родившихся у женщин, болевших во время беременности гриппом. Также известно, что в эпидемический сезон гриппа каждый третий младенец имеет риск заражения на первых месяцах жизни [12—14].

Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить во II и III триместре, а в исключительных случаях, в группах повышенного риска — и в I триместре беременности. При угрозе возникновения очередной пандемии или ожидании появления в циркуляции новых типов вируса гриппа, ранее не входящих в состав вакцины, целесообразно вводить две дозы препарата с интервалом 21—28 дней [15]. Накоплен большой научный и практический опыт использования современных вакцин против гриппа у беременных, что отражено в национальных программах иммунопрофилактики ведущих стран мира, в том числе России. В целом, поствакцинальный период у беременных протекает гладко. Частота системных реакций может интуитивно увеличиваться в зависимости от эмоционального настроя пациента и формы подачи информации о переносимости вакцинации со стороны медперсонала. Открытость и объективность сведений по безопасности вакцинации дает позитивный настрой на процедуру и улучшает общее психосоматическое состояние беременных. По нашим наблюдениям, 10,8—16,6% женщин, привитых против гриппа разными вакцинами, отмечали эмоциональное улучшение и повышение работоспособности [16].

При использовании инаktivированных вакцин против гриппа (любого производителя) частота развития общих системных и местных нежелательных реакций ничем не отличается от таковой у небеременных женщин. Замечено, что 2/3 симптомов, регистрируемых в раннем и позднем поствакцинальном периодах во всех группах привитых женщин, приходится на II триместр гестации, что объясняется особенностью реактивности и психосоматической лабильностью организма, связанных с выраженными физиологическими изменениями, происходящими на более ранних сроках беременности. Все описанные явления носят транзитный характер и не нуждаются в медикаментозных коррекционных мероприятиях [16, 17].

Использование современных вакцин против гриппа у беременных вызывает синтез антител в

протективных значениях, не отличающихся от таковых у обычных женщин репродуктивного возраста [17]. Особая ситуация складывается с детьми, иммунитет которых в течение первого полугодия жизни в ответ на вакцинацию против гриппа не способен синтезировать специфические антитела в защитных титрах, что ограничивает широкое практическое использование иммунизации младенцев. Частично данная проблема решается созданием пассивной иммунологической реактивности через материнские IgG-антитела, переданные плоду трансплацентарно, которые приобретаются женщиной в ответ на вакцину, введенную во время беременности [18, 19]. Наблюдения показали, что скорость катаболизма материнских антител приводит к снижению их протективного уровня к 6 месяцам жизни ребёнка, после которого уже официально начинается вакцинопрофилактика гриппа всех детей грудного периода. В то же время следует иметь в виду, что трансплацентарная передача IgG-антител может нарушаться у беременных с недостаточностью фетоплацентарного кровотока, при внутриутробной инфекции плода, преждевременных родах, а также с другой акушерской патологией, что в последующем может сказаться на качестве противoinфекционной защиты новорожденных [19–21].

Многочисленными исследованиями доказана безопасность вакцинации для развития плода, течения беременности и последующей лактации. Также известно, что физическое и нервно-психическое развитие детей раннего возраста, рождённых привитыми матерями, не отличается от сверстников, рождённых непривитыми матерями [17, 22–28].

Пневмококковая инфекция и беременность

Результаты наблюдений за вторичными бактериальными пневмониями, усугубляющими течение гриппа, а также проведенный анализ данных по смертности в предшествующих пандемиях особо подчеркивают роль пневмококка в этиологии формирования этих осложнений. В связи с этим профилактика и лечение пневмококковой инфекции выступает важнейшей частью борьбы с тяжёлыми исходами гриппа в эпидемическом сезоне. Следует признать, что эффект от вакцинации против гриппа лимитирован временем, запасом вакцины и ограниченной иммуногенностью препарата против «мутированного» вируса гриппа. Иммунизация против пневмококковой инфекции имеет большую прогнозируемость по длительности сохранения специфического напряжённого иммунитета и предполагает потенциальную выгоду при возникновении пандемии гриппа [29, 30].

Частота развития пневмонии у беременных практически не отличается от показателей заболе-

ваемости в общей популяции. Стоит подчеркнуть, что риск развития внебольничной пневмонии не зависит от срока гестации. В США заболеваемость пневмонией у беременных составляет около 0,12–0,13%, являясь одной из причин смертности матери и плода, а также преждевременных родов. Если распространенность пневмоний во время беременности практически такая же, как и в общей популяции, то частота осложнений ее у беременных значительно выше. Так, риск развития бактериемии при пневмонии у беременных достигает 16%, эмпиемы — 8%. Необходимость в искусственной вентиляции легких возникает в 20% случаев. Затяжное и осложнённое течение пневмонии чаще регистрируется у лиц с отягощенным соматическим анамнезом (хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, муковисцидоз, сахарный диабет и др.). В целом, несмотря на то, что заболеваемость пневмонией во время беременности относительно невелика, течение патологии у женщин, подобно гриппу, приводит к более высоким показателям госпитализации, развитию острого респираторного дистресс-синдрома, сердечно-легочной недостаточности и смерти. Акушерские осложнения включают патологическое состояние плода, преждевременные роды и низкую массу тела при рождении [30, 31].

В настоящее время в мире существует два типа вакцин против пневмококка, имеющие достаточно большой опыт использования и катамнез наблюдения за привитыми детьми и взрослыми людьми: конъюгированные и полисахаридные. Несмотря на то, что конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV) во многих странах мира уже достаточно долго используется в национальных календарях прививок у детей, начиная с 2-месячного возраста, информация по безопасному и эффективному применению ее во время беременности отсутствует, поэтому пока данный препарат для профилактики пневмококковой инфекции не разрешен. Известно лишь, что в экспериментальных исследованиях, проведенных на моделях животных, не выявлено прямого и опосредованного вредного воздействия PCV на физиологическое течение беременности (не провоцирует токсикоз и невынашивание) [30, 32].

Безопасность пневмококковой полисахаридной вакцины (PPSV23) в течение первого триместра беременности не изучена, хотя никакие негативные последствия среди новорожденных, чьи матери были непреднамеренно вакцинированы, не зарегистрированы. Исследования оценки влияния PPSV23 на беременных в третьем триместре показали, что частота мертворождений (0,1%) среди 279 привитых женщин была аналогичной ожидаемой в сравнимой популяции (0,15%). Кроме того, в двойном слепом контролируемом наблюдении

групп беременных, получивших PPSV23 ($n = 187$) и плацебо ($n = 167$), не обнаружено никаких существенных различий в частоте спонтанных аборт (2/187 против 0/167), мертворождения (6/187 против 4/167) и врожденных дефектов развития плода (1/187 против 2/167). В других исследованиях не выявлено существенных различий в частоте недоношенности среди 150 женщин, привитых PPSV23 в третьем триместре беременности [27].

В ответ на вводимую полисахаридную вакцину против пневмококка у беременных наиболее часто регистрируются местные нежелательные реакции: локальная болезненность или боль (4–72%); отёчность мягких тканей (5–36%). При этом повышение температуры встречается достаточно редко (0,9%) [30, 33].

Несмотря на имеющийся исследовательский опыт в этом направлении, в настоящее время ни у одной из пневмококковых вакцин нет официальных рекомендаций по применению их во время беременности, поэтому их рассматривают как препараты резерва при использовании в исключительных случаях, при угрожающей эпидемиологической обстановке. Учитывая повышенную частоту и тяжесть течения пневмококковых пневмоний у беременных, логичнее проводить вакцинацию женщинам ещё на этапе планирования, до наступления беременности [17, 30, 34, 35].

Вакцинация против гемофильной типа b инфекции

Иммунизация женщин с помощью вакцин против гемофильной палочки типа b может снизить риск развития инфекции у матерей и младенцев, однако в этой области вакцинопрофилактики существуют противоречия. Известно, что гемофильная инфекция может явиться источником тяжелой пневмонии с летальностью среди детей в возрасте до 5 лет жизни, особенно в странах с невысоким социальным и экономическим уровнем жизни. В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США (213 беременных, в основном латиноамериканского происхождения с низким уровнем дохода, и 213 их новорожденных), использовали вакцину против гемофильной b палочки в сроки между 34-й и 36-й неделями гестации. По результатам наблюдения отсутствовали случаи регистрации каких-либо негативных исходов, включая: смертность, инфекции дыхательных путей или сепсис у женщин или их детей. Сообщалось о небольшом проценте преждевременных родов у привитых, однако различий между женщинами, прошедшими вакцинацию, и группой плацебо, не выявлялось.

Несмотря на хорошую переносимость вакцинации против гемофильной инфекции, отражённую в различных публикациях, Кохрейновская

экспертная группа по беременности и родам высказывается о необходимости проведения дальнейших клинических исследований с надлежащим дизайном наблюдения и соответствующими группами сравнения. В настоящее время изучение этого вопроса продолжается, в том числе и у других категорий взрослых пациентов. Данный вид иммунопрофилактики носит больше ознакомительный характер [36, 37].

Вакцинация беременных против коклюша

Некоторые страны (Аргентина, Израиль, Новая Зеландия, Великобритания, США, ряд европейских государств) внедрили вакцинацию женщин во время беременности адсорбированной бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной ослабленной вакциной (АБКДС-М) с целью предотвращения смертности среди будущих детей первых месяцев жизни, которые еще слишком малы для плановой иммунопрофилактики. Полученные данные убедительно доказывают, что иммунизация будущих матерей вакцинами, содержащими бесклеточный компонент (бК), в третьем триместре беременности безопасна, высокоэффективна и высокозначима в снижении заболеваемости и смертности младенцев [38].

Опыт вакцинации беременных женщин в Великобритании показал снижение смертности среди детей, перенесших коклюш [39]. Такой результат в первую очередь связан с пассивной иммунной защитой, непосредственно обеспечиваемой материнскими антителами, и частично со снижением риска заражения коклюшем женщин во время беременности. В наблюдениях показано, что эффективность материнской вакцинации против коклюша, проведенной за 7 дней или больше перед родами, составляет 91% [40].

Следует отметить, что коклюшные антитела обнаруживаются в пробах грудного молока иммунизированных матерей. Уровень IgG-антител в сыворотке крови превосходит его концентрацию в молоке, в то время как титры IgA-антител к коклюшным, а также *Haemophilus influenzae* типа b, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* антигенам в грудном молоке имеют более высокие значения, в сравнении с содержанием их в материнской или младенческой сыворотке крови. Экспериментально на мышах было показано, что молозиво частично защищает от инфицирования коклюшем (обладает слабой протекцией). Однако аналогичного эффекта в человеческой популяции не обнаружено [41].

В настоящее время в США, Великобритании, Австралии и некоторых других странах рекомендуется вакцинировать беременных против коклюша во втором или третьем триместре. Результаты системного обзора показали, что такая процеду-

ра не имеет повышенного риска развития неблагоприятных явлений у матери, плода или новорожденного и имеет высокую эффективность. Так, в 2010–2015 гг. ученые из Kaiser Permanente Vaccine Study Center (США) в ретроспективном когортном исследовании оценили результативность вакцины Tdap (коклюш – дифтерия – столбняк) у беременных и у их 149 000 детей, что обеспечило защиту от коклюша до 91,4% младенцев первых 2 месяцев жизни и до 69,0% – в течение всего первого года [42]. Анализ нескольких сообщений о нежелательных поствакцинальных явлениях показал в основном лишь местные реакции: лихорадка, общее недомогание и миалгии отмечались только в 3% случаев [43].

В 2012 г. специалисты Центра по контролю и предотвращению заболеваний США (CDC) рекомендовали вакцинировать препаратом Tdap каждую беременную женщину, предпочтительно на сроке от 27 до 36 недель гестации. По оценкам специалистов, эффективность вакцинации матери в предупреждении заболевания у новорожденных составляет 89% [44]. Выработаны единые положения, где даётся объяснение о целесообразности проведения данной процедуры:

- Все беременные женщины должны получать дозу Tdap (АбКДС-М) для защиты новорожденного от коклюша. Грудные дети в наибольшей степени подвержены риску тяжелых и опасных для жизни осложнений коклюша [45, 46].
- Акушерской службе надлежит направлять всех беременных пациенток на иммунизацию бесклеточной коклюшной вакциной в гестационном окне 27 – 36 недель.
- Женщины должны быть осведомлены о том, что вакцинация Tdap во время беременности безопасна и должна формировать уверенность в том, что каждый новорожденный получит максимально возможную защиту от коклюша уже при рождении.
- Члены семьи и воспитатели их детей должны быть провакцинированы препаратом Tdap, если они ранее его не получали. В идеале все члены семьи должны быть привиты по крайней мере за 2 недели до первого контакта с новорожденным.
- Если вакцинацию во время беременности женщине не делали, ее следует осуществить сразу после родов, при условии, что ревакцинации в подростковом, взрослом возрасте или во время предыдущей беременности не проводилось.
- В случае эпидемической вспышки коклюша необходимость прививки от инфекции оправдана вне регламентированного периода, поэтому разрешается вводить вакци-

ну за пределами гестационного окна 27 – 36 недель.

- Если женщина привита в начале беременности, в последующие сроки гестации вакцинацию ей уже не проводят.

Несмотря на столь оптимистичные рекомендации зарубежных коллег, официальная вакцинация против коклюша беременных в нашей стране в настоящее время не регламентирована. В то же время допускается применение вакцины «Адасель», содержащей в одной дозе (0,5 мл) адсорбированного столбнячного анатоксина 5 Lf (более 20 МЕ) и адсорбированного дифтерийного анатоксина 2 Lf (более 2 МЕ), а также бесклеточной коклюшного компонента, содержащего адсорбированный коклюшный анатоксин (2,5 мкг), адсорбированный филаментозный гемагглютинин (5 мкг), адсорбированные агглютиногены фимбрий типа 2 и 3 (5 мкг) и адсорбированный пертактин (3 мкг). Вакцина зарегистрирована в Российской Федерации и уже используется в бустерной иммунизации против коклюша детей старшего возраста и взрослых.

Наряду с этим, ведутся исследовательские работы по конструированию и клиническим испытаниям отечественной бесклеточной коклюшной вакцины, но сроки их окончания пока нигде не озвучены.

В России накоплен большой опыт по вакцинации против коклюша детей, подростков и взрослых с использованием вакцин отечественного и зарубежного производства [47, 48]. Если рассматривать стратегию профилактики коклюша у женщин фертильного возраста, на практике чаще прививать их нужно в период планирования беременности, в том числе и от других управляемых инфекций.

Литература

1. Доброхотова, Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 7. — С. 5–10.
2. Steinborn, A. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs / A Steinborn [et al.] // Clin Exp Immunol. 2012; 167(1): 84-98.
3. Warning, JC. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system / JC Warning, SA McCracken, JM Morris // Reproduction 2011; 141(6): 715-724.
4. Севостьянова, О.Ю. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности / О.Ю. Севостьянова, С.Н. Теплова, В.Е. Радзинский // Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология. — 2005. — № 4(32). — С. 39–42.
5. Ребров, Б.А. Пневмонии у беременных / Б.А. Ребров, О.А. Реброва, Е.Б. Комаров // Новости медицины и фармации. — 2011. — №18(387). Режим доступа: [http://www.mif-ua.com/archive/article/22734]
6. Тарбаева, Д.А. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфек-

- ций во втором триместре гестации / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — №2. — С. 67–71.
7. Тарбаева, Д.А. Клиническое течение и исходы гриппа А (H1N1) 2009 у беременных / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2011. — №4. — С. 71–76.
8. Кузьмин, В.Н. Проблема вируса гриппа H1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности / В.Н. Кузьмин // *Лечащий врач*. — 2010. — №1. — С. 66–68.
9. Белокриницкая, Т.Е. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // *Лечащий врач*. — 2013. — №3. — С. 31–36.
10. Siston, AM. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States / AM Siston [et al.] // *JAMA*. 2010; 303(15): 1517-1525.
11. Ortiz, JR. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions / JR Ortiz, JA Englund, KM Neuzil // *Vaccine*. 2011; 29(27): 4439-4452.
12. ANZIC Influenza Investigators and Australian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // *BMJ*. 2010; 340: 1279.
13. Pebody, RG. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for deaths, April 2009 to March 2010 / Pebody, RG [et al.] // *Euro Surveill*. 2010; 15(20): 19571.
14. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report // *European Centre for Disease Prevention and Control*. Stockholm. ECDC. 2012: 68.
15. Зверев, В.В. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации / В.В. Зверев [и др.]. — М., 2015 — 42 с.
16. Костинов, М.П. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных / М.П. Костинов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2011. — 10(6). — С. 44-48.
17. Костинов, М.П. Клиническая и иммунологическая безопасность инактивированной иммуноадьювантной субъединичной вакцины против гриппа для беременных / М.П. Костинов, А.П. Черданцев // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — №2. — С. 64–69.
18. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей / А.П. Черданцев [и др.]. — М.: «Группа МДВ», 2018. — 112 с.
19. Шмитко, А.Д. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать-плацента-плод / А.Д. Шмитко [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — №6(14). — С. 27–31.
20. Бочарова, И.И. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей / И.И. Бочарова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — №2(14). — С. 14–18.
21. Костинов, М.П. Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей / М.П. Костинов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — №3. — С. 30–34.
22. American College of Obstetrics and Gynecology. AGOC committee opinion. Immunization during pregnancy / *Obstet Gynecol*. 2003; 101(1): 207-212.
23. Черданцев, А.П. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / А.П. Черданцев [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2011. — №4. — С. 120–122.
24. Черданцев, А.П. Развитие в постнатальном периоде детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных / А.П. Черданцев [и др.] // *Ульяновский медицинский журнал*. — 2012. — №3. — С. 80–84.
25. Черданцев, А.П. Анализ ante- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа / А.П. Черданцев [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — №58(2). — С. 30–34.
26. Костинов, М.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных / М.П. Костинов, А.П. Черданцев // *Педиатрия*. — 2016. — №95(1). — С. 67–71.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women (2016). Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#ppsv23>
28. Kostinov, MP. Immunogenicity and safety of subunit influenza vaccines in pregnant women / MP Kostinov [et al.] // *ERJ Open Research*. 2018; 4: 000602017. DOI: 10.1183/23120541.00060-2017
29. Костинов, М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе / М.П. Костинов [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — №8(6). — С. 131–134.
30. Marinos, C. Makris. Safety of Hepatitis B, Pneumococcal Polysaccharide and Meningococcal Polysaccharide Vaccines in Pregnancy / C. Makris Marinos [et al.] // *Drug Saf*. 2012; 35: 1. <https://doi.org/10.2165/11595670-000000000-00000>
31. Laibl, VR. Influenza and pneumonia in pregnancy / VR Laibl, JS Sheffield // *Clin Perinatol*. 2005; 32(3): 727-738.
32. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ / 2012; 87 (14): 129–144. Режим доступа: https://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf
33. Munoz, FM. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation / FM Munoz [et al.] // *Vaccine*. 2001; 20(5–6): 826-837.
34. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций : учебно-методическое пособие / Н.И. Брико. — М., 2013. — 278 с.
35. Чучалин, А.Г. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению / А.Г. Чучалин [и др.] // *Клинические рекомендации. Пульмонология. Приложение*. — 2015. — №2(25). — С. 1–19.
36. Rehana, A Salam. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes / Salam Rehana // *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009982.pub2/full>
37. Протасов, А.Д. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — №4. — С. 80–84.
38. Jennifer, L. Liang. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / *April 27*. 2018; 67(2):1–44
39. Amirthalingam, G. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study / G Amirthalingam [et al.] // *Lancet*. 2014; 384(9953):1521–8.
40. Dabrera, G. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013 / G Dabrera [et al.] // *Clin Infect Dis*. 2015; Feb 1;60(3):333-7. doi: 10.1093/cid/ciu821.

41. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis (Immunological basis for immunization series; module 4/ update 2017): https://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_ISBN9789241513173/en/

42. Baxter, R. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis / R. Baxter [et al.] // *Pediatrics*, 2017; doi:10.1542/peds.2016-4091

43. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ — август 2015 года // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2015. — № 90(35). — С. 433—460. <http://www.who.int/wer>

44. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. 2017; doi: 10.1097/AOG.0000000000001888

45. Информационный бюллетень о вакцинах. Режим доступа: https://www.immunize.org/vis/russian_tdap.pdf

46. Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. Committee on Obstetric Practice Immunization and Emerging Infections Expert Work Group / Number 7. 18, September 2017: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2017/09/update-on-immunization-and-pregnancy-tetanus-diphtheria-and-pertussis-vaccination.pdf>

47. Зверев, В.В. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / В.В. Зверев, Р.М. Хаитов. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. — 640 с.

48. Пруцкова, Е.В. Вакцины и вакцинация против коклюша детей и взрослых / Е.В. Пруцкова, А.П. Черданцев, Н.П. Андреева // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2018. — № 14(2). — С. 71—77.

References

1. Dobrohodova U.E., Gankovskaya L.V., Bahareva I.V., Svitch O.A. Rol immunnih mehanizmov v patogeneze nevinashivaniya beremennosti. *J.Akusherstvo I ginekologiya* 2016;7:5-10.

2. Steinborn A., Schmitt E., Kislewicz A. et al. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs. *Clin Exp Immunol*. 2012; 167(1): 84-98.

3. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011; 141(6): 715-724.

4. Sevostianova O.U., Teplova S.N., Radzinskii V.E. Immunitet gomeostaz v dinamike neoslognennoi beremennosti. *Vestnik RUDN. Medicina. Akusherstvo I ginekologiya* 2005; 4(32): 39-42.

5. Rebrov B.A., Rebrova O.A., Komarov E.B. Simpozium "Pnevmonii u beremennyh" *Novosti medicine I farmacii* 2011;18(387). <http://www.mif-ua.com/archive/article/22734>

6. Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Zagorodnaya E.D. Akusherские I perinatalnie ishodi beremennosti, oslojnennoi ostroi respiratornoi infekciei vo vtorom trimester gestacii *J.Akusherstvo I ginekologiya*. 2012; 2: 67-71.

7. Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Iozefson S.A., Zagorodnaya Je.D. Klinicheskoe techenie i ishody grippa A (H1N1) 2009 u beremennyh. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii*. 2011; 4: 71-76.

8. Kuz'min V.N. Problema virusa grippa H1N1 i osobennosti zabolevaniya u zhenshhin vo vremja beremennosti. *Lechashhij vrach*. 2010;1:66-68.

9. Belokrinickaja T.E., Tarbaeva D.A., Trubicyna A.Ju. i dr. Osobennosti techenija svinogo grippa u pogibshih beremennyh i v sluchajah, edva ne zavershivshisja letal'nyim ishodom. *Lechashhij vrach*. 2013; 3: 31-36.

10. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15): 1517-1525.

11. Ortiz J.R., Englund J.A., Neuzil K.M. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine*. 2011; 29(27): 4439-4452.

12. ANZIC Influenza Investigators and Australian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340:1279.

13. Pebody R.G., McLean E., Zhao H. et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for deaths, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(20):19571.

14. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report/ European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. ECDC. 2012:68.

16. Kostinov M.P., Cherdancev A.P., Savits'ko A.A. i dr. Istinnye i lozhnye reakcii na vvedenie vakciny protiv grippa u beremennyh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 10(6): 44-48.

17. Kostinov MP, Cherdancev AP. Klinicheskaja i immunologicheskaja bezopasnost' inaktivirovannoj immunoaktivirujushej subjediničnoj vakciny protiv grippa dlja beremennyh. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;2:64-69.

18. Cherdancev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Vakcinoprofilaktika grippa u beremennyh. *Rukovodstvo dlja vrachej*. M.: Gruppa MDV; 2018.112с.

19. Shmit'ko A.D., Novikova S.V., Bocharova I.I., Jakubina A.A., Kostinov M.P. Mehanizmy i faktory, vlijajushhie na transplacentarnuju peredachu antitel klassa IgG v sisteme mat'-placenta-plod. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;6(14):27-31.

20. Bocharova I.I., Kostinov M.P., Novikova S.V., Shmit'ko A.D., i dr. Transplacentarnye antitela k virusu kori u novorozhdennyh pri razlichnom techenii beremennosti u ih materej. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;2(14): 14-18.

21. Kostinov M.P., Shmit'ko A.D., Bocharova I.I., Cherdancev A.P., i dr. Uroven' IgG-antitel k virusu kori v pupovinoj krovi novorozhdennyh s uchetoм vozrasta materej. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2014;3:30-34.

22. American College of Obstetrics and Gynecology. AGOC committee opinion. Immunization during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(1): 207-212.

23. Cherdancev A.P., Kusel'man A.I., Sinicina M.N., Shaljugina M.E. i dr. Izuchenie klinicheskoi bezopasnosti vakcinacii protiv grippa u beremennyh. *Medicinskij al'manah*. 2011;4:120-122.

24. Cherdancev A.P., Kusel'man A.I., Kostinov M.P., i dr. Razvitie v postnatal'nom periode detej, rozhdenykh ot vakcinirovannyh protiv grippa beremennyh. *Ul'janovskij medikobiologicheskij zhurnal*. 2012;3:80-84.

25. Cherdancev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. i dr. Analiz ante- i postnatal'nogo razvitija detej na fone vakcinacii beremennyh protiv grippa. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(2): 30-34.

26. Kostinov M.P., Cherdancev A.P. Sostojanie zdorov'ja grudnyh detej, rozhdenykh ot vakcinirovannyh protiv grippa beremennyh. *Pediatrics*. 2016; 95(1): 67-71.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women (2016). Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#ppsv23>

28. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. et al. Immunogenicity and safety of subunit influenza vaccines in pregnant women. *ERJ Open Research*. 2018; 4: 00060-2017. DOI: 10.1183/23120541.00060-2017

29. Kostinov M.P., Pahomov D.V., Magarshak O.O., Suhinin M.V. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii kak odnoj iz prichin oslozhnenij i letalnosti pri grippe. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009; 8(6):131–134.
30. Marinos C. Makris, Konstantinos A. Polyzos, Michael N. Mavros et al. Safety of Hepatitis B, Pneumococcal Polysaccharide and Meningococcal Polysaccharide Vaccines in Pregnancy. Drug Saf. 2012; 35: 1. <https://doi.org/10.2165/11595670-000000000-00000>
31. Laibl V.R., Sheffield J.S. Influenza and pneumonia in pregnancy. Clin Perinatol. 2005; 32(3): 727-738.
32. Pnevmonokokkovye vakciny: dokument po pozicii VOZ. 2012; 87 (14): 129–144. http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf
33. Munoz F.M., Englund J.A., Cheesman C.C. et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. Vaccine. 2001; 20(5–6): 826-837.
34. Briko N.I., red. Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infekcij. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: 2013. 278.
35. Chuchalin A.G., Bilichenko T.I., Osipova G.L., i dr. Vakcinoprofilaktika boleznej organov dyhanija v ramkah pervichnoj mediko-sanitarnej pomoshhi naseleniju. Klinicheskie rekomendacii. Pulmonologija. Prilozhenie. 2015; 2(25): 1-19.
36. Rehana A Salam, Jai K Das, Chesarahmia Dojo Soeandy, Zohra S Lassi, Zulfiqar A Bhutta. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009982.pub2/full>
37. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Jeftekt kompleksnoj vakcinacii protiv pnevmokokkovoj, gemofil'noj tipa b infekcij i grippa u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2011; 4: 80–84.
38. Jennifer L. Liang, Tejpratap Tiwari, Pedro Moro, et.al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / April 27. 2018; 67(2):1–44
39. Amirthalingam G., Andrews N., Campbell H., Ribeiro S. et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014; 384(9953):1521–8.
40. Dabrera G., Amirthalingam G., Andrews N., Campbell H., et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. Clin Infect Dis. 2015; Feb 1;60(3):333-7. doi: 10.1093/cid/ciu821.
41. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis (Immunological basis for immunization series; module 4/ update 2017) /http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_ISBN9789241513173/en/
42. Roger Baxter et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics, 2017; doi:10.1542/peds.2016-4091
43. Vakciny protiv kokljusha: dokument po pozicii VOZ – avgust 2015 goda. Ezhenedel'nyj jepidemiologicheskij bjulleten'. 2015; 90(35): 433–460. <http://www.who.int/wer>
44. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. Obstetrics & Gynecology. 2017; doi: 10.1097/AOG.0000000000001888
45. Informacionnyj bjulleten' o vakcinah http://www.immunize.org/VIS/russian_tdap.pdf
46. Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. Committee on Obstetric Practice Immunization and Emerging Infections Expert Work Group/Number 7.18, September 2017 https://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Obstetric_Practice
47. Zverev V. V., Haitov R. M. red. Vakciny i vakcinacija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izd. M.: GJeOTAR-Media, 2014:640.
48. Pruckova E.V., Cherdancev A.P, Andreeva N.P. Vakciny i vakcinacija protiv kokljusha detej i vzroslyh. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2018;14(2):71-77.

Авторский коллектив:

Черданцев Александр Петрович — профессор кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(8422)44-09-34, e-mail: a_cherdantsev@rambler.ru

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: monolit.96@mail.ru

Шмидько Анна Дмитриевна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.

Черданцева Арина Александровна — студентка 3 курса медицинского колледжа Ульяновского государственного университета

ВЕЗИКУЛЁЗНЫЙ РИККЕТСИОЗ: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.Н. Домашенко, Д.С. Паниева, В.А. Гридасов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Rickettsialpox: practical aspects of diagnosis and treatment

O.N. Domashenko, D.S. Panieva, V.A. Gridasov

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Резюме

Цель: изучить клиническое течение везикулезного риккетсиоза (ВР) на современном этапе в г. Донецке.

Материалы и методы. Обследованы 43 пациента (мужчин — 26, женщин — 17) в возрасте 17–42 лет ($M \pm 29$) лет. Верификация диагноза основывалась на результатах ИФА (IgM) с Ric. Akari в титре 1:160 у 9, 1:320 — у 15 больных.

Результаты. Наблюдаемые случаи ВР имели спорадический характер. Все заболевшие были жителями г. Донецка. На наличие грызунов в местах проживания или работы указывали 39,5% больных. Обращала на себя внимание четкая сезонность ВР: 59% пациентов госпитализированы в июне, 7% — в августе. Равномерно распределилось поступление больных в стационар в июле, сентябре и октябре (14%, 14%, 12% соответственно). Острое начало заболевания отмечено у 53,5% больных. У 16,3% при первичном осмотре выявлялась крупная папула под корочкой, которая определена как первичный элемент. Лихорадка наблюдалась у 93,0% заболевших с первых суток заболевания, сопровождаясь ознобом. Длительность лихорадки — $11,4 \pm 1,2$ дня. Сыпь появлялась в первые 4 дня болезни, преобладали папуло-везикулезные элементы (60,5%). В крови наблюдались лейкопения $3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ г/л с палочкоядерным сдвигом влево $14,8 \pm 1,3\%$ и лимфоцитозом $49,3 \pm 1,6\%$, СОЭ — $21 \pm 0,9$ мм/ч. Средне-тяжелое течение отмечено у 55,8%, тяжелое — у 39,5%, легкое — у 4,7% пациентов. Этиотропная терапия осуществлялась доксициклином.

Заключение. ВР является эндемичным заболеванием для г. Донецка. Данные об истинном распространении заболевания отсутствуют. Отсутствие первичного аффекта и регионарного лимфаденита у большинства больных является причиной необоснованного исключения заболевания. Актуальными представляются вопросы лабораторной диагностики ВР.

Ключевые слова: везикулезный риккетсиоз, клиника, диагностика.

Abstract

The objective: to study the clinical course of rickettsialpox at the current stage in the Donetsk city.

Materials and methods. 43 patients (men — 26, women — 17) aged 17–42 years ($M \pm 29$) years were examined. Verification of the diagnosis was based on the results of ELISA (IgM) with R.Akari in titer 1: 160 in 9, 1: 320 in 15 patients.

Results. The observed cases of rickettsialpox were sporadic. All patients were residents of Donetsk city. The presence of rodents in places of living or work was indicated by 39,5% of patients. The clear seasonality of rickettsialpox drew attention: 59% of patients were hospitalized in June, 7% in August. Uniform distribution of hospitalization in July, September and October was observed (14%, 14%, 12%, respectively). Acute onset of the disease was noted in 53,5% of patients. 16,3% revealed a large papule under the crust during initial examination, which is defined as the primary element. Fever accompanied by chills was observed in 93.0% of patients from the first day of the disease. The duration of the fever was ($11,4 \pm 1,2$) days. The rash appeared in the first four days of the disease, papulo-vesicular elements predominated (60.5%). Leukopenia ($3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ G/L) was observed in the blood with a shift to the left ($14,8 \pm 1,3$)% and lymphocytosis ($49,3 \pm 1,6$)%, ESR — ($21 \pm 0,9$) mm/h. Medium-severe course was observed in 55.8%, severe — 39,5%, mild — in 4,7% of patients. Doxycycline was prescribed as etiotropic therapy.

Conclusion. Rickettsialpox is an endemic disease for the Donetsk city. Data on the true spread of the disease are not available. Undetectable primary affect and regional lymphadenitis in most patients is the reason for the unjustified exclusion of the disease. Laboratory diagnosis questions seem relevant for studying the problem of rickettsialpox.

Key words: rickettsialpox, clinical manifestation, diagnosis

Введение

Везикулёзный риккетсиоз (ВР) — описанное в середине XX в. заболевание из группы клещевых пятнистых лихорадок, передаваемое человеку гаммазовыми клещами. С 1946 по 1952 г. американскими

исследователями в г. Нью-Йорке и на Атлантическом побережье Северной Америки (от Филадельфии до Бостона) описано свыше 1000 случаев риккетсиозной оспы, изучены этиология и эпидемиология заболевания [1–3].

Впервые за пределами США в 1948 г. в г. Донецке профессор И.Р. Дробинский представил клинико-эпидемиологическое описание 802 случаев гамазового (везикулезного) риккетсиоза [4]. В последующие 20 лет в Донецком регионе был зафиксирован 2641 случай заболевания [5]. ВР регистрировался в США, Украине, России, Молдавии, Хорватии, Боснии и Герцоговине, Франции, Италии, Корее, Южной Африке, Коста-Рике, Мексике, Турции [6–9]. Так, в г. Нью-Йорке выявляют в среднем 5 случаев клинически манифестного ВР в год [9–10]. В России отмечают завозные случаи данного заболевания [11]. Резервуаром возбудителя *Rickettsia akari* являются дикие крысы (рода *Rattus*) и мыши (рода *Mus*). Переносчики — гамазовые клещи *Allodermanyssus sanguineus* и *Ornithonyssus bacoti*, которые питаются на грызунах. Трансмиссия возбудителя происходит во время укуса клеща, который не сопровождается болевыми ощущениями и часто остается незамеченным. Риккетсии попадают в организм человека с секретом слюнных желез [6, 12]. Геном *R. akari* обладает крайне низкой изменчивостью. Изученные изоляты из США, Украины и Хорватии идентичны по белковому профилю. Изоляты *R. akari* 1940-х гг. сопоставимы со штаммами, выделенным в 2001–2003 гг. В отличие от других риккетсий, поражающих клетки эндотелия, *R. akari* проникают преимущественно в CD68 — макрофаги. Неполный фагоцитоз обеспечивает риккетсиям возможность внутриклеточного размножения без первичного повреждения структуры клетки хозяина [13–15].

В последние 10 лет в г. Донецке, преимущественно в весенне-летний период, в клинику инфекционных болезней спорадически госпитализировались пациенты с лихорадочным заболеванием, одним из ведущих симптомов которого была макуло-везикулярная или папуло-везикулярная сыпь, которым устанавливали первичные диагнозы: «Инфекционная эритема», «Энтеровирусная инфекция», «Герпетическая инфекция», «Иерсиниоз», «Ветряная оспа». В 2015–2016 гг. количество больных значительно увеличилось, что требовало этиологической верификации данного заболевания.

Цель исследования — изучить клиническое течение ВР на современном этапе в г. Донецке.

Материалы и методы

Обследованы 43 иммунокомпетентных пациента (мужчин — 26, женщин — 17) в возрасте 17–42 лет ($M \pm 29$) лет, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней в 2015–2016 гг. Методом РНИФ исключен сыпной тиф (IgM+IgG *Rickettsia prowasekii*). Методом ПЦР не выявлены *Enterovirus*, *Parvovirus B19*, *VZV*, *ССНФV*, *HHV-6*, *EBV*, *C.burnettii*, *Hantavirus*, вирус Западного Нила. Методом ИФА не

определены маркеры ряда инфекционных заболеваний: IgM *Varicella Zoster*, IgM *Measles*, IgM+IgG *Measles*, IgG HSV I типа, IgM+IgG *Y. enterocolitica*, *pseudotuberculosis*, IgM+IgG *Brucella spp.*, IgM+IgG *Hantavirus*, IgA *Leptospira*, IgM вирус Западного Нила, IgM+IgG HIV. Окончательная верификация диагноза основывалась на результатах ИФА с *Ric. Akari* (IgM) в титре 1:160 у 9, 1:320 — у 15 пациентов.

Результаты и обсуждение

Наблюдаемые случаи ВР имели спорадический характер. Все заболевшие — жители г. Донецка. Среди обследованных 33,7% были рабочими и шахтерами, 32,6% — лица из организованных коллективов, 27,9% — неработающие. Среди заболевших был врач. Большинство больных госпитализированы из 3 окраинных районов, единичные случаи регистрировались в 2 центральных районах, отсутствовали пациенты, проживающие в 3 крупных районах города. 39,5% пациентов проживали в общежитии, 25,6% — в благоустроенных квартирах (преобладали 1 и 2 этажи зданий), 20,9% — в индивидуальных домостроениях с коммунальными удобствами. На наличие грызунов в местах проживания или работы указывали 39,5% больных. Для ВР была характерна четкая сезонность: 59% пациентов госпитализированы в стационар в июне, 7% — в августе. Практически равномерно распределилось поступление больных в отделение в июле, сентябре и октябре (14%, 14%, 12% соответственно). Все пациенты поступили в стационар в разгаре заболевания (лихорадочно-сыпной период по И.Р. Дробинскому). Острое начало заболевания отмечено у 53,5% больных, у остальных оно было подострым. Выделяют продромальный период заболевания, характеризующийся наличием первичного аффекта (папула), а затем и регионарным лимфаденитом при отсутствии общетоксических симптомов [4]. Нам не удалось при опросе выявить эти симптомы у пациентов, лишь у 16,3% больных при первичном осмотре выявлялась крупная папула под корочкой, которая определена как первичный элемент. Лихорадка была ведущим симптомом заболевания и наблюдалась у 93,0% заболевших с первых суток заболевания, сопровождалась ознобом, достигая в течение суток 39,1–40,0 °C у 25,6%, 38,1–39,0 °C у 60,5% больных, у 14% температура была субфебрильной. 3 пациента не ощущали повышение температуры. Длительность лихорадки составила ($11,4 \pm 1,2$) дня. Больных беспокоили выраженная слабость (93%), боль в горле (60,5%), головная боль с локализацией в лобно-височной области (27,9%), жидкий водянистый стул (67,4%) с дискомфортом в животе (32,6%). У 13,9% пациентов наблюдалась тошнота, у 20,9% — повторная рвота. Сыпь при ВР является патогномоничным симптомом. У всех обследованных больных она появлялась в первые четыре дня болезни: в первый день лихорадки у 11 (25,6%) боль-

ных, на второй день — у 9 (20,9%), на третий — у 20 (46,5%), на четвертый — у 3 (7,0%). Преобладали папуло-везикулезные элементы сыпи (60,5%). Вместе с тем, у 46,5% больных отмечены пятнисто-везикулезные элементы. Сыпь появлялась одновременно на различных участках тела, включая волосистую часть головы. У 34,9% пациентов наблюдалось подсыпание элементов на фоне лихорадки. Распространенность сыпи и ее размеры отличались (рис. 1, 2, 3). Наиболее интенсивной сыпь была на лице, туловище, шее (93%, 79%, 67% соответственно). У 27,9% экзантема локализовалась на конечностях. Длительность высыпаний составила $6,9 \pm 0,7$ дня. Обратная эволюция экзантемы у 14% больных сопровождалась пигментацией и образованием корочек. При первичном осмотре у 93% больных наблюдались гиперемия и одутловатость лица, резкий склерит и конъюнктивит («кроличьи глаза»). У 74,4% пациентов выявлена гиперемия и отечность слизистой зева, у 39,5% — афты на слизистой ротоглотки и умеренное увеличение шейных, подчелюстных, подмышечных лимфоузлов (1,0 — 1,5 см). У большинства больных в легких выслушивалось жесткое дыхание. У 4 пациентов (9,3%) на ЭКГ выявлены признаки миокардита: снижение амплитуды зубцов, изменения сегмента S—T, смещение интервала S—T вверх от изолинии, нарушение реполяризации, экстрасистолы. У 9 больных (20,9%) определялась гепатоспленомегалия без нарушения функции печени. Несмотря на частоту диарейного синдрома, пальпаторно кишечник патологически не был изменен, при бактериологическом исследовании испражнений патогенной и условно патогенной флоры не выявлено. У большинства пациентов (83,7%) были выражены общемозговые симптомы (адинамия, интенсивная головная боль, тактильная и световая гиперестезия) и лишь в 2 случаях (4,7%) определялся менингизм. Органического поражения нервной системы у наблюдаемых больных не отмечалось. В анализе крови наблюдались лейкопения ($3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ г/л) с палочкоядерным сдвигом влево ($14,8 \pm 1,3\%$) и лимфоцитозом ($49,3 \pm 1,6\%$), при этом СОЭ была умеренно ускорена ($21,0 \pm 0,9$ мм/ч). У 1/3 пациентов в мочевом осадке выявлена незначительная протеинурия и цилиндрурия, у половины больных транзиторно встречались лейкоциты и щелоченные эритроциты. Средне-тяжелое течение риккетсиоза отмечено у 55,8%, тяжелое — у 39,5%, легкое — у 4,7% обследованных пациентов. Этиотропная терапия осуществлялась доксициклином в суточной дозе 200 мг в сочетании с дезинтоксикационными, десенсибилизирующими препаратами, пробиотиками, на фоне чего в течение 2–3 дней температура тела приходила к норме, больные быстро выздоравливали. Длительность лечения в стационаре составила $10,3 \pm 1,2$ дня. Все больные выписаны без осложнений в удовлетворительном состоянии. Рецидивы заболевания не отмечены.



Рис. 1. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (1)



Рис. 2. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (2)



Рис. 3. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (3)

Заключение

Таким образом, ВР является эндемичным заболеванием для г. Донецка. Нынешнее поколение врачей недостаточно знакомо с клиникой, эпидемиологией, дифференциальной диагностикой данного заболевания. Отсутствие первичного аффекта и регионарного лимфаденита у большинства больных является причиной необоснованного исключения заболевания. Актуальными для региона представляются вопросы лабораторной диагностики ВР, а также профилактики, заключающейся прежде всего в борьбе с грызунами в условиях города. В связи с миграцией населения не исключена вероятность завозных случаев данного заболевания в Российскую Федерацию, в связи с чем интерес к данной проблеме представляется более широким.

Благодарности

Мы приносим искреннюю благодарность за помощь в обследовании больных академику РАН В.И. Покровскому, заведующему отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора Г.А. Шипулину, руководителю научной группы по разработке новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора Л.С. Карань, профессору Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации С.Н. Шпыневу.

Литература

- Shenkman, B. Report on an outbreak of endemic febrile illness not yet identified, occurring in New York City / B. Shenkman // N.Y. State J. Med. — 1946. — Vol. 46, № 10. — P. 2156–2159.
- Sussman, L. N. New Garden's spotted fever / L. N. Sussman // N. Y. Med. — 1946. — № 2. — P. 27–28.
- Huebner, R. I. Rickettsialpox - a newly recognized rickettsial disease. I. Isolation of the etiological agent / R. I. Huebner, P. A. Stamps, Ch. Armstrong // Publ. Health Rep. 1946. — Vol. 61. — P. 1605–1614.
- Дробинский, И.Р. Гамазовый риккетсиоз (клиника и диагностика) / И.Р. Дробинский. — Кишинёв: Штиинца, 1962. — 199 с.
- О везикулезном риккетсиозе в Украинской ССР / Б. Г. Затоловский [и др.] // ЖМЭИ. — 1973. — № 1. — С. 124–128.
- Рудаков, Н.В. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки / Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 2 (19). — С. 43–48.
- Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach / P. Parola [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2013. — Vol. 26. — P. 657–702.
- Bermúdez, C. S. E. A review of the genus Rickettsia in Central America / C. S. E. Bermúdez, A. Troyo // Res. Rep. Trop. Med. — 2018. — № 9. — P. 103–112. doi: 10.2147/RRTM.S160951
- Serologic evidence of a Rickettsia akari-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California / S. G. Bennett [et al.] // J. Vector Ecol. — 2007. — Vol. 32, № 2. — P. 198–201.
- Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism / T. Koss [et al.] // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139, № 12. — P. 1545–1552.
- Осина, М.А. Везикулезный риккетсиоз у военнослужащего / М.А. Осина, В.А. Басавина // Северный государственный медицинский университет. — 2014. — № 1. — С. 221–222.
- Тарасевич, И.В. Развитие учения о риккетсиях и риккетсиозах / И.В. Тарасевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 2 (19). — С. 22–30.
- Геномостематика риккетсий / С.Н. Шпынов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2018. — № 2. — С. 107–118.
- Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity / S.K. Sahni [et al.] // Future Microbiol. — 2013. — № 8. — P. 1265–1288.
- New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases / P. Mansueto [et al.] // Clin. Dev. Immunol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2–26.

References

- Shenkman, B. Report on an outbreak of endemic febrile illness not yet identified, occurring in New York City / B. Shenkman // N.Y. State J. Med. — 1946. — Vol. 46, № 10. — P. 2156–2159.
- Sussman, L. N. New Garden's spotted fever / L. N. Sussman // N. Y. Med. — 1946. — № 2. — P. 27–28.
- Huebner, R. I. Rickettsialpox — a newly recognized rickettsial disease. I. Isolation of the etiological agent / R. I. Huebner, P. A. Stamps, Ch. Armstrong // Publ. Health Rep. 1946. — Vol. 61. — P. 1605–1614.
- Drobinskij, I. R. Gamazovij rikketsioz (klinika i diagnostika) / I. R. Drobinskij. — Kishinyov: SHTiincea, 1962. — 199 s [in Russian].
- O vezikuleznom rikketsioze v Ukrainskoj SSR / B. G. Zatulovskij [i dr.] // ZHMEI. — 1973. — № 1. — S. 124–128 [in Russian].
- Rudakov, N. V. Rikketsii i rikketsiozy grupy kleshchevoj pyatnistoj lihoradki / N. V. Rudakov, I. E. Samojlenko // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 2 (19). — S. 43–48 [in Russian].
- Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach / P. Parola [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2013. — Vol. 26. — P. 657–702.
- Bermúdez, C. S. E. A review of the genus Rickettsia in Central America / C. S. E. Bermúdez, A. Troyo // Res. Rep. Trop. Med. — 2018. — № 9. — P. 103–112. doi: 10.2147/RRTM.S160951
- Serologic evidence of a Rickettsia akari-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California / S. G. Bennett [et al.] // J. Vector Ecol. — 2007. — Vol. 32, № 2. — P. 198–201.
- Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism / T. Koss [et al.] // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139, № 12. — P. 1545–1552.

11. Osina, M. A. Vezikuleznyj rikketsioz u voennosluzhashchego / M. A. Osina, V. A. Basavina // Severnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet. — 2014. — № 1. — S. 221–222 [in Russian].

12. Tarasevich, I. V. Razvitie ucheniya o rikketsiyah i rikketsiozah / I. V. Tarasevich // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 2 (19). — S. 22–30 [in Russian].

13. Genomosistematika rikketsij / S. N. Shpynov [i dr.] // Infekciya i immunitet. — 2018. — № 2. — S. 107–118 [in Russian].

14. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity / S. K. Sahni [et al.] // Future Microbiol. — 2013. — N 8. — P. 1265–1288. 10.

15. New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases / P. Mansueto [et al.] // Clin. Dev. Immunol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2–26.

Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел.: +380-953-46-38-83, e-mail: o_domashenko@mail.ru

Паниева Дарья Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: +380-663-17-09-91, e-mail: panieva.d@gmail.com

Григасов Виталий Андреевич — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: +380-508-52-95-47, e-mail: gridasov_doc@mail.ru

ПНЕВМОКОККОВЫЕ МЕНИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СЕРОТИПОВОЙ ПЕЙЗАЖ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Г.П. Мартынова¹, И.Н. Протасова¹, И.А. Кутищева¹, О.П. Овчинникова²,
Н.А. Рокатански¹, М.П. Кончаков²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

Pneumococcal meningitis: clinical and epidemiological features, and circulating pathogens' serotype distribution in Krasnoyarsk territory

G.P. Martynova¹, I.N. Protasova¹, I.A. Kutischheva¹, O.P. Ovchinnikova², N.A. Rokatsky¹, M.P. Konchakov²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить клинко-эпидемиологические особенности, характер течения и исходы пневмококковых менингоэнцефалитов у детей, серотиповой пейзаж выявленных типов *Streptococcus pneumoniae*, их чувствительность к антибактериальным препаратам, а также соответствие антигенному составу применяемых пневмококковых вакцин.

Задачи исследования: 1. Дать клиническую характеристику больных пневмококковым менингитом; 2. Изучить серотиповой пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных с пневмококковым менингитом 3. Определить генотипы пневмококков, выделенных от больных.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 17 больных с пневмококковым менингитом в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Выделение ДНК *S. pneumoniae* из цереброспинальной жидкости и чистых культур проводилось с помощью наборов «АмплиСенс ДНК-сорбБ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Определение серотипа проводили методом мультиплексной ПЦР. Чувствительность культур *S. pneumoniae* к антибиотикам определяли при помощи Е-тестов (bioMérieux, Франция). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и включала определение процентных долей, средних значений и средних отклонений.

Результаты: пневмококки вызывают поражение не только мозговых оболочек, но и вещества головного мозга, преобладают вторичные, тяжелые менингоэнцефалиты с негладким течением болезни, развитием осложнений (отек головного мозга, церебральная кома, вентрикулит). Выявленные серотипы *S. pneumoniae* (14, 19F, 3, 7F, 6AB) относятся к широко распространенным, наиболее часто вызывающим менингит у детей и взрослых. Выделенные серотипы являются «вакцинно-предотвратимыми». Более половины выделенных культур являлись пенициллин-резистентными.

Abstract

The purpose of the research: To investigate clinical and epidemiological features, clinical course and outcomes of pneumococcal meningoencephalitis in children, *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and their compliance with antigenic composition of existing pneumococcal vaccines, as well as antimicrobial resistance of the pathogen.

Research tasks: 1. To characterize the clinical features of pneumococcal meningitis; 2. To study the serotypes and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* strains isolated from patients with pneumococcal meningitis; 3. To detect the genotypes (ST-types) of *S. pneumoniae* strains.

Materials and Methods: There were 17 patients aged 2-15 years with pneumococcal meningitis under the supervision. DNA isolation of *S. pneumoniae* was done by «AmpliSens DNA-sorb B» kits (InterLabService, Russia). Multiplex PCR was used for serotype deduction. *S. pneumoniae* antimicrobial resistance was investigated by Etest (bioMérieux, France). Statistical analysis was conducted by Microsoft Excel, and included the determination of percentages, averages, and mean deviations.

Results: Pneumococci can cause not only meningeal lesions itself, but brain substance damage; it results to secondary severe meningocephalitis with complicated course (cerebral edema, cerebral coma, and ventriculitis). *S. pneumoniae* serotypes identified (14, 19F, 3, 7F, 6AB) are common, most often causing meningitis in children and adults. All these serotypes are vaccine-preventable. More than half of isolates revealed penicillin-resistance.

Conclusion: Due to complete accordance of *S. pneumoniae* serotypes detected to those included in widely used 13-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV13), the vaccination should be considered as effective preventive measure. The features of pneumococcal sensitivity to antimicrobials must be considered when prescribing antibiotics.

Заключение: учитывая полное соответствие выявленных типов *S. pneumoniae* серотиповому составу широко применяемой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), следует считать вакцинацию эффективной мерой профилактики пневмококковой инфекции. Выявленные особенности чувствительности возбудителя к противомикробным препаратам необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмококковый менингит, клиника, исходы, антибиотики, дети.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи, пневмококковая инфекция (ПИ) остается актуальной проблемой во всем мире не только в связи с широкой распространенностью, но и по причине тяжести и достаточно высокого риска развития летальных исходов при инвазивных формах заболевания. Безусловно, одной из самых тяжелых форм инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), отличающейся высоким уровнем летальности и значительным риском неврологического дефицита в резидуальном периоде заболевания, является пневмококковый менингит/менингоэнцефалит (ПМ/ПМЭ) [1, 2]. Его удельный вес в структуре бактериальных менингитов (БМ) различен в зависимости от степени экономического развития страны, климата, расовых и этнических особенностей [3, 4].

По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами показатель заболеваемости ПМ в 2017 г. на основании лабораторно подтвержденных случаев составил 0,25 на 100 тыс. населения (369 случаев) [5]. Отмечается тенденция роста заболеваемости ПМ: с 0,19 на 100 тыс. в 2010 г. до 0,22, 0,21 и 0,25 в 2015, 2016 и 2017 гг. соответственно.

Показатель заболеваемости ПМ у детей до 5 лет в 2017 г. был самым высоким и составил 0,63 на 100 тыс. детей (60 случаев), превысив общий показатель в 2,5 раза. При этом наиболее уязвимыми в этой возрастной группе являлись дети грудного возраста. Среди больных старших возрастных групп наиболее высокие показатели заболеваемости ПМ зарегистрированы у пациентов 10–14 лет и 45–64 лет. Показатель летальности от ПМ в 2017 г. составил 22% (82 случая из 369 закончились летально). Самые высокие показатели летальности были среди взрослых: в возрастной группе 45–64 лет — 29%, а в группе 65 лет и старше — 51%. Показатель летальности от ПМ у детей до 5 лет определен на уровне 17%, а у детей до 1 года — 32% [5].

Оценка серотипового состава пневмококков, циркулирующих как в РФ, так и в регионах, позволяет косвенно оценить эффективность вакци-

Key words: pneumococcal infection, pneumococcal meningitis, clinical course, outcomes, antibiotics, children.

нации. Известно, что распределение серотипов и генотипов *S. pneumoniae* имеет региональные отличия и в значительной мере зависит от применяемых пневмококковых вакцин [3–5]. В то же время данные по распространенности различных серотипов пневмококка в РФ ограничены: во многих регионах страны, в том числе в Красноярском крае, сероэпидемиология ПМ не изучена. Среди серотипов *S. pneumoniae*, выявленных у детей в возрасте 0–7 лет в РФ, преобладают 19F, 7F, 14 и 1 [6]. Помимо вышеперечисленных, у взрослых и детей, больных менингитами, обнаруживались пневмококки типов 3, 4, 5, 6A, 10, 11A, 15A, 34, 35, 38 [2].

Изучение серотипового пейзажа и молекулярно-генетических особенностей пневмококков имеет важное значение для осуществления эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией, организации противоэпидемических мероприятий и рационализации применяемых схем лечения ПМ.

Цель исследования — изучить клинко-эпидемиологические особенности, характер течения и исходы пневмококковых менингоэнцефалитов у детей, серотиповой пейзаж выявленных изолятов *S. pneumoniae*, их чувствительность к антибактериальным препаратам, а также соответствие антигенному составу применяемых пневмококковых вакцин.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику больных ПМ.
2. Изучить серотиповой пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных ПМ.
3. Определить генотипы пневмококков, выделенных от больных ПМ.

Материалы и методы

РЛА с биологическими образцами пациентов (кровь, ликвор) проводили в соответствии с инструкциями изготовителя Pastorex Meningitidis (Bio-Rad, США).

Для микроскопии использовали мазки ликвора, окрашенные метиленовым синим, микроскоп Olimpus CX23, объектив 100х, окуляр 10х.

Бактериологическое исследование: посев ликвора в объеме 0,5 мл производился на «шоколадный» агар (основа — колумбийский агар Conda, Испания), чашки инкубировали при 37°C, 5–7% CO₂; посев крови в объеме 2–5 мл — на двухфазную питательную среду (двухфазная система HiCombi, HiMedia, Индия), а также 0,1% полужидкий сыровоточный агар (основа — ГМФ-бульон, НИЦФ, Россия) с последующим высевом на «шоколадный» и колумбийский кровяной агар. Идентификация *S. pneumoniae* осуществлялась на основании культуральных свойств, чувствительности к оптохину и желчи (диски с оптохином и желчью для идентификации пневмококков, НИЦФ, Россия).

Чувствительность чистых культур *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, рекомендованным для лечения ПМ у детей, определяли в соответствии с рекомендациями EUCAST [10] с использованием дисков с 1 мкг оксациллина, 30 мкг ванкомицина и 5 мкг рифампицина (Bio-Rad, США). В случае выявления устойчивости к оксациллину определяли МПК пенициллина и цефтриаксона с помощью Е-тестов (bioMerieux, Франция) согласно инструкции [11]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и включала определение процентных долей, средних значений и средних отклонений.

Выделение ДНК *S. pneumoniae* из ЦСЖ и чистых культур, полученных от больных ПМ/ПМЭ, проводилось с помощью наборов «АмплиСенс ДНК-сорбБ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Для подтверждения наличия пневмококка осуществляли детекцию видоспецифических генов *crpA* и *lytA*. Определение серотипа проводили методом мультиплексной ПЦР [7]. Мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) штаммов *S. pneumoniae* с определением аллельного профиля (сиквенс-типа) проводили с использованием базы данных, размещенной на вебсайте <http://www.mlst.net/> [8]. Полученные данные анализировали с помощью программы eBURST для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу [9]. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Результаты и обсуждение

В период с 2013 по 2018 г. в инфекционном стационаре Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 пролечено 123 больных с бактериальным гнойным менингитом/менингоэнцефалитом. Из них диагноз ПМ/ПМЭ был подтвержден хотя бы одним методом у 17 (15,5%).

При использовании латекс-агглютинации с целью выявления *S. pneumoniae* положительный результат был получен у 70,6% больных (рис. 1). Результаты микроскопии и бактериологического исследования ликвора были положительны менее чем в половине случаев — 41,2%. Для ПЦР-типирования было предоставлено 7 чистых культур и 6 образцов ЦСЖ; при исследовании всех образцов выделенной ДНК обнаружены маркерные гены *S. pneumoniae*. Таким образом, наиболее высокий процент положительных результатов был получен при применении ПЦР.

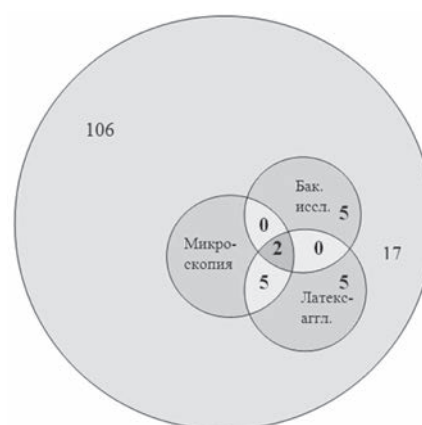


Рис. 1. Этиологическая диагностика ПМ/ПМЭ у обследованных детей

Возрастная структура заболевших ПМЭ представлена пациентами от 2 месяцев до 15 лет, при этом наибольший удельный вес составили дети первого года жизни (47%) и больные в возрасте 3–6 лет (23,5%) (рис. 2).

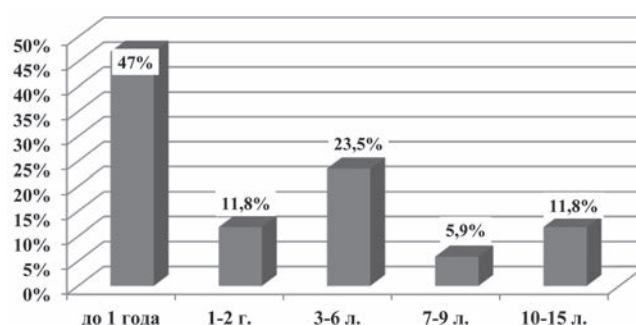


Рис. 2. Возрастная структура больных пневмококковым менингитом

У большей части больных ПМЭ (76,5%, 13 чел.) имел место измененный преморбидный фон: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести (30,8%), посттравматическая энцефалопатия (15,4%), анемия II–III степени (30,8%), у 2 детей диагностирован врожденный

порок сердца (15,4%), у 3 — тимомегалия (23%), у 1 (7,7%) — латентная форма ВЭБ-инфекции.

Изучение анамнеза заболевания показало, что только у 23,5% (4 чел.) наблюдаемых больных менингоэнцефалит был первичным, тогда как у 76,5% (13 чел.) носил вторичный характер, когда поражению ЦНС за 3–5 дней предшествовало развитие бактериального назофарингита, отита, мастоидита, гайморита, пневмонии. В 3 случаях имели место указания на падение с высоты с развитием открытой черепно-мозговой травмы с назоликвореей.

Больные поступали в стационар в разные сроки от начала заболевания (1–17-е сутки), 41,2% детей в связи с отсутствием положительной динамики были переведены из районных больниц, где получали лечение, в том числе и антибактериальную терапию, в течение 3–8 суток.

Анализ клинической картины показал, что первичные ПМЭ развивались, как правило, остро. При вторичных менингоэнцефалитах чаще имело место постепенное развитие заболевания, и больные госпитализировались в более поздние сроки (4–5-й день болезни).

Основные клинические симптомы заболевания представлены в таблице 1.

Почти у 2/3 больных со 2–4-го дня болезни выявлено нарушение сознания: у 2 (18,2%) — оглушение, у 6 (54,6%) — сопор, у 3 (27,3%) — церебральная кома. Восстановление сознания происходило не ранее чем через 5–9 дней (к $7,6 \pm 2,4$ дню).

У всех наблюдаемых нами пациентов имело место поражение не только мозговых оболочек, но и вещества мозга с развитием очаговых симптомов (гемипарезы и тетрапарезы (38,46%), поражение III, IV (84,61%), VII (38,46%) пар черепно-мозговых нервов, нарушение слуха), что позволяло говорить о пневмококковом менингоэнцефалите (ПМЭ).

При проведении люмбальной пункции, как правило, отмечалось повышение ликворного дав-

ления, жидкость была мутная, белого, сероватого или желтоватого цвета. Ликворологическое исследование выявляло нейтрофильный цитоз (табл. 2).

Таблица 2

Данные исследования ликвора

Показатель	Цитоз	Белок	Глюкоза
Среднее значение	1595 ± 1415 кл/мкл	$3533,4 \pm 3038,3$ мг/л	$2,1 \pm 1,4$ ммоль/л

В клиническом анализе крови в 70,6% случаев отмечался лейкоцитоз, при этом только у 58,3% больных имелся сдвиг лейкоцитарной формулы влево (табл. 3). В 41,2% случаев отмечалась лимфопения: у всех этих детей ПМЭ развился на фоне сопутствующей респираторной вирусной инфекции.

Учитывая выраженность общемозговых и очаговых симптомов, лабораторные данные, всем наблюдаемым больным был выставлен диагноз «Пневмококковый гнойный менингоэнцефалит, тяжелый»; лидировал полушарно-стволовой вариант (70,5%), который характеризовался судорожным синдромом, быстрым развитием отека и набухания головного мозга.

ПМЭ отличаются большим процентом негладкого и осложненного течения болезни. Даже при благоприятной картине выздоровления у пациентов остается значительный риск длительных остаточных психоневрологических нарушений [12]. У наблюдаемых нами больных течение болезни, как правило, было негладким, с развитием таких осложнений, как отек головного мозга (91,7%), церебральная кома I–III степени (33,3%), энцефалит (8,3%). При выписке из стационара очаговая неврологическая симптоматика (гемипарез, глазодвигательные нарушения) сохранялась у большинства детей (52,9%), в исходе заболевания также развились гидроцефалия (25%), когнитивные

Таблица 1

Клинические симптомы ПМ

Показатель	Повышение $t_{до}$ до $38,5 - 40^{\circ}\text{C}$	Вялость	Повторная рвота	Головная боль	Судороги	Нарушение сознания	Менингеальные знаки	Очаговые неврологические симптомы
Наличие симптома, %	100	82,3	47	35,3	23,5	64,7	100	64,7

Таблица 3

Данные исследования крови

Показатель	Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Палочкоядерные	Лимфоциты	СОЭ
Среднее значение	$112,41 \pm 25,5$ г/л	$3,69 \pm 0,72 \times 10^{12}$ /л	$15,37 \pm 8,06 \times 10^9$ /л	$15,94 \pm 12,63\%$	$25,59 \pm 13,91\%$	$33,9 \pm 13,7$ мм/ч

нарушения (8,3%). Летальных исходов у наблюдаемых нами пациентов с ПМЭ не отмечалось.

Особой тяжестью отличался пневмококковый менингоэнцефалит, развившийся у ребенка 4 мес. на фоне герпетической инфекции (ЦМВ + ВПГ 1 и 2 типа) и врожденного порока сердца. У больного развилась тотальная энцефаломалация, в состоянии комы 3 степени он провел в ОАР 30 суток, после чего был переведен в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства без положительной динамики.

Определение серотипа *S. pneumoniae* было произведено у 10 больных из 17 (58,8%) — в 7 случаях серотип определен при исследовании ДНК из чистых культур, в 3 — ДНК, выделенной из ЦСЖ (рис. 3). В 3 образцах ДНК из ликвора серотип определить не удалось.

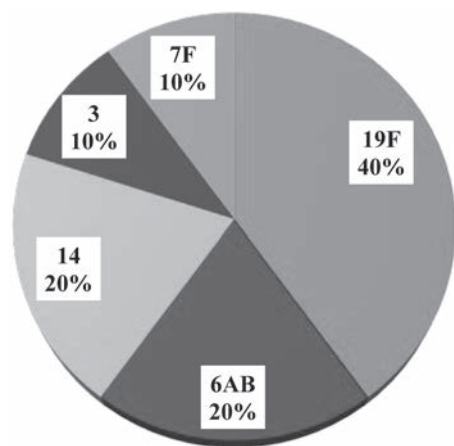


Рис. 3. Серотипы пневмококков у больных ПМ

При исследовании чистых культур *S. pneumoniae* проводилось определение генотипа и чувствительности к антибиотикам (табл. 4).

Более половины выделенных культур обнаруживали резистентность к пенициллину

(см. табл. 4), при этом МПК цефтриаксона для данных штаммов не превышала 2 мг/л. Выявленные серотипы *S. pneumoniae* относятся к широко распространенным, наиболее часто вызывающим менингит у детей и взрослых [2, 6]. Все установленные серотипы являются «вакцино-предотвратимыми», т.е. их соответствие серотиповому составу ПКВ-13 составляет 100%. Клональные комплексы 156 и 320 распространены по всему миру, характеризуются мультирезистентностью и часто вызывают инвазивные инфекции. Клональный комплекс 505 (серотип 3) распространен, в основном, в странах Европы и РФ, вызывая не только менингит, но и неинвазивные инфекции (отит, пневмония), также он встречается у бактерионосителей. Сиквенс-тип 5839 пока не отнесен ни к одному из клональных комплексов, впервые был обнаружен в Норвегии в 2009 г.

Полученные результаты могут быть использованы для обоснования эмпирической терапии пневмококковых менингитов в Красноярске и регионе. Учитывая высокую частоту сниженной чувствительности к пенициллину, этот антибиотик не может рассматриваться как средство эмпирической терапии. Все изученные изоляты сохраняли чувствительность к цефотаксиму/цефтриаксону при использовании специальных повышенных доз, которые для взрослых составляют: 2,0 г 4 раза в день для цефотаксима и 4,0 г для цефтриаксона. Рекомендованные дозы для детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет составляют 75 мг/кг каждые 6–8 ч для цефотаксима и 50 мг/кг (не более 2 г) каждые 12 ч для цефтриаксона (ESCMID, 2016 [13]). Однако в настоящее время не установлено, являются ли эти дозы адекватными для лечения инфекций, вызванных пневмококками с МПК 1–2 мкг/мл.

Учитывая неопределенность эффективности монотерапии пневмококковых менингитов у детей разрешенными дозами цефалоспоринов, а также тот факт, что ограниченность количества

Таблица 4

Серотипы, генотипы и устойчивость к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных ПМ

Серотип/ серогруппа	Генотип		Оксациллин (диск)	Пенициллин (МПК, мг/л)	Цефтриаксон (МПК, мг/л)	Ванкомицин (диск)	Рифампицин (диск)
	Сиквенс-тип	Клональный комплекс					
14	2944	156	У	2	1	Ч	Ч
14	2944	156	У	4	1,5	Ч	Ч
19F	9659	320	У	1,5	1,5	Ч	Ч
19F	9659	320	У	1,5	1,5	Ч	Ч
3	505	180	Ч	—	—	Ч	Ч
7F	3544	218	Ч	—	—	Ч	Ч
6AB	5839	—	Ч	—	—	Ч	Ч

изученных изолятов не позволяет исключить циркуляцию в Красноярске и регионе пневмококков, устойчивых к цефалоспорином, целесообразно рассмотреть вопрос о дополнительном назначении при пневмококковых менингитах ванкомицина или рифампицина [1, 14]. Рекомендуемые дозировки ванкомицина и рифампицина для детей 1 мес. — 18 лет составляют, соответственно, 10–15 мг/кг каждые 6 ч до достижения сывороточной концентрации 15–20 мкг/мл и 10 мг/кг каждые 12 ч до 600 мг в сутки [13].

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что поражение ЦНС является наиболее тяжелой формой пневмококковой инфекции. Грубые остаточные явления (гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдром, эпилептический статус, потеря и снижение слуха и др.) приводят к инвалидизации и значительно нарушают качество жизни ребенка.

Учитывая полное соответствие выявленных типов *S. pneumoniae* серотиповому составу широко применяемой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), следует считать вакцинацию самой эффективной мерой профилактики пневмококковой инфекции, в том числе пневмококковых менингитов. Выявленные особенности чувствительности возбудителя к противомикробным препаратам необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. В. Иванова. — [Б. м. : б. и.], 2013. — 60 с.
2. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И.С. Королева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — Т. 15, № 5. — С. 6–13.
3. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper // Weekly Epidemiological Record. — 2007. — Vol. 82, № 12. — P. 93–104.
4. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine / C. G. Whitney [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, № 18. — P. 1737–1746.
5. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2017 год: информационно-аналитический обзор / Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами. — М., 2018. — 40 с.
6. Королева, И.С. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, К.О. Миронов // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — № 4 (11). — С. 122–127.
7. Alternative Multilocus Sequencing Typing Primers for *S. pneumoniae*. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.
8. Streptococcus pneumoniae MLST Databases. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://pubmlst.org/spneumoniae/>.
9. eBURSTv3. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 9.0, 2019. [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: <http://www.eucast.org>.
11. Etest application guide. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: https://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/supplementary_inserts_-_16273_-_b_-_en_-_eag_-_etest_application_guide-3.pdf.
12. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / под ред. С.М. Харит. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.
13. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova, S. Esposito, M. Klein, A. T. Kloek, S. L. Leib, B. Mourvillier, C. Ostergaard, P. Pagliano, H. W. Pfister, R. C. Read, O. Resat, Sipahi, M.C. Brouwer, ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2016. — Vol. 22, Suppl.3. — P. S37-62.
14. Pick, A. M. A Review of Pediatric Bacterial Meningitis / A. M. Pick, K. J. Begley // Pharmacist. — 2016. — Vol. 42, № 5. — P. 41–45.

References

1. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Ivanova M.V. Federal'nye rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu bakterial'nyh gnojnyh meningitov u detej. 2013; 60 p. (in Russian).
2. Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Koroleva M.A., Mel'nikova A.A. Èpidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2016; 5 (90): 6-13. (in Russian).
3. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007; 82(12): 93–104.
4. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.M., Lynfield R., Reingold A. Cieslak P.R., Pilishvili T., Jackson D., Facklam R.R., Jorgensen J.H., Schuchat A. N. Engl. J. Med. 2003; 348(18): 1737- 1746.
5. Meningokokkovaya infektsiya i gnoynye bakterial'nye meningity v Rossiyskoy Federatsii 2017 god: informatsionno-analiticheskij obzor / Rossiyskiy referens-tsentr po monitoringu za bakterial'nymi meningitami. Moscow; 2018: 40 p. (in Russian).
6. Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Mironov K.O. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2012; 4(11): 122-127. (in Russian).
7. Alternative Multilocus Sequencing Typing Primers for *S. pneumoniae*. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.
8. Streptococcus pneumoniae MLST Databases. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://pubmlst.org/spneumoniae/>.
9. eBURSTv3. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 9.0, 2019. [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: <http://www.eucast.org>.
11. Etest application guide. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: https://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/supplementary_inserts_-_16273_-_b_-_en_-_eag_-_etest_application_guide-3.pdf.

12. Pneumococcal infection and its prevention: manual for practitioners / ed. S. M. Harit. Saint-Petersburg : NIIDI; 2009. 48 p. (in Russian).

13. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova, S. Esposito, M. Klein, A. T. Kloek, S. L. Leib,

B. Mourvillier, C. Ostergaard, P. Pagliano, H. W. Pfister, R. C. Read, O. Resat, Sipahi, M.C. Brouwer, ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2016. — Vol, 22, Suppl.3. — P, S37-62.

14. Pick A.M., Begley K. J. Pharmacist. 2016; 42(5): 41 — 45.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-534-85-27, e-mail: doc — martynova@yandex.ru

Протасова Ирина Николаевна — доцент кафедры микробиологии им. доцента Б.М. Зельмановича Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-960-753-14-14, e-mail: ovsyanka802@gmail.com

Кутищева Ирина Александровна — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-950-419-25-16, e-mail: iria24@mail.ru

Овчинникова Ольга Петровна — заведующая бактериологической лабораторией Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-05, e-mail: baclab@kdkb1.ru

Рокатански Нелли Александровна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: +7-983-161-55-59

Кончаков Михаил Павлович — врач-реаниматолог Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-15, e-mail: priem@kdkb1.ru

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КОКЛЮША: ПРОБЛЕМЫ, ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

С.М. Харит^{1,2}, О.В. Иозефович¹, И.В. Фридман¹, Е.П. Начарова¹, К.К. Тихомирова^{1,2}

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Pertussis vaccination: problems, possible solutions

S.M. Kharit^{1,2}, O.V. Iosefovich¹, I.V. Fridman¹, E.P. Nacharova¹, K. Tikhomirova^{1,2}

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

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Рост коклюшной инфекции отмечается во всех странах мира. Основные причины: снижение уровня привитости, утрата антител после вакцинации, новые методы обследования, изменение антигенной структуры возбудителя. Решение: вакцинация беременных, увеличение уровня привитости, возрастные ревакцинации. Перспектива: создание новых вакцин.

Цель. Определить частоту несвоевременной привитости против коклюша детей первых лет жизни, длительность сохранения иммунитета после законченного комплекса прививок, обосновать схему догоняющей иммунизации.

Результаты. Своевременность вакцинации оценена у 675 детей по прививочным сертификатам и ф 112/у. Оказалось, что 9,21 % детей получили первую прививку после года, вторая проведена после года уже 24,10 %, третья — более чем 34 %. Ревакцинацию к 2 годам имели 49,75 % детей, включенных в анализ. Оценка титров антител после вакцинации и 1 ревакцинации проведена у 114 детей, с информированного согласия родителей. Через год среди привитых цельноклеточной вакциной не имело защитных титров 17 из 58 детей (29,3 %), у привитых бесклеточной — 15 из 56 (26,8 %). Через 3 года обследовано 39 детей (25 — привитых бесклеточной вакциной и 14 цельноклеточной). Не имели защитных титров 44,0 % (11 детей) и 50,0 % (7 детей) соответственно. Данные совпали с результатами серологического мониторинга Роспотребнадзора в Санкт-Петербурге. Подтверждена необходимость догоняющей иммунизации и введения возрастных ревакцинаций против коклюша. Разработаны схемы догоняющей иммунизации.

Выводы. Практически половина детей вакцинируется с нарушением календаря, первичный комплекс прививок, как цельноклеточной, так и бесклеточной, не обеспечивает длительной защиты. Необходимо внедрение догоняющей иммунизации и возрастных ревакцинаций.

Ключевые слова: своевременная вакцинация против коклюша, длительность сохранения антител, бесклеточная и цельноклеточная коклюшная вакцина, догоняющая иммунизация.

Abstract

Relevance. The growth of pertussis is observed in all countries of the world. The main reasons for this are: decreased level of vaccination, loss of antibodies after vaccination, new methods of examination, changes in the antigenic structure of the pathogen. Solution: vaccination of pregnant women, increasing the level of vaccination, age-related revaccinations. The prospect is to create new vaccines.

Purpose. Determine the frequency of untimely vaccination against whooping cough in children of the first years of life, the duration of immunity preservation after the completed set of vaccinations, and the rationale for the catch-up immunization scheme.

Results. The timeliness of vaccination was evaluated in 675 children according to vaccination certificates and form 112/y. It turned out that 9,21 % of children received the first vaccination after a first year old, the second — already 24,10 %, the third more than 34 %. 49,75 % of children included in the analysis had revaccination by the 2 year old. Antibody titers were evaluated after vaccination and 1 revaccination in 114 children with informed parental consent. Through the year after whole cell vaccine did not have protective titers of 17 of the 58 children (29,3 %), the grafted acellular — 15 of 56 (26.8 percent). After 3 years was examined 39 children (25 — grafted acellular vaccine and the whole-cell 14). 44,0 % (11 children) and 50,0 % (7 children) did not have protective titers, respectively. The data coincided with the results of serological monitoring of Rospotrebnadzor in St. Petersburg. The need for catch-up immunization and the introduction of age-related revaccinations against pertussis was confirmed. Catch-up immunization schemes have been developed.

Conclusions. Almost half of children are vaccinated with a violation of the calendar, the primary complex of vaccinations, both whole-cell and acellular vaccines, does not provide long-term protection. It is necessary to introduce catch-up immunization and age-related revaccinations.

Key words: timely vaccination against pertussis, duration of antibody retention, acellular and whole-cell pertussis vaccine, catch-up immunization.

Введение

Коклюш остается одной из актуальных инфекций, несмотря на иммунизацию, осуществляемую массово с середины 1950-х гг. С 2011 г. после многолетнего снижения в мире отмечается подъем заболеваемости коклюшем. Это объясняют внедрением ПЦР-диагностики, изменением антигенной структуры циркулирующих микроорганизмов с отличием от антигенов, применяемых в вакцинах, утратой иммунитета после первичного комплекса прививок, снижением уровня своевременной привитости [1–4]. В Российской Федерации привитость детей первых двух лет жизни превышает 96%. Однако в 2018 г. число зарегистрированных случаев коклюша увеличилось в 1,9 раза по сравнению с 2017 г. и составило 10 423, показатель заболеваемости — 7,1 на 100 тыс. населения, при среднемноголетнем — 3,6 на 100 000. Наибольшая заболеваемость отмечалась у детей до 1 года, показатель — 113,8 на 100 тыс. данного возраста (в 2017 г. — 66,7) [5]. В 2019 г. было выявлено 14 407 случаев заболевания, что практически в 3 раза больше, чем регистрировалось 10 лет назад. Подъем заболеваемости коклюшем обусловлен изменением характера эпидемического процесса с большим вовлечением в процесс детей школьного возраста и взрослых [6–8].

Исследования последнего десятилетия показали, что перенесенный коклюш не формирует пожизненного иммунитета, что приводит к повторным заболеваниям в течение жизни, а вакцинация не обеспечивает длительной защиты. Снижение уровня антител у привитых после первичного комплекса прививок (вакцинация и ревакцинация) происходит через 5–10 лет, а после инфекции — через 4–20 лет. Обсуждается также роль недостаточной привитости или несвоевременность вакцинации в развитии заболевания [1, 3, 9–11].

Цель исследования — изучение частоты нарушения графика первичной вакцинации против коклюша у детей первых трех лет жизни; сравнительная оценка сохранности противокклюшных антител у привитых бесклеточной и цельноклеточной вакциной; формирование схем догоняющей иммунизации против коклюша.

Материалы и методы

Для изучения частоты нарушения графика первичной вакцинации против коклюша детей первых трех лет жизни в 2017–2019 гг. в рамках выполнения в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) государственного задания (ТЗ 009-07) был проведен ретроспективный анализ своевременности вакцинации этих детей на основании анализа прививочных сертификатов и форм 112/у (историй развития) 675 детей. Из них 275 детей были госпитализированы в центр с различными заболеваниями, развившимися в течение месяца после вакцинации, а на 400 человек данные представлены 5 поликлиниками города.

Изучение уровня специфических коклюшных антител проведено после получения информированного согласия родителей у 114 детей (40 детей имели различную патологию нервной системы и 74 ребенка были без какой-либо патологии и составили группу сравнения), 58 были полностью привиты цельноклеточной коклюшной вакциной и 56 (44,2%) — бесклеточной (табл. 1). Уровень противокклюшных антител у привитых цельноклеточными вакцинами изучали стандартным методом реакции микроагглютинации (126 исследований), у привитых — комбинированной бесклеточной вакциной методом ИФА (102 исследования), количественное определение антител класса IgG к коклюшному токсину с использованием

Таблица 1

Число детей с незащитными и с защитными титрами в зависимости от типа использованных вакцин в течение 1 года после ревакцинации

Группы детей	Число детей с незащитными титрами (n/%)	Число детей с защитными титрами (n/%)
<i>С патологией центральной нервной системы</i>		
цК — 24	12/50,0	12/50,0
бК — 16	8/50,0	8/50,0
Всего — 40	20/50,0	20/50,0
<i>Группа сравнения</i>		
цК — 34	5/14,7	29/85,3
бК — 40	7/17,5	33/82,5
Всего — 74	12/16,2	62/83,8

цК — цельноклеточная вакцина, бК — бесклеточная коклюшная вакцина.

тест-системы Anti-Bordetella pertussis toxin ELISA (титры менее 20 МЕ/мл считали незащитными). Исследование проводилось в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующая лабораторией — д.м.н., профессор Г.Я. Ценева).

Схемы коррекции графиков коклюшных прививок в рамках как вакцинации, так и ревакцинации предложены с учетом инструкций к имеющимся вакцинам, национального календаря прививок и санитарных правил рекомендаций ВОЗ, схемы были предложены практическому здравоохранению в виде информационного письма в 2019 г., а также внесены в проект клинических рекомендаций по коклюшной инфекции.

Результаты и обсуждение

При анализе документов 275 детей, госпитализированных в ДНКЦИБ, оказалось, что 76 человек были после первой прививки (средний возраст $6,44 \pm 0,83$ мес.), 58 детей — после второй (средний возраст $10,18 \pm 0,83$ мес.), 64 ребенка — после третьей (средний возраст $15,02 \pm 1,49$ мес.), после первой ревакцинации — 74 пациента (средний возраст $30,58 \pm 3,58$ мес.). Из 76 детей, поступивших после первой прививки, 30 (39,47%) привиты в 3 месяца (в декретированные сроки), 18 (23,68%) — в 4 месяца; 14 (18,43%) — в 5–7 месяцев; 7 (9,2%) — в 8–12 месяцев; 5 детей (6,58%) — от 1 до 2 лет и 2 ребенка (2,63%) — в 3 года. Практически треть детей начали вакцинироваться во втором полугодии жизни, а 9,21% — после года. Вторую вакцинацию в 4,5 месяца (по календарю) получили только 3 человека из 58 (5,17%), 18 детей (31,04%) — в 5–6 месяцев, 23 ребенка (39,66%) — в 7–12 месяцев, 9 детей (15,52%) — от 1 до 2 лет, 3 ребенка (5,17%) — от 2 до 3 лет и 2 ребенка — старше 3 лет (3,45%). Таким образом, 24,10% (14 из 58) детей получили вторую прививку после года. Третья вакцинация в 6 месяцев была проведена 8 из 64 детей (12,50%), в возрасте 7–12 мес. — 32 (50%), от 1 года до 2 лет — 15 детям (23,44%), от 2 до 3 лет — 2 (3,12%) детям, 7 детей (10,94%) были старше 3 лет.

После первой ревакцинации поступило 74 пациента, из них своевременно привито в 18 месяцев 8 детей (10,81%) и еще 35 (47,3%) до 2 лет, что можно считать достаточно своевременным. Остальные 29 из 74 госпитализированных (39,19%) были ревакцинированы позже: с 2 до 3 лет — 16 (21,62%) и старше 3 лет — 13 детей (17,57%). Следует отметить и редкие ситуации — 2 ребенка (2,7%) привиты раньше срока — в 16 месяцев. Имели место и программные ошибки — 3 из 74 детей получили ревакцинацию дважды. Таким образом, практически 10% детей начинают вакцинироваться против коклюша, дифтерии, столбняка только после года, соответственно, вторую прививку после года полу-

чают уже 24% и третью — более 34% детей, а ревакцинация осуществляется более чем в 38% случаев в возрасте старше 2 лет. Данный анализ имеет значительные ограничения по числу включенных детей и особой ситуации — это были дети с заболеваниями в поствакцинальном периоде, следовательно, они могли иметь временные медицинские отводы от прививок и поэтому прививаться позже. Поэтому был проведен дополнительно анализ своевременности вакцинации на основании 400 ф.112/у детей 2016, 2017 годов рождения, закончивших первичный комплекс прививок (вакцинацию и ревакцинацию). Карты развития были предоставлены 5 поликлиниками города. Оказалось, что своевременно вакцинацию АКДС получили 232 ребенка (58,0%), а против полиомиелита — 227 человек (56,75%) из 400. Из своевременно привитых АКДС в 3 месяца второе введение АКДС получили по календарю только 69 человек (29,74%), полиомиелита — 72 из 227 (31,71%), а полный курс вакцинации АКДС к 2 годам имели лишь 199 из 400 (49,75)% детей, а 5 введений против полиомиелита — 233 из 400 (58,25%). Таким образом, данные по частоте нарушения графика вакцинации оказались практически идентичны. Выявлены 2 основные причины несвоевременной привитости — отказы родителей от вакцинации (боязнь осложнений от прививок) и, в меньшей степени, медицинские отводы, преимущественно из-за неврологических диагнозов (перинатальная энцефалопатия, угроза ДЦП, в ряде случаев органические поражения центральной нервной системы и т. п.).

В настоящее время есть основание надеяться на снижение числа нарушений графика вакцинации, медицинских отводов, так как с 2019 г. в рамках национального календаря прививок дети с патологией нервной системы, как и ранее определенные в календаре от 2017 г. группы риска, будут прививаться пятивалентной комбинированной вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом [20]. Однако наличие полноценного первичного комплекса после введения как бесклеточной, так и цельноклеточной коклюшной вакцин не гарантирует длительной защиты.

В рамках вышеуказанного исследования была проведена оценка защитных титров коклюшных антител через 1–3 года после законченного первичного комплекса (вакцинации и ревакцинации).

Через 1 год после ревакцинации обследовано 114 детей. Цельноклеточная вакцина оказалась не более эффективной, чем бесклеточная, что не подтверждает общепринятую точку зрения о большей эффективности цельноклеточных вакцин. Дети с патологией нервной системы в 3 раза чаще, чем дети группы сравнения, не имели защитных титров антител (см. табл. 1). В целом, среди привитых цельноклеточной вакциной через год не имело за-

щитных титров 17 из 58 детей (29,3%), среди привитых бесклеточной — 15 из 56 (26,8%), различия не достоверны.

Через 3 года после ревакцинации обследовано 39 детей (25 привитых бесклеточной вакциной и 14 цельноклеточной). Не имели защитных титров 44,0% (11 детей) и 50,0% (7 детей) соответственно. Можно было бы говорить о случайности результата из-за малой выборки, однако подобные данные были представлены и эпидемиологами Роспотребнадзора в Санкт-Петербурге за 2013–2017 гг. (табл. 2).

Снижение титров антител к дошкольному возрасту показано и в многочисленных зарубежных исследованиях.

На сегодняшний день понятно, что рост коклюшной инфекции определяется рядом факторов, в числе которых — отсутствие своевременной вакцинации и снижение защиты с течением времени у привитых. Это определило разработку ВОЗ стратегии профилактики коклюша, которая включает: внедрение возрастных ревакцинаций против коклюша с использованием для детей старше 7 лет и взрослых только бесклеточных вакцин как менее реактогенных; кокон иммунизации; вакцинацию беременных женщин для защиты младенцев раннего возраста до 6 мес. Дополнительными мерами, требующими разработки, названы создание новых вакцин против коклюша, изменение календарей прививок, с началом иммунизации с 6-недельного возраста, а возможно, с периода новорожденности [1, 12]. В связи с необходимостью максимально защитить детей раннего возраста 21 страна Европы рекомендует проводить прививки против коклюша с 8 недель, из них 7 — трехкратную иммунизацию с интервалом 1 месяц. Многие страны ввели возрастные ревакцинации. Данные серологических исследований по эффективности возрастных ревакцинаций подтверждают существенный прирост титров специфических противокклюшных антител как у детей, так и у взрослых, но напряженность иммунитета сохраняется не бо-

лее 10 лет, что требует бустеризации. Например, в США рекомендуется ревакцинация каждые 10 лет, в Австрии — бустерная доза один раз в 10 лет с 16 до 60 лет и людям с 61 года — каждые 5 лет, а Лихтенштейн рекомендует ревакцинации в 25, 45, 65 лет и далее каждые 10 лет [13, 14]. Решение о графике противокклюшных прививок каждая страна принимает индивидуально, с учетом эпидемической ситуации и имеющихся вакцин. В настоящее время в нашей стране вопрос о возрастных ревакцинациях в рамках календаря прививок по эпидемическим показаниям рассматривается. Данная мера позволит снизить заболеваемость у детей школьного возраста и косвенным образом повлиять на заболеваемость детей раннего возраста, для которых старшие братья и сестры служат источником инфекции. Для реализации возрастных ревакцинаций против коклюша может использоваться зарегистрированная на территории РФ с 2016 г. дифтерийно-столбнячная вакцина со сниженным содержанием антигенов и бесклеточным коклюшным компонентом, предназначенная для лиц в возрасте от 4 до 64 лет. Она может применяться вместо АДС-М анатоксина в 6–7, 14 лет и далее каждые 10 лет.

Однако не менее актуальным, чем введение возрастных ревакцинаций, является внедрение нагоняющей иммунизации для детей с нарушенным графиком прививок. В действующей редакции национального календаря профилактических прививок нет раздела с рекомендациями по догоняющей вакцинации. Это приводит к различной трактовке интервалов в случае нарушения сроков вакцинации и возражениям многих практикующих врачей против сокращения интервалов между вакцинирующей и ревакцинирующей дозами вакцины или между ревакцинациями. Все же основная задача в такой ситуации — «ввести ребенка в календарь» и сформировать максимальную защиту от актуальных инфекций в кратчайшие сроки. В позиционной статье Всемирной организации здравоохранения говорится, что прерванная серия прививок

Таблица 2

Данные серологического мониторинга коклюша в индикаторной группе детей 3–4 лет в Санкт-Петербурге, 2018 г. (неопубликованные данные Е.В. Тимофеевой, представленные 29.01.2019 г. на семинаре для иммунологов поликлиник)

Год	Возраст	Метод исследования	Серопозитивные сыворотки		Серонегативные сыворотки	
			абс.	%	абс.	%
2013	3–4 года	РА	43	55,1	35	44,9
2014	3–4 года	РА	30	32,3	63	67,7
2015	3–4 года	РА	19	29,2	46	70,8
2016	3–4 года	РА	20	25,3	59	74,7
2017	3–4 года	РА	30	29,4	72	70,6

РА — реакция агглютинации.

должна быть возобновлена без повторения предыдущих доз; дети в возрасте от 1 до 7 лет, которые ранее не были вакцинированы, должны получить 3 дозы вакцины по схеме 0, 1, 6 месяцев; две последующие бустерные дозы с использованием комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка и бесклеточной коклюшной необходимы с интервалом не менее 1 года между приемами препарата. Возможно сокращение интервалов при проведении первичного вакцинального комплекса до 1 месяца, а между последней вакцинирующей дозой и ревакцинирующей — до 6 месяцев [1, 15].

Исторически в нашей стране интервалы и графики иммунизации против коклюша также менялись. Так, например, в «Инструкции по проведению профилактических прививок против дифтерии и коклюша (активная иммунизация коклюшно-дифтерийной вакциной)» (утв. Минздравом СССР 19.06.1957 г.) [16] график прививок по сути соответствует современным требованиям, а те интервалы, которые там рекомендованы и применялись, свидетельствуют о безопасности подобного подхода. Так, в п. 6. написано, что вакцина вводится трехкратно по 0,5 мл с интервалом 3–4 недели. При невозможности соблюдения интервалов предпочтительнее их увеличивать, а не уменьшать. Увеличение интервалов допускается между 1-й и 2-й прививкой до 2 месяцев, а между 2-й и 3-й — до 3 месяцев. В п. 7 говорится, что ревакцинация коклюшно-дифтерийной вакциной производится через 6–9 месяцев после законченной вакцинации и затем в возрасте 3 лет однократной дозой 0,5 мл. Удлинение интервала между вакцинацией и первичной ревакцинацией допускается в исключительных случаях, при этом независимо от срока делается также только одна инъекция — 0,5 л. П. 8 говорит, что в отдельных случаях, если возникает необходимость проведения ревакцинации в связи с эпидемическими показаниями, допускается сокращение интервалов между ревакцинациями до 1 года, с последующим учетом этой ревакцинации и с дальнейшим проведением ревакцинации согласно схеме. В очаге коклюшной инфекции иммунизация проводится коклюшной вакциной в сокращенные сроки, т.е. интервал между 1-й и 2-й прививками сокращается до 10 дней, между 2-й и 3-й — до 20 дней.

Таким образом, сокращение интервалов между вакцинацией и ревакцинацией до 6 мес. и между ревакцинациями до 1 года, особенно в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по коклюшу, используется в мире, применялось в нашей стране ранее, не имеет прямых запретов в нормативно-правовых документах сегодняшнего дня [17]. С учетом полученных данных о частоте нарушения графика прививок, что требует его коррекции, данных о недостаточной длительности

сохранения антител после законченного комплекса прививок при применении как цельноклеточных, так и бесклеточных вакцин, рекомендаций по коррекции календаря прививок ВОЗ, была предложена следующая схема догоняющей иммунизации против коклюша (табл. 3).

Использованы следующие аббревиатуры для указания применяемых вакцин:

- АКДС — по инструкции применяется для детей с 3 мес. до 3 лет 11 мес. 29 дней;
- Инфанрикс-Гекса (АаКДС) + ИПВ-ВГВ//ХИБ — у детей от 3 до 36 мес.;
- Инфанрикс (АаКДС) используется до 7-летнего возраста (с учетом календаря прививок приказ МЗ РФ, предусматривающий проведение второй ревакцинации против дифтерии и столбняка «анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов» [20], вакцина может вводиться детям с нарушенным графиком прививок до 7-летнего возраста для первичной вакцинации и первой ревакцинации, вторая ревакцинация осуществляется вакцинами с уменьшенным содержанием антигенов),
- Пентаксим (АаКДС) + ИПВ//ХИБ — у детей от 3 мес., не содержат ограничения возраста, рекомендуется использование до 6 лет включительно, так как содержание дифтерийного и столбнячного анатоксина выше, чем в АДС-М, используемой у лиц старше 6 лет;
- Адасель (АаКДС) — с 4 до 64 лет, для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка, содержит соответствующее АДС-М вакцине количество дифтерийного и столбнячного анатоксинов.

Общим положением является то, что ребенок с неизвестным прививочным анамнезом, а также не имеющий прививок против дифтерии, столбняка и коклюша, в качестве первичного курса защиты должен получить 3 и 1 ревакцинирующую дозу вакцины до 6 лет, в то время как после 6 лет и у взрослых первичный курс прививок состоит из двукратной вакцинации и 1 ревакцинации. Цельноклеточная коклюшная вакцина используется в соответствии с инструкцией до 4 лет. Это, а также то, что в статистических формах учета прививок коклюшная иммунизация включена только до 4 лет, способствовало формированию ложного стереотипа о невозможности защиты против коклюша детей более старшего возраста. Бесклеточные коклюшные вакцины могут и должны быть применены для иммунизации в более старшем возрасте, однако возраст их применения зависит от количественного содержания антигенов и дополнительных компонентов, что предусмотрено инструкциями (см. примечание к таблице 3). К сожалению, дети старше 7 лет и взрослые в нашей стране не

Таблица 3

**Схемы вакцинации и ревакцинаций против коклюша, дифтерии, столбняка,
с учетом использования различных зарегистрированных вакцин**

Ребенок в возрасте 3 месяца — 5 лет 11 мес. 29 дней	Получил до перерыва доз вакцины	Подлежит введению для завершения первичного курса прививок — 3 + 1 (вакцинация + ревакцинация) и минимальный интервал между дозами				Ревакцинация в 6 — 7 лет
		1 доза	2 доза	3 доза	RV1	RV2
Дети 6 лет и старше, ранее не привитые	0/неизвестно	АаКДС /АКДС	1,5 мес. АаКДС /АКДС	1,5 мес. АаКДС /АКДС	6 — 12 мес.* АКДС/ АаКДС/ АаКДС**	2***года (1 ****) АаКДС/АДС-М
	1	—	АаКДС /АКДС	1,5 мес. АаКДС /АКДС		
	2	—	—	АаКДС /АКДС		
	3	—	—	—		
	Первичный курс: 2 + 1 (ревакцинация) минимальный интервал между дозами				RV2 догоняющая для ввода в календарь	RV3 в 14 лет
	Введено	V1	V2	RV1	АаКДС/АДС-М	АаКДС/АДС-М
	0/неизвестно	АДС-М	АДС-М 1,5 мес.	АаКДС 9 — 12 мес.	2 года*** (1 год****)	2 года*** (1 год****)
	1					
	2					
	3					

* — интервал V3 — RV1 может быть сокращен до 6 мес.;

** — если ребенок 4 лет и старше получил 5 доз полиовакцины, для ревакцинации против дифтерии-столбняка-коклюша препаратом выбора является АаКДС и АаКДС;

*** — интервал 2 года для планового ввода в календарь после ревакцинации АКДС/АаКДС;

**** — интервал 1 год при использовании АаКДС для ввода в календарь после АДС-М или по эпидемиологическим показаниям как дополнительное введение.

могут получить первичную иммунизацию против коклюша. Для них может быть предложена схема — использование АДС-М в качестве первых 2 доз и 1 и последующие ревакцинации вакциной с коклюшным компонентом. Это определяется тем, что коклюш-содержащая вакцина со сниженным количеством антигенов в соответствии с инструкцией должна использоваться для ревакцинаций. Если же человек получил первичный комплекс препаратом АДС-М, вакцина с уменьшенным содержанием коклюшного компонента может быть введена в срок возрастной ревакцинации с интервалом 2 года, а в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по коклюшу — через 1 год после ревакцинации АДС-М анатоксином. Дополнительная доза коклюш-содержащей вакцины, введенная через 2 года после первой ревакцинирующей дозы, может снизить риск тяжелого течения коклюша более чем на 50%. Отдельного внимания заслуживает вопрос ревакцинации взрослых, с момента последнего введения вакцины у которых прошло более 10 лет. Необходимости возобновления первичного курса вакцинации нет, считается, что выработанные ранее клетки памяти в ответ на бустерную дозу реагируют достаточной

выработкой антител. Учитывая современные данные о снижении иммунного ответа у людей, переболевших коклюшем, и о повторных заболеваниях коклюшем в течение жизни, несмотря на традиционное мнение об отсутствии необходимости прививать переболевших, предложенная схема иммунизации должна распространяться и на тех, кто перенес коклюш, при этом можно считать заболевание первой встречей с антигеном, равноценной первой вакцинации, а так как для защиты от дифтерии и столбняка достаточно двух первых введений, то график будет соответствовать таковому для детей, однократно привитых. В литературе отсутствуют данные о плохой переносимости коклюш-содержащих вакцин после перенесенного заболевания.

Заключение

Массовая вакцинопрофилактика коклюша насчитывает более чем 60-летнюю историю. В довакцинальную эру коклюш занимал второе место среди детских каплевых инфекций по уровню заболеваемости, 80% заболевших были в возрасте до 5 лет, смертность у них составляла 5 и более на 1000 [18]. После введения массовой иммунизации

и достижения уровня привитости 90% произошло резкое снижение заболеваемости и смертности. Однако в последние 10 лет в благополучных до того странах начался рост регистрации коклюша, вначале среди детей первого года жизни, а в дальнейшем среди подростков и взрослых. Две из возможных причин этого для нашей страны были подтверждены проведенным исследованием: нарушение графика прививок практически у трети детей первых двух лет жизни и снижение титров антител через 3 и более лет после законченного курса вакцинации практически у 50% привитых. Это определяет необходимость изменения тактики вакцинации: применение корректирующих (догоняющих) графиков прививок и введение возрастных ревакцинаций [19]. Расширение групп детей, которые в рамках национального календаря прививок прививаются комбинированной пятивалентной вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом, а также внедрение бесклеточной вакцины против коклюша с уменьшенным содержанием антигенов для ревакцинирующих прививок, является важным механизмом снижения заболеваемости данной инфекцией [20].

Выводы

1. Ретроспективный анализ своевременности вакцинации против коклюша по данным прививочных сертификатов и историй развития (ф.112/у) свидетельствует, что только 63,15% детей получают первую вакцинацию в первые полгода жизни, а 10% начинают вакцинироваться после года, законченный курс вакцинации к 2 годам имеют 49,75% детей.

2. Первичный комплекс прививок, как цельноклеточной, так и бесклеточной вакциной не обеспечивает длительной защиты от коклюша, 44–50% привитых через 3 года после ревакцинации не имеют защитных титров антител.

3. Схема догоняющей иммунизации с укороченными интервалами между вакцинирующими и ревакцинирующей дозами до 6 месяцев и между ревакцинациями до 1–2 лет с использованием бесклеточных вакцин не противоречит нормативным отечественным документам и является принятой в мире.

Литература

1. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015 Weekly epidemiological, 90th YEAR /No. 35, 2015, 90: 433–460 <http://www.who.int/wer>
2. World Health Organization. SAGE Pertussis Working Group. Background paper. World Health Organization, Geneva. — 2014. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf.9 Accessed on 23 Jan 2019
3. N. Guiso a, B.D. Meade b, C. Heinz W.von K nig Pertussis vaccines: The first hundred years, Vaccine, 2020, 38; 1271–1276 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.022>
4. H.Etskovitz, N. Anastasio, E. Green, M. May Role of Evolutionary Selection Acting on Vaccine Antigens in the Re-Emergence of Bordetella Pertussis// Diseases 2019, 7, 35; 11p, doi:10.3390/diseases7020035
5. 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. [Электронный ресурс] — Режим доступа: URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053
6. Kilgore, P.E. Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention, Clin. Microbiol. Rev. — 2016. -Vol.293, №29. — 449–486 p.
7. Михеева, И.В. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений / И.В. Михеева, Т.С. Салтыкова, М.А. Михеева // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, № 4. — С. 14–23.
8. Миндлина, А.Я. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин // Пульмонология. — 2016. — Т. 26, № 5. — С. 560–569.
9. Burdin ,N. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis vaccines / N. Burdin , L.K. Handy, S.A. Plotkin // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2017. — Vol. 1, № 9. Available at: — URL: <http://cshperspectives.cshlp.org/Downl>
10. P. Jögi, H. Soeorg, M. Oona , T. Kaart, K.Toompere , T. Maskina , I. Koort, A.Rätsep I. Lutsar Dynamics of pertussis toxin IgG after symptomatic pertussis in children and adults. Vaccine, 2020, (38): 3196–3200 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.080>
11. Diavatopoulos, D.A. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing / D.A. Diavatopoulos, K.M.Edwards // CSH. Perspectives. — 2017. — Vol.9.- 9p.
12. M. Bonati, A. Clavenna Pertussis immunisation in newborn babies. The lancet.com/infection Vol 19 June 2019, p 577
13. Pertussis: Recommended vaccinations, EU CDC (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>)
14. Catch-Up Guidance for Children 7 through 18 Years of Age Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for Ages 18 Years or Younger—United States, 2019. www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf
15. WHO Table 3: Recommendations for Interrupted or Delayed Routine Immunization (Updated April 2019) https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf
16. Инструкция по проведению профилактических прививок против дифтерии и коклюша (активная иммунизация коклюшно-дифтерийной вакциной) (утв. Минздравом СССР 19.06.1957) <https://www.lawmix.ru/sss/144447>
17. СП 3.1.2.3162-14 Профилактика коклюша: санитарные правила — М., 2014.
18. Bordet, J. Le microbe de la coqueluche. Ann Inst Pasteur (Paris)/ J Bordet, O Gengou.// 1906.- Vol.20.- 731-741p.
19. F. Martínón-Torres,a, U. Heiningerc, A. Thomson, C. H. Wirsing von Könige Controlling pertussis: how can we do it? A focus on immunization. Expert review of vaccines, 2018 VOL. 17, NO. 4: 289–297 <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1445530>
20. О внесении изменений в приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального

календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2019 г. N 243н. [Электронный ресурс] — Режим доступа: — URL: <https://base.garant.ru/72296024/>

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015 Weekly epidemiological, 90th YEAR /No. 35, 2015, 90: 433–460 <http://www.who.int/wer>
2. World Health Organization. SAGE Pertussis Working Group. Background paper. World Health Organization, Geneva. — 2014. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf.9 Accessed on 23 Jan 2019
3. N. Guiso a, B.D. Meade b, C. Heinz W.von K nig Pertussis vaccines: The first hundred years, Vaccine, 2020, 38; 1271–1276 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.022>
4. H.Etskovitz, N. Anastasio, E. Green, M. May Role of Evolutionary Selection Acting on Vaccine Antigens in the Re-Emergence of Bordetella Pertussis// Diseases 2019, 7, 35; 11p, doi:10.3390/diseases7020035
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2019. — 254 s. [Elektronnyj resurs] — Rezhim dostupa:-URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053
6. Kilgore, P.E. Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention, Clin. Microbiol. Rev. — 2016. -Vol.293, №29. — 449–486 p.
7. Miheeva, I. V, Saltykova T. S., Miheeva M. A.// 'Celesobraznost' i perspektivy vakcinoprofilaktiki koklyusha bez vovrastnyh ogranichenij/ ZHurnal Infektologii. -2018. -T.10,№4. — С 14-23.
8. Mindlina, A.YA., Polibin R.V. //O neobходимosti sovershenstvovaniya taktiki immunorofilaktiki koklyusha / Pul'monologiya. — 2016. — T. 26, № 5. — S. 560-569
9. Burdin ,N. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis vaccines / N. Burdin , L.K. Handy, S.A. Plotkin // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2017. — Vol. 1, № 9. Available at: — URL: <http://cshperspectives.cshlp.org/Down>
10. P. Jögi, H. Soeorg, M. Oona , T. Kaart, K.Toompere , T. Maskina , I. Koort, A.Rätsep I. Lutsar Dynamics of pertussis toxin IgG after symptomatic pertussis in children and adults. Vaccine, 2020, (38): 3196–3200 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.080>
11. Diavatopoulos, D.A. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing / D.A. Diavatopoulos, K.M.Edwards // CSH. Perspectives. — 2017. — Vol.9.- 9p.
12. M. Bonati, A. Clavenna Pertussis immunisation in newborn babies. The lancet.com/infection Vol 19 June 2019, p 577
13. Pertussis: Recommended vaccinations, EUCDC (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>)
14. Catch-Up Guidance for Children 7 through 18 Years of Age Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for Ages 18 Years or Younger—United States, 2019. www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf
15. WHO Table 3: Recommendations for Interrupted or Delayed Routine Immunization (Updated April 2019) https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf
16. "Instrukciya po provedeniyu profilakticheskikh privivok protiv difterii i koklyusha (aktivnaya immunizaciya koklyushno-difterijnoj vakcinoj)" (utv. Minzdravom SSSR 19.06.1957) <https://www.lawmix.ru/sssr/144447>
17. SP 3.1.2.3162-14 Profilaktika koklyusha: sanitarnye pravila — M., 2014.
18. Bordet, J. Le microbe de la coqueluche. Ann Inst Pasteur (Paris)/ J Bordet, O Gengou.// 1906.- Vol.20.- 731-741p.
19. F. Martín-Torres, U. Heininger, A. Thomson, C. H. Wirsing von Könige Controlling pertussis: how can we do it? A focus on immunization. Expert review of vaccines, 2018 VOL. 17, NO. 4: 289–297 <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1445530>
20. O vnesenii izmenenij v prilozhenie N 1 k prikazu Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 21 marta 2014 g. N 125n "Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam": Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya RF ot 24 aprelya 2019 g. N 243n. [Elektronnyj resurs] — Rezhim dostupa: — URL: <https://base.garant.ru/72296024/>

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Иозефович Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел: 8(812)234-56-59, e-mail: Olia004@yandex.ru

Фригман Ирина Владимировна — старший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-56-59, e-mail: Fridiv@mail.ru

Начарова Елена Петровна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-56-59, e-mail: aranel@list.ru

Тихомирова Ксения Кирилловна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, старший лаборант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ МОБИЛЬНОЙ БРИГАДЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Д.А. Гусев¹, О.Н. Леонова¹, С.Г. Дугин², Н.Л. Смирнова¹, А.С. Шеломов¹

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

²Благотворительный фонд «Гуманитарное действие», Санкт-Петербург, Россия

Mobile team performance in integrated palliative care for patients with HIV infection

D.A. Gusev¹, O.N. Leonova¹, S.G. Dugin², N.L. Smirnova¹, A.S. Shelomov¹

¹City Center for the Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Charitable Foundation «Humanitarian Action», Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен опыт работы мобильной бригады в комплексной паллиативной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Цель: проанализировать эффективность работы мобильной бригады как ключевого компонента паллиативной помощи больным с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями.

Материалы и методы: в 2018 г. совместным проектом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) и благотворительного фонда «Гуманитарное действие» создана мобильная бригада для оказания выездной медицинской, социальной и психологической помощи больным с ВИЧ-инфекцией. Основными задачами мобильной бригады были мониторинг течения заболевания, оценка эффективности проводимого лечения, а также выявление показаний для госпитализации в стационар. Кроме того, осуществлялась социальная помощь и психологическая поддержка пациентов и их родственников.

Результаты: на курации у специалистов мобильной бригады находились 79 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые по состоянию здоровья не могли самостоятельно прибыть на обследование в Центр СПИД и получить антиретровирусную терапию. В статье представлены результаты работы проекта за 2018–2019 гг., изучен состав пациентов, их потребности в различных видах помощи, а также оценены проблемы в оказании данного вида услуг пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Заключение: с учетом роста количества пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями работа мобильных бригад является высокоэффективным звеном комплексной медицинской, социальной и психологической помощи. Кроме того, создание мобильных бригад может быть результатом успешного взаимодействия Центра СПИД и профильных НКО.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, паллиативная помощь, мобильная бригада.

Abstract

The article presents the experience of the mobile team as an integral component of palliative care for patients with HIV infection.

Objective: To analyze the effectiveness of the mobile team as a key component of palliative care for patients with advanced stages of HIV infection and comorbid conditions.

Materials and methods: In 2018, a joint project of the St. Petersburg AIDS Center and the BF (charity foundation) «Humanitarian Action» created a mobile team to provide on-site medical and social assistance to patients with HIV infection. The article presents the results of the project for 2018–2019. We studied the composition of patients, their needs for various types of support, as well as assessing the problems in providing this type of service to patients with HIV infection.

The analysis of the work of the mobile team for 2018–2019. The composition of patients in need of medical and social assistance was studied.

Results. In the supervision of the mobile team were 79 patients with HIV. The main tasks of the mobile team were to identify patients with HIV infection who suffered from severe opportunistic diseases, for various reasons they could not come to the doctor's center for antiretroviral therapy, and also monitor the effectiveness of treatment and psychological support for sedentary and hard-to-reach groups of patients.

Conclusion: Given the increase in the number of patients with advanced HIV infection and comorbid conditions, the creation of mobile teams that are part of palliative care is an essential part of comprehensive medical and social care.

Key words: HIV infection, palliative care, mobile team.

Введение

В настоящее время ВИЧ-инфекция остается одной из самых актуальных проблем мирового и отечественного здравоохранения. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении заболевания, указанная проблема далека от своего решения [2–4].

Достаточно большое количество пациентов с ВИЧ либо не знают о своем статусе, либо знают, но не обращаются за медицинской помощью. В результате пациент попадает в поле зрения специалистов на продвинутых стадиях, когда назначение специфической терапии полностью не решает всех проблем [5, 6].

Поздние стадии ВИЧ-инфекции характеризуются развитием тяжелых оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний, зачастую приводящих к инвалидизации пациентов, и, как следствие, их маломобильности. Практически у всех таких больных возникает каскад медицинских, социальных и психологических проблем [1].

В связи с этим становится чрезвычайно актуальным и востребованным оказание полноценной паллиативной медицинской помощи, как в стационарных условиях, так и на дому.

Служба паллиативной медицинской помощи при ВИЧ-инфекции была организована почти 20 лет назад, и уже накопился определенный опыт, но, к сожалению, она до сих пор находится на этапе формирования и нуждается в дальнейшем всестороннем развитии [7]. Традиционно паллиативную помощь связывают с терминальными стадиями заболевания. При ВИЧ-инфекции паллиативная помощь включает действия, направленные на физические, эмоциональные, психосоциальные, духовные нужды больных с ВИЧ-инфекцией и их семей от момента постановки диагноза до развития конечных стадий заболевания и терминальной стадии болезни [7, 8].

Паллиативная помощь в области ВИЧ-инфекции отличается от таковой при онкологической и другой патологии. Особенностью паллиативной помощи при ВИЧ-инфекции является тот факт, что своевременная адекватная комплексная помощь в составе междисциплинарного коллектива может позволить не только стабилизировать состояние больного, каким бы тяжелым оно ни было, но и улучшить большинство жизненных показателей до уровня вполне курабельного состояния с возможностью дальнейшего наблюдения за пациентом в амбулаторных условиях [6, 9].

Таким образом, паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции подразумевает возможность временного восстановления состояния пациента, его выписки из стационара, а также последующее медицинское, социальное и психологическое со-

провождение и психоэмоциональную поддержку больного и членов его семьи.

Цель исследования — проанализировать эффективность работы мобильной бригады как ключевого компонента паллиативной помощи больным с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями.

Материалы и методы

В 2018 г. совместным проектом Центра СПИД и БФ «Гуманитарное действие» создана мобильная бригада для оказания выездной медицинской, социальной и психологической помощи больным с ВИЧ-инфекцией.

Основную целевую группу проекта составили больные с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями. На курацию были взяты малодоступные пациенты или пациенты, дистанцировавшиеся от медицинской помощи в силу различных причин (активные наркозависимые, инвалиды, малоимущие, пациенты, проживающие в отдаленных районах, матери с малолетними детьми, лица, освобожденные из мест лишения свободы). Медицинское, социальное и психологическое сопровождение осуществлялось на основании заключенных с гражданами или их законными представителями договоров установленной формы, определяющих виды и объем предоставляемых услуг, сроки, в которые они должны быть предоставлены, а также ответственность сторон.

Задачи мобильной бригады:

1. Выявление пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями, нуждающихся в медицинской, социальной и психологической помощи на дому (после выписки из стационара или по согласованию с лечащим врачом поликлиники).
2. Определение показаний для госпитализации пациентов с ВИЧ-инфекцией в стационар Центра СПИД.
3. Решение вопроса по оформлению (или переосвидетельствованию) инвалидности.
4. Составление и реализация индивидуального плана оказания медицинской помощи и определение потребностей в случае каждого конкретного пациента.
5. Мониторинг режима приема пациентом антиретровирусной терапии (АРТ) и мониторинг побочных эффектов АРТ.
6. Консультирование труднодоступных и низкомотивированных пациентов по восстановлению приема АРТ.
7. Доставка АРТ лицам, которые не могут самостоятельно получать препараты в Центре СПИД.

8. Вовлечение лиц из ближайшего окружения в процесс сопровождения пациента для сохранения приверженности.
9. Работа по запросу самих пациентов в зависимости от их ситуации, требующая помощи разных специалистов, включая психологов и социальных работников.
10. Обучение близких людей или родственников элементам ухода за тяжелыми пациентами, нуждающимися в постороннем уходе.

Совместное руководство проектом осуществляли главный врач Центра СПИД профессор Д.А. Гусев и генеральный директор БФ «Гуманитарное действие» С.Г. Дугин.

В состав мобильной бригады вошли:

- Куратор проекта — заведующая отделением паллиативной медицины Центра СПИД д.м.н. О.Н. Леонова.
- Врачи-инфекционисты отделения паллиативной медицины Центра СПИД.
- Медицинские сестры отделения паллиативной медицины Центра СПИД.
- Социальные работники БФ «Гуманитарное действие».
- Психологи БФ «Гуманитарное действие».

Результаты и обсуждение

В проект были привлечены 79 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Все пациенты в связи с тяжестью своего состояния и прогрессированием заболевания нуждались в сторонней помощи, из них 32% женщин и 68% мужчин. Средний возраст пациентов составил $43,1 \pm 2,6$ лет. Половой путь заражения был у 40 (51%) больных, остальные 39 (49%) заразились ВИЧ-инфекцией при инъекционном употреблении наркотических веществ. Средний период времени с момента заражения составил $10,2 \pm 1,5$ лет. В основном, услуги мобильной бригады были оказаны пациентам с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, из которых более 70% имели 4В стадию. Пациенты с 4Б и 4А стадиями ВИЧ-инфекции составили всего 26,6% (рис. 1).

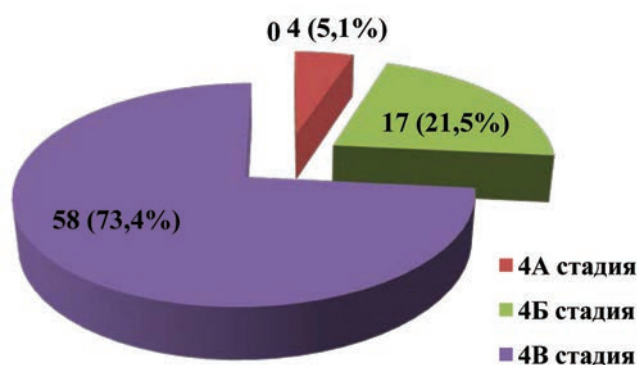


Рис. 1. Стадии ВИЧ-инфекции у курируемых пациентов

Треть больных имели различные коморбидные состояния: хронический вирусный гепатит, в том числе на цирротической стадии; перенесенные травмы позвоночника, черепно-мозговых травмы; острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и др. (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующая патология у курируемых пациентов (n=79)

Заболевание	Абс. количество	%
Травмы опорно-двигательного аппарата	7	9,0
Врожденное заболевание позвоночника	1	1,3
Хронический вирусный гепатит, из них на цирротической стадии	52/9	66,0
Полинейропатия токсического генеза	3	4,0
Заболевания пищеварительной системы	79	100
Заболевания мочевыделительной системы	32	40,5
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ОНМК, ГБ)	11	14,0
Онкологические заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией	2	2,5
Заболевания кожи и слизистых оболочек (тяжелый псориаз и пиодермия)	4	5,1
Эхинококкоз печени	1	0,3

Все пациенты имели оппортунистические заболевания на фоне ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Оппортунистические заболевания у курируемых пациентов (n=79)

Оппортунистические заболевания	Абс. количество	%
ВИЧ-энцефалит	12	15,2
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМА)	4	5,1
Перенесенный генерализованный туберкулез	3	4,0
Токсоплазмоз головного мозга	2	2,5
Кандидозные поражения (пищевод, кожа и слизистые оболочки)	79	100
Онкология (рак шейки матки, лимфома головного мозга)	2	2,5
ЦМВ-инфекция с поражением зрения	2	2,5
Менингоэнцефалит неуточненной этиологии	2	2,5
Полинейропатия ВИЧ-этиологии	29	37,0
ДМТ >10%	39	49,4
Выраженные нейрокогнитивные нарушения	63	80,0
Прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению повседневной деятельности	22	28,0

При первичном осмотре пациентов врачами-инфекционистами мобильной бригады было выявлено большое количество разнообразных жалоб (табл. 3). Наиболее часто пациентов беспокоили повышение температуры тела, выраженная слабость, снижение массы тела более чем на 10%, вплоть до кахексии (у каждого десятого больного). Наиболее сильное влияние на самочувствие пациентов оказывали жалобы на анорексию, тошноту, неукротимую рвоту, в 74% случаев развивались тревожные состояния, депрессии.

Таблица 3

Жалобы пациентов при первичном осмотре

Жалобы	Абс. количество	%
Повышение температуры тела	26	33,0
Выраженная слабость	62	78,5
Дефицит массы тела >10%	42	53,1
Затруднение глотания	34	43,0
Слабость в нижних конечностях	52	66,0
Головная боль	61	77,2
Парез/параличи конечностей	46	58,2
Повышенная потливость	21	27,0
Диарея	16	20,2
Тошнота или анорексия	13	16,4
Онемение, покалывание или боль в конечностях	19	24,0
Проблемы со зрением различной этиологии	19	24,0
Кашель и/или одышка	24	30,4

У 17 (22%) пациентов была определена утрата трудоспособности, а также потребность в дополнительном уходе. 43 (68%) пациента вообще были не способны себя обслужить. В связи с этим они были госпитализированы в отделение паллиативной медицины СПб Центра СПИД как по медицинским, так и по социальным показаниям. Из числа госпитализированных пациентов 26 была оформлена (переоформлена) группа инвалидности.

Антиретровирусная терапия впервые была назначена 28 (35,4%) пациентам. На начало включения в проект АРТ получал 51 больной, но из них самостоятельно прервали терапию или нерегулярно принимали препараты 65% пациентов. Даже при приеме АРТ у 38% пациентов определялась виремия ВИЧ, что говорило о низкой приверженности лечению. Данная проблема чаще была связана с невозможностью своевременного приема терапии в связи с развитием нарушения нейрокогнитивных функций, а также в связи с недостаточными знаниями родственников правил и режимов приема АРТ.

Из 79 пациентов, состоящих на курации мобильной бригады, в период работы умерли 6 (7,5%)

пациентов, из них 4 женщины и 2 мужчины. Причины смерти представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Причины смерти курируемых пациентов

38 пациентам потребовались повторные выезды мобильной бригады с целью осмотра, выработки приверженности к АРТ или в связи с ухудшением состояния. Проведено 63 забора крови. Из всех выездов 72 были проведены совместно с психологом. У социального работника на курации по получению и доставке АРТ терапии находилось 17 пациентов.

В процессе работы были выявлены следующие проблемы в работе мобильной бригады: трудности в подписании информированного согласия на оказание услуг мобильной бригады при первичном визите (недоверие пациентов). Пациенты зачастую принимали мобильную бригаду за бригаду скорой помощи, требуя оказания им экстренной помощи, а также транспортировки в стационар. Ряд пациентов, как правило, употребляющих ПАВ, не могли критически оценить свое состояние и категорически отказывались от госпитализации в стационар для обследования и лечения. К таким больным осуществлялся выезд на дом психолога, а при необходимости подключался нарколог. Также забор крови на дому у таких пациентов был затруднен в связи с труднодоступностью периферических вен.

Почти половина больных имели низкий социальный уровень, в квартирах отсутствовали элементарные санитарно-бытовые условия. Более чем в 80% случаев пациенты проживали или в одиночестве или с пожилыми родителями, за которыми также требовался уход. К таким пациентам привлекались районные социальные службы. Очевидна возрастающая потребность в сестринском уходе для социально дезадаптированных и инвалидизированных пациентов с ВИЧ.

Заключение

С учетом роста количества пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и коморбидными состояниями работа мобильных бригад является высокоэффективным звеном комплексной медицинской, социальной и психологической помощи. Кроме того, создание мобильных бригад может быть результатом успешного взаимодействия Центра СПИД и профильных НКО.

Анализ работы мобильной бригады показал, что благодаря выездным формам работы с тяжелыми больными ВИЧ-инфекцией удается своевременно определить показания для направления в стационар, повысить приверженность к лечению, решить социальные и психологические проблемы пациентов, помочь ближайшему окружению в вопросах ухода и наблюдения за больными ВИЧ. Кроме того, оказание помощи на дому позволяет сохранить приемственность в наблюдении и лечении пациента, повысить качество и продолжительность жизни, снизить смертность от ВИЧ-инфекции. Итоги работы проекта наглядно демонстрируют возможности успешного взаимодействия государственного учреждения здравоохранения и социально ориентированной некоммерческой организации в процессе оказания помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 55–64.
2. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом // ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. — 2019. — № 42. — С. 14–21
3. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: нац. рук. / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 606 с.
4. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 6. — Приложение № 6.
5. Покровская, А.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-положительным лицам / А.В. Покровская, Н.Н. Ладная, О.Г. Юрин // Эпидемиологи и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 1. — С. 12–18.
6. Левина, О.С. Отношение ВИЧ инфицированных людей к лечению / О.С. Левина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 64–68.
7. Леонова, О.Н. Паллиативная помощь для пациентов с ВИЧ-инфекцией на опыте работы Санкт-Петербургского центра СПИД / О.Н. Леонова [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Материалы Международной научно-практической конференции // Журнал инфектологии. — 2017. — Приложение 1. — Т. 9, № 4. — С. 276–277.
8. Гайсина, А.В. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств / А.В. Гайсина [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. — 2016. — № 2. — С. 6–21.
9. Леонова, О.Н. Организация паллиативной помощи для пациентов с ВИЧ-инфекцией на опыте работы стационара Санкт-Петербургского центра СПИД / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Д.А. Гусев // Уральский медицинский журнал. — 2016. — № 9 (142). — С. 81–87.

References

1. Leonova ON, Stepanova EV, Belyakov NA. Severe comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. HIV infection and immunosuppressive disorders. 2017; 9(1):55-64.
2. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS // HIV infection. Newsletter. — 2019. — No. 42. — S. 14-21.
3. Pokrovsky, V.V. HIV infection and AIDS: nat. hands. / V.V. Pokrovsky. — Moscow: GEOTAR-Media, 2013. - 606 p.
4. Pokrovsky V.V. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection / V.V. Pokrovsky, O.G. Yurin, A.V. Kravchenko, V.V. Belyaeva, T.N. Ermak, V.G. Canestri, V.I. Shahgildyan, N.V. Kozyrina, V.V. Buravtsova, R.S. Narsia, O.N. Khokhlova, A.V. Pokrovskaya, O.S. Efremova, V.V. Konnov, U.A. Kuimova, A.A. Popova, E.E. Voronin, L.Yu. Afonina I.A. Vasiliev V.N. Zimina // Epidemiology and Infectious Diseases. Actual issues. — No. 6. — 2018. — Appendix No. 6
5. Pokrovskaya, A.V. Cascade model in assessing the effectiveness of the organization of medical care for HIV-positive people / A.V. Pokrovskaya, N.N. Okay, O.G. Yurin // Epidemiologists and Infectious Diseases. Actual issues. — 2015. — No. 1. — S. 12-18.
6. Levina, O.S. The ratio of HIV-infected people to treatment / O.S. Levina // HIV infection and immunosuppression. — 2011. — Т. 3, No. 1. — S. 64–68.
7. Leonova O.N., Stepanova E.V., Smirnova N.L., Shelomov A.S. Palliative care for patients with HIV infection based on the experience of the St. Petersburg AIDS Center. In: Actual Issues of HIV Infection. Materials of the International scientific-practical conference // Journal of Infectology. — 2017. — Appendix 1. — Т. 9, No. 4. — S. 276–277.
8. Gaysina A.V., Magonov E.P., Gromova E.A., et al. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive disorders // Radiation diagnosis and therapy. — 2016. — No. 2. — S. 6–21.
9. Leonova O.N., Stepanova E.V., Gusev D.A. Organization of palliative care for patients with HIV infection based on the experience of the in-patient department of the St. Petersburg AIDS Center // Ural Medical Journal. — 2016. — No. 9 (142). — S. 81–87.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Леонова Ольга Николаевна — заведующая отделением паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Дугин Сергей Георгиевич — генеральный директор фонда «Гуманитарное действие»; e-mail: sergey@haf-spb.org

Смирнова Нина Львовна — врач-инфекционист отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; e-mail: sm_nina@bk.ru

Шеломов Алексей Сергеевич — врач-инфекционист отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; e-mail: shelomov_rambov@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СЕЗОННОГО ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

М.К. Ерофеева, М.Г. Позднякова, Е.Г. Головачева

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

Comparative clinical efficacy of medicine in non-specific prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children during the period of seasonal increase incidence

M.K. Erofeeva, M.G. Pozdnyakova, E.G. Golovacheva

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

Резюме

Цель: открытое сравнительное, рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») и «Умифеновир» для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 6 лет в организованных коллективах.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 207 детей в возрасте ≥ 6 лет соматически здоровые, посещающие организованные образовательные коллективы. Согласно протоколу исследования, дети были рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n=102$) получала препарат Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3»), капсулы (ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия), 2-я группа ($n=105$) — «Умифеновир» капсулы 100 мг («Фармстандарт Лексредства», Россия). Оценивалась частота побочных реакций на препараты и нежелательных явлений на фоне приема лекарственных средств и в течение 3 недель после. Профилактическая эффективность оценивалась путем расчёта величины — индекс эффективности, определения sIgA, а также на основании сравнительной заболеваемости детей, включенных в исследование с общей заболеваемостью в Санкт-Петербурге.

Результаты: исследуемые препараты показали высокий профиль безопасности и соответствующую клиническую эффективность по предупреждению гриппа и ОРВИ. Оба препарата на фоне профилактического приема стимулировали выработку секреторного IgA. Выявлена тенденция к снижению заболеваемости ОРВИ в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и другим ОРВИ в Санкт-Петербурге во время проведения исследования. Полученные данные позволяют рекомендовать применение препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (лекарственная форма — капсулы) для профилактики

Abstract

Objective: comparative open-label randomized study of the safety and efficacy of the drugs Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole («Cytovir-3») and Umifenovir for prophylactic influenza and acute respiratory viral infections in children aged over 6 in organized groups.

Materials and methods. 207 healthy children ≥ 6 years old of organized educational groups. According to study protocol they were divided into 2 groups: 102 children were randomized to receive Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole (Cytovir-3, Group 1), capsules (JSC MB-SPC «Cytomed», Russia) while 105 children were randomized to receive Umifenovir 100 mg (Group 2) capsules (Pharmstandard Leksredstva, Russia). The frequency of adverse reactions on drugs and adverse events was assessed while taking drugs and within 3 weeks after. Efficiency was assessed by calculate value of prophylactic efficiency index in comparison groups. Efficacy was analyzed on the basis of the comparative incidence of children included in the study with a total incidence in Saint-Petersburg.

Results: the studied drugs showed a high safety profile and match preventive clinical efficacy against influenza and acute respiratory viral infections. Both drugs during prophylactic administration stimulated the production of secretory IgA. A tendency to a decrease in the incidence of acute respiratory viral infections in groups of children taking the studied drugs was revealed and compared with general indicators reflecting the integrated epidemic situation of influenza and other acute respiratory viral infections in Saint-Petersburg during the study. The data obtained allow us to recommend the use of the drug Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole («Cytovir-3») (dosage form — capsules) for the prevention of respiratory diseases in organized children's groups during the period of seasonal increase in the incidence of influenza and acute respiratory viral infections.

респираторных заболеваний в организованных образовательных детских коллективах в период сезонного повышения заболеваемости.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика ОРВИ, дети организованных коллективов, «Цитовир-3», «Умифеновир».

Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре сезонных эпидемических заболеваний у людей. Во всех странах мира им принадлежит основной экономический ущерб среди инфекционных болезней. В Российской Федерации среднемноголетняя заболеваемость ОРВИ за период 2009–2018 гг. составила почти 20 тыс. на 100 тыс. населения. В 2018 г. отмечался некоторый подъем заболеваемости по сравнению с 2017 г. и было зарегистрировано 127 случаев летального исхода при гриппе, из них 14 случаев среди детей до 17 лет, в 2017 г. — 46 случаев, 13 случаев у детей до 17 лет [1].

Одним из эпидемиологически и экономически эффективных средств профилактики гриппа является вакцинация. Специфическая профилактика других респираторных вирусных инфекций на сегодняшний день, за редким исключением, не разработана. В этой связи заслуженная роль принадлежит лекарственным противовирусным средствам, имеющим, помимо лечебного, профилактическое применение. Неспецифическая профилактика особенно важна для лиц, относящихся к группам риска по неблагоприятному течению ОРВИ, для взрослых и детей, посещающих организованные коллективы, и в случаях, если противопоказана вакцинация против гриппа.

В 2018 г. опубликованы методические рекомендации МР 3.1.0140–18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций» [2]. Перечень включает 11 групп фармпрепаратов. За место в этом списке может побороться оригинальный отечественный противовирусный препарат «Цитовир-3», обладающий иммуномодулирующей активностью. Препарат активен в отношении вирусов гриппа А и В и других вирусов респираторного тракта. Хорошо изучен, так как существует на рынке лекарственных средств более 9 лет (РУ № Р N000195/01 от 10.06.2010). Разрешен к применению у детей: с 6 лет в форме капсул, от 1 года в виде порошка и сиропа.

При профилактическом действии препарат повышает потенциальную метаболическую активность клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов), что в случае развития инфекции увеличивает их способность к поглощению и разрушению бактериальных и ви-

Key words: influenza, acute respiratory viral infections, prevention, children of organized groups, antiviral drugs, «Cytovir-3», «Umifenovir».

русных агентов за счет усиления ферментативной (окислительной) активности, синтеза катионных белков и увеличения числа фагоцитирующих клеток. При этом исходное состояние метаболической активности клеток врожденного иммунитета, в отсутствие инфекционных агентов, не изменяется, находясь в пределах нормальных значений [3].

Бендазол индуцирует в организме выработку эндогенного интерферона. Альфа-глутамил-триптофан (тимоген) является синергистом иммуностимулирующего действия бендазола, нормализуя Т-клеточное звено иммунитета. Аскорбиновая кислота активизирует гуморальное звено иммунитета; нормализует проницаемость капилляров, уменьшая тем самым воспаление; проявляет антиоксидантные свойства, нейтрализуя кислородные радикалы, сопровождающие воспалительный процесс [3].

Клиническая значимость иммунологических эффектов «Цитовира-3» была показана в ряде клинических испытаний. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании препарата с участием 424 молодых мужчин 18–19 лет было показано, что «Цитовир-3» достоверно сокращал заболеваемость острыми респираторными инфекциями [4]. По результатам еще одного клинико-эпидемиологического наблюдения [5] с участием 640 человек применение «Цитовира-3» по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня подряд сопровождалось достоверным снижением общей заболеваемости острыми респираторными инфекциями в организованных коллективах. При этом количество случаев осложненного течения ОРВИ с развитием острых бронхитов снижалось в 5,8 раза, а пневмоний — в 13 раз. Исследование состояния иммунной системы у лиц, получавших «Цитовир-3» курсом в 4 дня в сравнении с группой лиц, принимавших симптоматическое лечение, показало активацию клеточного звена иммунного ответа, проявлявшегося в достоверном увеличении числа Т-лимфоцитов с дифференцировочными рецепторами CD3, CD4, не выявлено отличий между группами в экспрессии маркера CD8. Кроме того, в основной группе отмечено достоверное увеличение экспрессии CD20 (числа В-лимфоцитов), тогда как в контрольной группе наблюдали снижение экспрессии этих рецепторов [6].

Результаты, полученные в ходе ранее выполненных клинических испытаний, продолжитель-

ный опыт применения препарата «Цитовир-3» в рамках пострегистрационного мониторинга показали высокий профиль безопасности и позволили выполнить настоящее сравнительное исследование.

Цель исследования — открытое сравнительное, рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») и «Умифеновир» для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 6 лет в организованных коллективах.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смординцева. Для проведения сравнительного анализа эффективности противовирусного препарата «Цитовир-3» в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ в исследовании приняли участие 207 соматически здоровых детей в возрасте от 6 до 13 лет. Они были рандомизированы на 2 группы: основная группа ($n = 102$: мальчики $n = 60$ (58,8%), девочки $n = 42$ (41,2%)) получала препарат «Цитовир-3» капсулы (ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия; произведено по контракту АО «Цитомед», Финляндия) в течение 12 дней по 1 капсуле 1 раз в день, контрольная группа ($n = 105$: мальчики $n = 59$ (56,2%), девочки $n = 46$ (43,8%)) — «Умифеновир» капсулы 100 мг («Фармстандарт Лексредства», Россия) в течение 3 недель 2 раза в неделю в возрастных дозировках. Отбор добровольцев осуществлялся в соответствии с критериями включения/невключения. Группы были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,7$), возрасту, по данным физикального обследования, по структуре перенесенных заболеваний, по исходному содержанию секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Средний возраст детей, включенных в исследование, составил в основной группе — $8,75 \pm 2,16$ лет и в группе сравнения — $7,63 \pm 1,79$ лет соответственно ($p > 0,1$).

Оба исследуемых препарата относятся к противовирусным средствам, зарегистрированы в РФ и разрешены к применению у детей, «Умифеновир» с 3 лет, «Цитовир-3» с 6 лет.

Клиническое исследование проводилось в период с ноября 2016 г. по май 2017 г.

Оценка эффективности исследуемых препаратов формировалась на основании анализа результатов по заболеваемости гриппом и ОРВИ в группах сравнения (главная точка), а также путем оценки расчетной величины (индекс эффективности), отражающей профилактические свойства исследуемых препаратов.

Расчет индекса эффективности (ИЭ):

$$\text{ИЭ} = \frac{\% (\text{абс. кол} - \text{во}) \text{ заболевших в контрольной группе}}{\% (\text{абс. кол} - \text{во}) \text{ заболевших в основной группе}}$$

Заболеваемость оценивалась по абсолютному и относительному количеству детей, заболевших гриппом и ОРВИ за время участия в исследовании в каждой из групп. Регистрация абсолютного количества заболевших проводилась по первичной обращаемости за медицинской помощью. Относительное количество заболевших получено расчетным путем, исходя из численности групп сравнения.

Исходное состояние местной иммунологической резистентности у детей в группах сравнения оценивали по уровню секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне до и после приема препаратов, проведен сравнительный внутри- и межгрупповой анализ полученных результатов. Определение sIgA проводили по стандартной методике твердофазным иммуноферментным методом на наборах компании Dia Metra (Германия).

Оценка безопасности включала выявление, регистрацию, анализ и оценку нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, контроль динамики данных физикального обследования и определения показателей жизненных функций (термометрия, частота сердечных сокращений, артериальное давление и частота дыхания).

Для математической обработки данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 22. С целью проверки достоверности различий между выборками применялось вычисление критерия Стьюдента (T-test для парных и независимых выборок с нормальным распределением), а также критерия Уилкоксона и критерия Манна — Уитни (W для парных и U независимых выборок с распределением, отличающимся от нормального). Нормальность распределения в выборках оценивалась по критерию Лиллиефорса. Применяемый порог значимости — 95% уровень достижения нулевой статистической гипотезы ($p \leq 0,05$). При обработке анамнестических сведений, отражающих сравнительную частоту заболеваемости в сравниваемых группах, значимость различий определялась с использованием критерия хи-квадрат. В ряде случаев использовались поправка Йетса и точный критерий Фишера. Данные представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратических отклонений ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Анализ исходных физикальных данных показал, что изначально состояние всех детей рассматривалось как удовлетворительное, обследуемые не предъявляли жалоб на состояние здоровья.

Показатели распределения параметров артериального давления у участников в сравниваемых группах составили в группе принимавших «Цитовир-3»: $108,3 \pm 7,8 / 67,2 \pm 5,0$ мм рт. ст.; в группе принимавших «Умифеновир» $104,6 \pm 9,8 / 65,6 \pm 5,7$ мм рт.ст. (для систолического давления $U = 4214,0$; $p = 0,008$; для диастолического давления $U = 4419,0$; $p = 0,03$). Несмотря на наличие статистических различий, разница межгрупповых средних значений составила для систолического давления — 3,7 мм рт.ст; для диастолического давления — 1,6 мм рт. ст., что не имеет существенных физиологических различий. Показатели распределения параметров пульса составили в группе принимавших «Цитовир-3»: $81,9 \pm 6,0$ мм рт.ст.; в группе принимавших «Умифеновир»: $81,7 \pm 7,8$ мм рт. ст. и также не имели межгруппового различия ($U = 5181,0$; $p = 0,68$).

В период приема препарата средние значения температуры тела составили: $36,3 \pm 0,2$ °C в группе принимавших «Умифеновир»; в группе принимавших «Цитовир-3» — $36,4 \pm 0,2$ °C и не имели физиологических межгрупповых различий. При этом колебания температуры тела у детей в группах не выходили за пределы значений нормы, а гемодинамические показатели (артериальное давление, пульс) в процессе исследования оставались в пределах нормы и статистически значимо не отличались от исходных значений.

Результаты по оценке клинической эффективности

Анализ анамнестических данных по структуре заболеваемости свидетельствовал, что основная доля ранее перенесенных состояний в группах сравнения приходилась на ОРВИ с поражением верхних дыхательных путей (табл. 1). Другие нозологические формы (за исключением ветряной оспы) составили незначительную часть. При сравнительном статистическом анализе их

долевые значения в основной и контрольной группах не имели достоверных статистических различий.

В ходе проспективного клинического исследования установлено, что у детей с 6 лет, посещающих детские учреждения дошкольного и школьного образования, исследуемые препараты показали сходную эффективность в отношении профилактики гриппа и ОРВИ в период неустойчивой эпидемической ситуации по респираторным инфекциям (2016–2017 гг). В результате профилактики исследуемыми препаратами и последующего наблюдения установлено, что доля заболевших в обеих группах не превышала 7% (основная группа — 1,96%, контрольная группа — 6,67%). При этом общая заболеваемость в той же возрастной группе с учетом вакцинации части детей по Санкт-Петербургу в период наблюдения составляла 13,6% [7]. Сравнительная оценка количества заболевших в исследуемых группах с использованием точного критерия Фишера не выявила статистически значимых различий между группами по данному показателю ($p = 0,087$) с последующим вычислением разности долей положительных результатов с построением для нее 95% доверительного интервала. Из вычисленных значений следует, что с вероятностью 95% можно утверждать, что истинная величина различия долей положительных результатов попадает в интервал между (– 0,29) и 10,29%. Вычисленный доверительный интервал содержит ноль, поэтому различия заболеваемости в группах сравнения статистически не значимы.

Расчет индекса эффективности (ИЭ) показал, что препарат «Цитовир-3» капсулы по данным показателям несколько превосходил препарат сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Полученная величина индекса эффективности ($ИЭ = 6,67\% / 1,96\% = 3,4$) для препарата «Цитовир-3» в капсулах свидетельствует о том, что в основной группе доля заболевших детей была в 3,4 раза мень-

Таблица 1

Структура анамнестической заболеваемости детей групп сравнения

Перенесенные заболевания	Группа принимавших Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (основная группа, n = 102)		Группа принимавших «Умифеновир» (контрольная группа, n = 105)		Значимость различий	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	χ^2	p
ОРВИ	102	100	105	100	—	—
Ветряная оспа	27	26,0	31	29,8	0,38	0,54
Ангина	8	7,7	6	5,8	0,31	0,581
Острый бронхит	8	7,7	9	8,65	0,06	0,81
Тонзиллит	3	2,9	5	4,8	—	0,722
Отит	1	0,96	1	0,96	—	1,02

Перенесенные заболевания	Группа принимавших Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (основная группа, n = 102)		Группа принимавших «Умифеновир» (контрольная группа, n = 105)		Значимость различий	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	χ^2	p
Острый конъюнктивит	1	0,96	0	0	—	1,02
Аденоидит	2	1,9	1	0,96	—	0,562
Скарлатина	1	0,96	2	1,9	—	0,562
Пневмония	2	1,9	0	0	—	0,492
Острый гастроэнтерит	0	0	5	4,8	—	0,062
Мононуклеоз	0	0	1	0,96	—	1,02
Лимфаденит	1	0,96	0	0	—	1,02
Пиелонефрит	0	0	1	0,96	—	1,02
Дискинезия желчевыводящих путей	1	0,96	0	0	—	1,02

Критерий χ^2 вычислялся с поправкой Йетса;

Значимость различий определялась с использованием точного критерия Фишера.

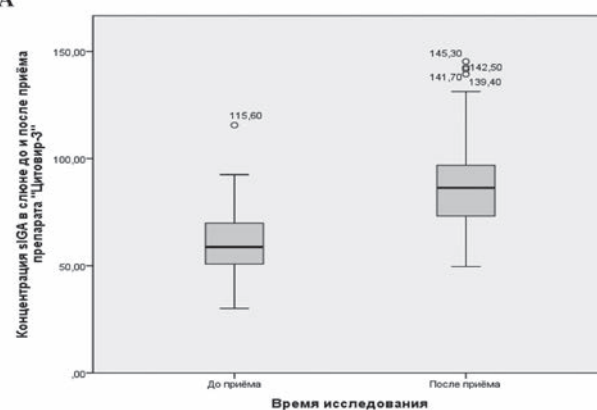
ше, чем в контрольной (препарат «Умифеновир» капсулы 100 мг). В условиях данного клинического исследования и оцененной эпидемической ситуации заболеваемость детей респираторными инфекциями в относительном выражении в контрольной группе выше, чем в основной.

Анализ исходных данных по содержанию секреторного IgA в слюне обследованных детей показал наличие статистически значимых отличий этого показателя в исследуемых группах ($p = 0,015$; рис.).

Однако все величины полностью локализируются в пределах интервала нормы адаптивного реагирования/референсных значений, и клинически значимой разницы между исследуемыми группами не наблюдалось.

Анализ динамики содержания секреторного IgA в слюне до приема исследуемых препаратов и через 12 дней после приема «Цитовир-3» и через 18 дней после курса «Умифеновира» показал, что при профилактическом применении исследуемые препараты способствуют статистически значимому увеличению уровня sIgA в слюне обследуемых лиц ($p < 0,001$). В группе 1 средняя ($M \pm s$) концентрация sIgA до приема препарата у мальчиков составила $61,79 \pm 16,78$ мкг/мл, после — $90,34 \pm 22,89$ мкг/мл; у девочек до приема препарата — $58,41 \pm 11,60$ мкг/мл, после $86,20 \pm 18,87$ мкг/мл. В группе 2, соответственно, у мальчиков до приема препарата $65,68 \pm 20,12$ мкг/мл, после $84,14 \pm 23,19$ мкг/мл; у девочек до приема $68,34 \pm 25,04$ мкг/мл, после — $87,82 \pm 25,53$ мкг/мл. Оценка выборок, стратифицированных по гендерному признаку, показала, что значимые различия в концентрациях sIgA в слюне в разных группах в зависимости от пола отсутствуют ($p > 0,5$).

А



Б

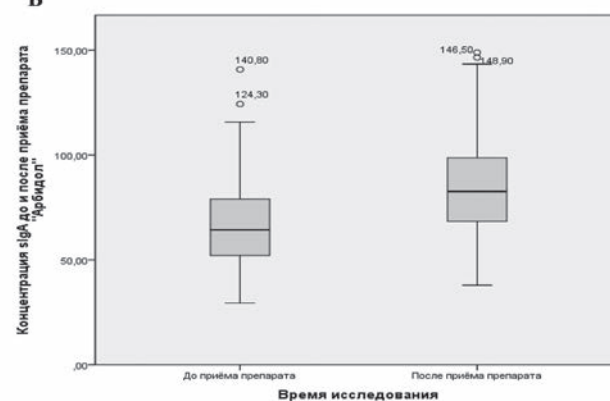


Рис. Концентрации sIgA в слюне до и после приема препаратов «Цитовир-3», капсулы (А) и «Умифеновир» капсулы 100 мг (Б). По оси X обозначены периоды исследования время (периоды) исследования; по оси Y — концентрация sIgA (мг/мл). Показаны: среднее значение, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение выборки точками — выбросы показателей

Расчетные данные статистической обработки дают основание полагать, что в основной группе (прием препарата «Цитовир-3») отмечается более существенное повышение концентрации sIgA в слюне, так как величины межквартильного диапазона (разница между 75 и 25 процентилем) до и после приёма данного препарата не пересекаются (см. рис. — А), в отличие от динамики sIgA в контрольной группе обследованных (приёма препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг; см. рис. — Б).

При этом межгрупповые различия данного показателя после применения исследуемых препаратов оказались незначимы ($t = 0,86$; $p = 0,39$). Таким образом, исследуемые препараты «Цитовир-3» капсулы и «Умифеновир» капсулы 100 мг обладают сопоставимой иммуностропной активностью в отношении стимуляции продукции секреторного IgA в слюне.

Выявлена тенденция к снижению заболеваемости респираторными инфекциями в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями той же возрастной группы, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и другим ОРВИ в Санкт-Петербурге во время проведения клинической части исследования, что свидетельствует о наличии профилактической эффективности у исследуемого препарата «Цитовир-3» капсулы, не уступающего уже хорошо себя зарекомендовавшим лекарственным средствам.

При оценке профилактической эффективности исследуемых препаратов важной является продолжительность их защитного действия, которую можно оценить по дальнейшей заболеваемости детей. Полученные в результате выполнения клинического исследования данные свидетельствуют, что в период профилактического приема исследуемых препаратов «Цитовир-3» капсулы (12 дней) и «Умифеновир» капсулы 100 мг (21 день) в группах сравнения не было зарегистрировано ни одного случая заболевания детей респираторными инфекциями. В основной группе детей, получивших профилактический курс препарата «Цитовир-3» капсулы, при последующем наблюдении в течение 3 недель было выявлено 2 случая респираторных заболеваний, которые манифестировали на исходе последней недели участия пациентов в исследовании. В контрольной группе среди получивших профилактический курс препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг в течение последующего наблюдения было выявлено развитие ОРВИ у 7 детей. При этом 3 случая развития ОРВИ были зарегистрированы на 2-й и 4 случая на 3-й неделе периода последующего наблюдения ($p > 0,05$, табл. 2).

Таблица 2

Число заболевших гриппом и ОРВИ по периодам исследования (абс., (%))

Период	Группа принимавших Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (основная группа, n = 102)	Группа принимавших «Умифеновир» (контрольная группа, n = 105)
Скрининг	0 (0%)	0 (0%)
Профилактический прием препарата	0 (0%)	0 (0%)
Наблюдение через 1 нед.	0 (0%)	0 (0%)
Наблюдение через 2 нед.	0 (0%)	3 (2,9%)
Наблюдение через 3 нед.	2 (1,96%)*	4 (3,8%)
Итого	2 (1,96%)	7 (6,67%)

* — дети заболевали в течение 2 последних дней периода наблюдения.

Результаты оценки безопасности и переносимости

Анализ результатов оценки объективного состояния и основных витальных функций обследованных лиц показал, что в процессе исследования состояние всех участников расценивалось как удовлетворительное и не изменялось в процессе визитов. Гемодинамические показатели (артериальное давление, пульс) у обследованных лиц оставались в пределах нормы и значимо не отличались от исходных значений.

В группе детей, принимавших «Цитовир-3», было выявлено одно явление, первоначально интерпретированное исследователем как проявление ОРВИ — транзиторный подъем температуры тела в вечернее время до 37,0 °С. На основании дальнейшего обследования и наблюдения данный подъем температуры не был трактован исследователем как проявление ОРВИ, поскольку он был единичным, кратковременным и при этом отсутствовали симптомы инфекционно-воспалительного процесса. Ребенок продолжал посещать образовательное учреждение. Никаких отклонений от нормы основных параметров жизнедеятельности при объективном обследовании выявлено не было. В качестве альтернативного объяснения данного явления была выдвинута гипотеза о гиперактивности ребенка в вечернее время, что может быть ассоциировано с подобным подъемом температуры, не превышающим верхний предел интервала нормы адаптивного

реагирования. Врач-исследователь расценил данный случай как клинически незначимый. Таким образом, в группах сравнения среди 207 детей не было выявлено ни одного нежелательного или серьезно нежелательного явления. Исследуемые препараты характеризовались хорошей переносимостью. Нежелательных реакций также зарегистрировано не было.

По результатам интегральной и индивидуальной оценки данных, полученных в ходе выполнения клинического исследования, а также анализа материалов статистической обработки у 207 детей можно сформулировать выводы об эффективности исследуемого препарата «Цитовир-3» капсулы при профилактике гриппа и ОРВИ в организованных детских коллективах в период сезонного подъема заболеваемости в сравнении с препаратом «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Выявлена тенденция к снижению заболеваемости респираторными инфекциями в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и другим ОРВИ в г. Санкт-Петербурге во время проведения клинической части исследования (заболеваемость детей в группах сравнения составила до 7%; в целом у детей от 6 лет по Санкт-Петербургу — около 13,6%), что свидетельствует о наличии клинически значимой профилактической эффективности в отношении респираторных инфекций у препарата «Цитовир-3» капсулы, сопоставимой с таковой у препарата сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Установлено, что препарат «Цитовир-3» капсулы в период курсового приема проявлял и клинически значимую профилактическую эффективность (в период приема препарата не было зафиксировано ни одного случая респираторного заболевания), сходную с таковой у препарата сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Показано, что препарат «Цитовир-3» в капсулах при применении одного профилактического курса (по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 12 дней) сохраняет профилактическую эффективность на протяжении последующих 3 недель.

Исследуемый препарат «Цитовир-3» капсулы при применении обладает стимулирующей активностью в отношении показателей местного иммунитета, способствуя статистически достоверному и клинически значимому повышению содержания секреторного IgA в слюне. Отмечена тенденция к повышенной продукции секреторного IgA в основной группе через 2 недели приема препарата «Цитовир-3», по сравнению с таковой у группы «Умифеновир» капсулы 100 мг через 3 недели приема препарата. В связи с тем, что уровень sIgA в слюне играет важную роль в восприимчивости челове-

ка к возбудителям респираторных инфекций, то оценка репрезентативности групп сравнения по исходному состоянию содержания sIgA, на наш взгляд, при эпидемиологической направленности клинического исследования (главный критерий — уровень респираторной заболеваемости в группах сравнения) может играть большое значение при сравнительной оценке эффективности исследуемых препаратов.

Выводы

1. Профилактическая эффективность препарата «Цитовир-3» капсулы в режиме дозирования 1 капсула в сутки в течение 12 дней при плановой профилактике гриппа и ОРВИ имеет сходную эффективность с препаратом «Умифеновир» капсулы 100 мг у детей с 6 лет, посещающих образовательные учреждения в период неустойчивой эпидемической ситуации.

2. Оценка безопасности и переносимости профилактического курса препарата «Цитовир-3» капсулы и лекарственного препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг не выявила побочных реакций на препараты, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

3. Полученная величина индекса профилактической эффективности (ИЭ=3,4) для препарата «Цитовир-3» в капсулах свидетельствует о том, что в основной группе количество заболевших детей было в 3,4 раза меньше, чем в контрольной (препарат «Умифеновир» капсулы 100 мг). В условиях данного клинического исследования и с учетом оценки эпидемической ситуации заболеваемость детей респираторными инфекциями в относительном выражении в группе сравнения выше, чем в основной. Однако указанный индекс не дает представление об общей эпидемиологической эффективности препаратов.

Заключение

Исследуемый препарат Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») капсулы продемонстрировал высокую, клинически значимую эффективность в отношении профилактики респираторных инфекций у детей 6 лет и старше, посещающих организованные коллективы в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Прием исследуемых препаратов способствовал значимому снижению уровня респираторных инфекций по сравнению с общегородскими показателями за аналогичный временной интервал у детей сходной возрастной категории. Профилактическое действие Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») сохраняется на протяжении как минимум последующих 3 недель.

Полученные данные позволяют сделать заключение о возможности и целесообразности применения препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (лекарственная форма — капсулы) для профилактики респираторных заболеваний в организованных детских коллективах в период сезонного повышения заболеваемости гриппом и ОРВИ. Возможны повторные курсы профилактического приема препарата на протяжении всего эпидемического сезона через 3 недели после последней курсовой дозы, вплоть до нормализации эпидемической ситуации в регионе.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3»). Электронный ресурс. — URL: <https://http://cytomed.ru/citovir-3>.
3. «МР 3.1.0140-18. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018).
4. Комаревцев, В.Н. Оценка эффективности нового лечебно-профилактического средства «Цитовир-3» / В.Н. Комаревцев // Актуальные вопросы военно-полевой терапии: материалы Всероссийской научно-практ. конф. «Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм». — СПб., 2000. — 329 с.
5. Шипицын, К.С. / Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе / К.С. Шипицын [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 57.
6. Смирнов, В.С. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение) / В.С. Смирнов, С.В. Петленко. — 3-е изд. — СПб.: Гиппократ, 2019.
7. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу. Информационное письмо о заболеваемости гриппом и ОРВИ. — <http://78.rospotrebnadzor.ru/>.

References

1. 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.
2. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Al'fa-glutamyl-triptofan + Askorbinovaya kislota + Bendazol («Citovir-3»). Elektronnyj resurs. URL: <https://http://cytomed.ru/citovir-3>.
3. «MR 3.1.0140-18. 3.1. Profilaktika infekcionnyh boleznej. Nespecificheskaya profilaktika grippa i drugih ostryh respiratornyh infekcij. Metodicheskie rekomendacii» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 10.12.2018).
4. Komarevcev V.N./ Ocenka effektivnosti novogo lecheno-profilakticheskogo sredstva «Citovir-3»// Aktualnye voprosy voenno-polevoj terapii: materialy Vserossijskoj nauchno-prakt. konf. Medicinskie posledstviya ekstremal'nyh vozdeystvij na organizm, — SPb. — 2000. — 329 s.
5. SHipicyn K.S. / Profilaktika ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i pnevmonij v organizovanom kollektive. / K.S. SHipicyn, P.I. Ogarkov, V.S. Smirnov, S.D. ZHogolev, K.D. ZHogolev // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2010. - №1. — С.57.
6. Smirnov V.S., Petlenko S.V./ Gripp i ostrye respiratornye virusnye ifekcii (harakteristika, patogenez, profilaktika i lechenie). — 3-e izd-e. — Sankt-Peterburg. — Gippokrat. — 2019.
7. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po g.Sankt-Peterburgu. Informacionnoe pis'mo o zabolevaemosti grippom i ORVI. <http://78.rospotrebnadzor.ru/>.

Авторский коллектив:

Ерофеева Мариана Константиновна — руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812) 499-15-37, +7-905-265-91-09; e-mail: mariana_erof@mail.ru

Позднякова Марина Георгиевна — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-36, +7-921-383-79-06; e-mail: pozdnjakova72@mail.ru

Головачева Екатерина Георгиевна — ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: +7-952-366-87-44, e-mail: okdixi@mail.ru

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Л.В. Рубис

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия
Городская поликлиника № 4, Петрозаводск, Россия

Some results of studying the effectiveness of vaccination against hepatitis B

L.V. Rubis

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
City outpatient polyclinic № 4, Petrozavodsk, Russia

Резюме

С увеличением периода времени, прошедшего от начала массовой вакцинации против гепатита В, все большую актуальность приобретает вопрос о продолжительности поствакцинального иммунитета.

Цель: оценка поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу гепатита В через 3–9 и 10–17 лет после вакцинации.

Материалы и методы. Изучен уровень антител к HBsAg у 25 детей в возрасте 3–4 лет и 104 подростков 16–17 лет, вакцинированных на первом году жизни, а также 79 взрослых, привитых в разные сроки в течение 17 лет. Вакцинация проводилась по схеме: 0–1–6 месяцев разными рекомбинантными вакцинами. Для исследования использованы тест-системы «ВектоHBsAg-антитела» производства АО «Вектор-Бест».

Результаты. Титр антител ниже 10 МЕ/л имели 49,0±4,9% подростков и 50,0±8,6% взрослых, привитых за 10–17 лет, 56,4±8,0% взрослых, привитых за 3–9 лет, и 60,0±9,8% детей, привитых за 3–4 года до исследования. Антитела в титрах выше 100 МЕ/л определялись лишь в единичных случаях. Среди обследованных лиц не было зарегистрировано ни одного случая заболевания или носительства вируса гепатита В.

Низкий уровень anti-HBs не был связан ни с конкретными наименованиями вакцин и условиями их хранения, ни с удлинением интервалов между прививками. Установлено некоторое снижение иммунного ответа у лиц старше 40 лет. Выявленная в нашем и ряде других опубликованных исследований значительная доля лиц, не имеющих протективного уровня anti-HBs среди трехкратно вакцинированных, требует дальнейшего изучения. В целом, среди населения республики заболеваемость всеми формами инфекции в последнее десятилетие на фоне массовой вакцинации имела выраженную тенденцию к снижению.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинация, антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, защитный уровень антител.

Введение

Иммунизация против гепатита В началась в России в 1990-х гг., когда стали прививать лю-

Abstract

With the increase in period of time from the beginning of vaccination against hepatitis B the relevance of the question about the duration of post-vaccination immunity increases.

The study has aimed to evaluate post-vaccination humoral immunity to hepatitis b virus 3–9 and 10–17 years after vaccination.

Materials and methods. The level of antibodies to HBsAg was studied in 25 children aged 3–4 years and 104 adolescents aged 16–17 years who were vaccinated in the first year of life, as well as 79 adults who were vaccinated at different times over 17 years. Vaccination was carried out according to the scheme: 0-1-6 months with different recombinant vaccines. The test systems "Vectonvsad-antibodies" produced by JSC "Vector-best" were used for the study.

Results. Antibody titers below 10 IU / l were found in 49,0±4,9% of adolescents and 50,0±8,6% of adults vaccinated over 10–17 years, 56,4±8,0% of adults vaccinated over 3–9 years, and 60,0±9,8% of children vaccinated over 3–4 years prior to the study. Antibodies in titers above 10 mIU/ml were detected only in isolated cases. No cases of hepatitis b virus infection or transmission were registered among the surveyed individuals.

The low level of anti-HBs was not associated with specific names of vaccines and their storage conditions, with longer intervals between vaccinations. There was a slight decrease in the immune response in people over 40 years of age. The significant proportion of people who do not have a protective level of anti-HBs among those who have been vaccinated three times, identified in our and a number of other published studies, requires further study. In General, among the population of the Republic, the incidence of all forms of infection in the last decade against the background of mass vaccination has had a pronounced downward trend.

Key words: hepatitis B, vaccination, hepatitis B surface antibody, protective level of antibodies

дей из групп высокого риска заражения. После введения в 1997 г. плановой вакцинации детей, а в 2007 г. — взрослых вакцинация приобрела массовый характер, что привело к выраженному сни-

жению интенсивности эпидемического процесса. В 2018 г. по сравнению с 1997 г. заболеваемость острым гепатитом В снизилась в стране в 53,8 раза (с 36,6 до 0,7 на 100 тыс.), частота выявления носительство вируса — в 9,1 раза (с 84,4 до 9,3 и на 100 тыс.). Менее значительно снизилась частота регистрации впервые выявленных хронических форм — в 1,8 раза по сравнению с 2000 г. (с 16,0 до 8,8 на 100 тыс.) [1, 2]. Вместе с тем, с каждым годом все актуальнее становится вопрос продолжительности поствакцинального иммунитета.

В настоящее время доказано, что вакцина против гепатита В, содержащая рекомбинантный HBsAg, формирует не только гуморальный, но также Т-клеточный иммунитет, Т- и В- клетки памяти [3, 4]. В ряде исследований показаны длительное сохранение индуцированных вакциной В- и Т-клеток памяти и их стимуляция при введении бустерной дозы антигена даже на фоне низкого уровня или отсутствия антител к HBsAg (anti-HBs) через несколько лет после вакцинации [5–10]. Результаты сероэпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют о высоком уровне защищенности населения, несмотря на снижение показателя гуморального иммунитета по прошествии ряда лет после вакцинации [4, 9]. Из-за сложности определения клеточного компонента иммунного ответа в практической деятельности напряженность поствакцинального иммунитета к гепатиту В оценивают только по уровню антител к HBsAg (anti-HBs) в сыворотке крови. Наличие антител в концентрации 10 МЕ/л и более рассматривается как достоверный серологический маркер долгосрочной защиты от инфекции [9]. Обнаружение антител в более высоких титрах разными исследователями оценивалось по-разному. Так, титр 10–99 оценивался как низкий [11] и как средний [12], высокими считали титры 101–500 [13], 101–1000 [11], 500–1000 [14], более 2000 [12].

Цель исследования — оценка поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу гепатита В через 3–9 и 10–17 лет после вакцинации. Задачи исследования: проанализировать результаты исследований на наличие anti-HBs у 208 привитых лиц разных возрастных групп и факторы, которые могли оказать на них влияние.

Материалы и методы

В работе проанализированы данные о результатах серологических исследований 25 детей в возрасте 3–4 лет и 104 подростков 16–17 лет, являющихся пациентами Городской поликлиники № 4 г. Петрозаводска (Республика Карелия), а также 79 работников поликлиники, имеющих профессиональный контакт с кровью. Результаты сероло-

гических исследований сопоставлены с данными прививочного анамнеза и заболеваемостью гепатитом В.

Вакцинация против гепатита В во всех группах проводилась по схеме: 0–1–6 мес. Дети и подростки были привиты на первом году жизни: за 3–4 и 15–16 лет до исследования. Взрослые в зависимости от сроков, прошедших после третьей дозы прививки, были разделены на 2 группы: 1 группа — лица, привитые за 3–9 лет до исследования (в 2007–2016 гг.) — 39 человек; 2 группа — привитые за 10–17 лет до исследования (в 1999–2006 гг.) — 34 человека. В эти группы не вошли 3 вакцинированных менее чем за 3 года до исследования, и 3 человека, получивших 4 дозу через 7–10 лет после законченного курса вакцинации за 3–8 лет до исследования. Средний возраст взрослых к моменту завершения курса вакцинации — 35,7 лет (от 14 до 57 лет), к моменту обследования — 45,5 лет.

Серологические исследования проводились в 2014–2018 гг. Сыворотки крови детей и подростков исследовались в лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия, медицинских работников — в клиничко-диагностической лаборатории поликлиники иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «ВектоHBsAg-антигена» производства АО «Вектор-Бест» (Россия) и автоматизированных иммуноферментных анализаторов «Униплан» и «Лазурит». Согласно инструкции по применению реагентов, результат является отрицательным, если титр anti-HBs не определяется или составляет менее 10 МЕ/л, слабым — при титрах от 10 до 99 МЕ/л и сильным — 100 МЕ/л и более. В нашем исследовании титр anti-HBs менее 10 МЕ/л оценивался как низкий, 10–99 МЕ/л — как средний, 100 МЕ/л и выше — как высокий.

Заболеваемость гепатитом В в исследованных группах изучалась на основании сведений, содержащихся в амбулаторных картах (ф. 025/у) и историях развития ребенка (ф. 112/у). Медицинские работники ежегодно проходили обследование на HBsAg. Заболеваемость населения республики оценивалась по официальным статистическим данным Управления Роспотребнадзора по Республике Карелия за 2008–2017 гг. Достоверность различий между полученными показателями оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента (P=0,95).

Результаты и обсуждение

При исследовании проб крови 25 детей по прошествии 3 лет после окончания вакцинации у 20 титры антител не определялись или были менее 10 МЕ/л, у 4 составляли 15–20 МЕ/л и лишь у 1 ребенка достигали 100 МЕ/л. Через 6 месяцев те

же пробы от 19 детей, не имевших защитного уровня антител в первом исследовании, были исследованы повторно. Из них у 15 детей титр остался менее 10 МЕ/л, у 4 были выявлены антитела в титре от 28 до 64 МЕ/л, у 1 ребенка — 233 МЕ/л. В целом, 10 детей (40±9,8%) расценены как имеющие защитный титр anti-HBs (табл. 1). Все дети были привиты рекомбинантной вакциной производства ЗАО НПК «Комбиотех». Из 10 детей с защитными титрами антител у 3 период между первой и третьей дозами вакцины составлял 6 месяцев, у 4 — 7–8 месяцев, у 3 — 11–13 месяцев. Из 15 детей с отсутствием защитного титра антител в 2 исследованиях у 4 третья прививка была сделана через 6 месяцев после первой, у 10 — через 7–8 месяцев, у 1 — через 15 месяцев.

Из 104 подростков у 51 (49,0±4,9%) антитела не определялись или были ниже защитного уровня, у 46 (44,2±4,9%) выявлялись в титрах 10–84 МЕ/л, у 7 человек (6,2±2,4%) — 165–400 МЕ/л (см. табл. 1). Для прививок этой группы использовалась рекомбинантная вакцина «Энджерикс В» (производитель ГлаксоСмитКляйн Трейдинг АО, Россия). Длительность курса прививок у подростков с наличием и отсутствием защитного титра антител достоверно не различалась: у 5,7±3,2 и 5,9±3,2% интервал от первой до третьей дозы составил 4,2–5,4 месяца (по 3 человека), у 86,8±4,6% и 84,3±5,1% — 6–8 месяцев, у 5,7±3,2 и 5,9±3,2% — 9–11 месяцев. У 1 подростка с защитным титром интервал оказался 37 месяцев, у 2 с отсутствием защитного титра — 14 и 19 месяцев.

Из 76 обследованных вакцинированных взрослых у 42 (55,3±5,7%) антитела к HBsAg не определялись или определялись в титре ниже защитного, у 18 (23,7±4,9%) определялись в диапазоне 10–99 МЕ/л, у 16 (21,1±4,7%) — 100–400 МЕ/л. Не выявлено достоверных различий ($p>0,05$) в соотношении лиц с разным уровнем антител среди вакцинированных за 3–9 и 10–17 лет до исследования (см. табл. 1). Частота отсутствия антител

в защитном титре в группах составила 56,4±8,0 и 50,0±8,6% соответственно. Средние титры антител выявлены у 28,2±7,3 и 20,6±6,9%, высокие — у 15,4±5,9 и 29,4±7,9%, в более высоких титрах антитела не выявлялись ни у одного обследованного. У 3 вакцинированных менее 3 лет назад и у 1 из 3 ревакцинированных лиц не было защитного титра антител.

Все обследованные взрослые были привиты по схеме или с отступлениями от нее в пределах 1–2 месяцев. Интервал между 1 и 3 дозами у лиц с защитным уровнем антител составил 7,4 месяца, не имеющих защитного титра антител — 7,8 месяцев. Выявить вакцину, после применения которой наиболее часто антитела не определялись или имели низкие титры, не удалось. Для прививок взрослых использовались рекомбинантные вакцины 5 разных производителей: чаще всего «Энджерикс В» и «Регервак В» (ЗАО «МТХ», Россия), а также «Шанвак» («Шантха Биотекникс Лтд»; Индия), «Эбер-Биовак HB» (совместно Республика Куба и Россия «НПО «Вирион»), вакцина производства ЗАО НПК «Комбиотех», Россия). В второй группе с 2012 г. все были иммунизированы вакциной «Регервак В».

Выявлены небольшие возрастные различия результатов в группах вакцинированных лиц с отсутствием или наличием защитных титров anti-HBs. У лиц с титрами антител ниже 10 МЕ/л средний возраст к моменту завершения курса вакцинации составил 38,2 лет, у лиц, имеющих защитный уровень антител, — 32,1 года, к моменту исследования — 47,7 и 44,1 года соответственно. Среди первых доля лиц старше 40 лет оказалась 40,8±7,6%, в том числе старше 50 лет — 23,8±6,7%, среди вторых — 29,4±7,9 и 8,8±0,6%. В целом, уровень серопротекции среди лиц в возрасте до 40 лет к моменту вакцинации составил 48,9±2,3, среди лиц старше 40 лет — 37,0±9,5, в том числе среди лиц старше 50 лет — 23,1±12,2%. Из 7 человек, привитых в течение 4 лет до исследования и не имевших защитного титра антител, 5 были старше 50 лет (табл. 2).

Таблица 1

Показатели постпрививочного иммунитета к гепатиту В у лиц, вакцинированных за 3–17 лет до исследования

Группы обследованных	Срок от последней дозы вакцины (годы)	Обследовано человек	Титр антиНВs					
			Менее 10 МЕ/л		10 до 99 МЕ/л		Выше 100 МЕ/л	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Дети 3–4 года	3–4	25	15	60,0±9,8	8	32,0±9,3	2	8,0±5,4
Подростки	15–16	104	51	49,0±4,9	46	44,2±4,9	7	6,2±2,4
1 группа взрослых	3–9	39	22	56,4±8,0	11	28,2±7,3	6	15,4±5,9
2 группа взрослых	10–17	34	17	50,0±8,6	7	20,6±6,9	10	29,4±7,9
Итого	3–17	202	105	52,0±3,5	72	35,7±3,3	25	12,4±2,3

Таблица 2

Распределение медицинских работников по возрастным группам к моменту получения ими прививки против гепатита В и результаты их обследования

Возрастная группа	Титр антител менее 10 МЕ/л		Титр антител более 10 МЕ/л	
	абс. число	%	абс. число	%
14 – 29 лет	10	23,3	16	44,5
30 – 39 лет	15	34,9	8	22,2
40 – 49 лет	7	16,3	8	22,2
50 – 59 лет	11	25,6	4	11,1
Всего	43	100	36	100

Сопоставление результатов иммунного ответа у подростков и взрослых, привитых за 10 – 17 лет до исследования, показало отсутствие защитных титров антител у половины обследованных в обеих группах: $49,0 \pm 4,9\%$ и $50,0 \pm 8,6\%$ соответственно. При этом доля лиц с высокими титрами anti-HBs у взрослых, привитых 10 – 17 назад, оказалась достоверно выше, чем у подростков: $29,4 \pm 7,9$ и $6,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$). Это может объясняться тем, что часть медицинских работников могли ранее перенести инфекцию в скрытой форме. Несмотря на отсутствие HBsAg при скрининговых обследованиях персонала, исключить такую возможность нельзя, так как обследование на другие более чувствительные маркеры гепатита В не проводилось. Так, в одной из публикаций приведены данные о том, что при обследовании медицинских работников клиники у 20% лиц с защитными титрами anti-HBs обнаружены anti-HBc, что расценено как результат перенесения в прошлом гепатита В в бессимптомной форме. При этом частота обнаружения anti-HBc возрастала с увеличением титров anti-HBs [12].

Схожими оказались результаты у детей, обследованных через 3 – 4 года, и взрослых, обследованных через 3 – 9 лет после вакцинации: $60,0 \pm 9,8$ и $56,4 \pm 8,0\%$ не имели защитного уровня anti-HBs, средний уровень выявлен у $32,0 \pm 9,3$ и $28,2 \pm 7,3\%$, высокий – у $8,0 \pm 5,4$ и $15,4 \pm 5,9\%$ соответственно. Таким образом, доля лиц, имеющих защитный уровень антител, в целом среди привитых за 3 – 9 лет до исследования ($42,2 \pm 6,1\%$), оказалась даже несколько ниже, чем среди привитых за 10 – 17 лет ($50,7 \pm 4,3$), хотя эти различия не были достоверными.

Низкий уровень anti-HBs у обследованных не был связан с применением конкретной вакцины: дети были привиты вакциной «Комбиотех», подростки – вакциной «Энджерикс В», взрослые – разными вакцинами, с 2012 г., в основном, вакциной «Регервак». Ряд исследований, проведенных в России и за рубежом, продемонстрировали сопоставимо высокую иммуногенность различных ре-

комбинантных вакцин с уровнем сероконверсии около 90% [15 – 20]. Однако имеются сообщения и о довольно низком ($65 – 67,2\%$) уровне антител у взрослых через 3 – 6 мес. после вакцинации «Энджерикс В» и «Регевак» [21, 22]. В одном из отечественных исследований установлено различие вакцин «Энджерикс В», «Шанвак», «Эбер-Биовак HB» и «Регервак В» по показателям специфической активности, определявшимся иммуноферментным методом, что, по мнению авторов, могло быть связано с различным количественным содержанием HBsAg, особенностями штамма-продуцента, конфигурации молекул, состава готовой лекарственной формы вакцины и т.п. [23].

Низкий уровень anti-HBsAg по прошествии нескольких лет после иммунизации не соответствовал ожиданиям, основанным на изучении литературных источников. По данным зарубежных исследований, протективный титр антител определялся у подростков в 91,4% через 5 лет и в 85,1% через 10 лет, у взрослых в 90% через 4 года, в 82,1% через 5 – 10 лет и в 62,3% через 23 года после вакцинации [4, 7, 8, 24]. В отечественных работах приведены показатели $72,7 – 89,2\%$ через 3 – 5 лет, $70 – 78,5\%$ через 6 – 7 лет, $82,7\%$ через 5 – 10 лет, $65,2\%$ через 8 – 15 лет [12 – 15, 20, 25]. Вместе с тем, в ряде сообщений были представлены результаты исследований, близкие к полученным нами. Антитела на протективном уровне отсутствовали у 41,1% взрослых, привитых за 4 года [26], 47% и 49% взрослых [27, 10], привитых за 5 – 7 лет, у 65,1% детей и 54,9% взрослых, привитых за 8 лет до исследования [28], и у 40% за 10 лет до исследования [30]. В Республике Татарстан при обследовании вакцинированных против гепатита В медицинских работников в 12% случаев антитела отсутствовали, в 47% выявлялись в концентрации ниже защитного уровня [31].

В соответствии с методическими указаниями «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, корь, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит,

полиомиелит, гепатит В» (МУ 3.1.2943-11), во всех административных субъектах страны регулярно должны проводиться исследования напряженности иммунитета к гепатиту В в индикаторных возрастных группах детей и взрослых. К сожалению, в доступной литературе не удалось найти материалов, обобщающих результаты таких крупномасштабных исследований, кроме одной работы, в которой приведены данные о поствакцинальном иммунитете 2472 жителей 5 регионов страны [20]. В этом исследовании, показавшем в целом достаточно высокую иммуногенность гепатитных вакцин, установлена гетерогенность иммунного ответа на них. В частности, через 3–4 года после иммунизации с использованием вакцины против гепатита В ДНК рекомбинантного производства ФГУП НПО «Микроген», филиала «Вирион» (г. Томск) уровень антител оказался ниже защитного у 33,3% лиц в возрасте 20–39 лет и у 56,5% 40–59 лет.

Более низкая доля лиц с протективными титрами антител в возрасте старше 40 и особенно 50 лет, по сравнению с лицами молодого возраста, отмечена и другими отечественными [13, 15, 22, 32] и зарубежными [9] исследователями. В наших наблюдениях мы также отмечали некоторые возрастные различия в формировании иммунного ответа у взрослых, однако они не были достоверны, возможно, в силу недостаточного числа наблюдений.

Отсутствие достоверных различий уровня серопротекции среди детей, подростков и взрослых, получивших 3 дозы вакцины в течение 6 месяцев или более длительного периода, позволяет предположить, что увеличение интервалов между введением доз вакцины не оказывает существенного влияния на напряженность поствакцинального иммунитета. К такому же заключению пришли и другие авторы, анализировавшие результаты исследований уровня anti-HBsAg у взрослых, привитых по схеме и с ее нарушением [15, 33]. Противоположный вывод сделал автор другого исследования [13], в котором через 3–6 лет и через 7 лет после завершения курса иммунизации доля серопозитивных среди детей, подростков и взрослых, привитых по схеме, оказалась выше, чем среди привитых с нарушением схемы, однако различия не были достоверны. Экспертами ВОЗ также не выявлено значимого влияния на напряженность иммунитета к гепатиту В отступлений от схемы прививок, и сделано заключение о том, что прерывание календаря не требует возобновления курса [9].

Введение бустерной дозы гепатитной вакцины, в том числе серонегативным лицам, как правило, ведет к формированию выраженного иммунного ответа, но в отдельных случаях у лиц с определенными факторами риска может не вызывать активизации выработки антител [3, 9]. Поэтому

отсутствие антител в защитном титре у 1 из 3 ревакцинированных работников (ревакцинирован в 2013 г.) в нашем наблюдении в общем было объяснимо.

Низкие показатели напряженности поствакцинального иммунитета определили необходимость изучения, не была ли она связана с какими-либо нарушениями условий хранения вакцины. Иммуногенность вакцины, в которой HBsAg адсорбирован на гидроокиси алюминия, может снизиться в случае замораживания, при этом возрастает ее реактогенность. К повышению температуры вакцина менее чувствительна: стабильна в течение месяца при температуре 37°C и в течение недели при 45°C [9]. Инструкции по применению отечественных вакцин допускают возможность хранения до 3 суток при температуре до 30°C. Для иммунизации обследованных нами лиц использовались вакцины разных наименований и серий в разные годы, поступавшие в поликлинику. Вакцины хранились строго в холодильниках, не было зафиксировано случаев их замораживания. За все годы использования не поступало жалоб пациентов, в том числе работников поликлиники, на развитие патологических постпрививочных реакций. Таким образом, низкие уровни антител у привитых не были обусловлены нарушениями условий хранения вакцины.

Высокая частота негативных результатов, полученных в двух лабораториях, а также различие результатов исследований одних и тех же проб в одной лаборатории вызвали вопрос о чувствительности применявшихся тест-систем. Следует отметить, что в отечественных исследованиях, результаты которых были приведены выше, использовались разные тест-системы: Anti-HBs TIA (Hoffman-la Roche Ltd, Швейцария [14], ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg [15], Monolisa Anti-HBs Plus Assay (BioRad) [22], «Architect» (США) [20] и «ВектоHBsAg-антитела» [13, 21, 25, 28]. Все применявшиеся вакцины содержат детерминанту а: вакцина «Регевак» создана на основе HBsAg с серотипом ауw, вакцина «Комбиотех» — ау или ад (антигенный состав указан в инструкциях по применению), зарубежные вакцины — адw [34]. Отечественные тест-системы содержат рекомбинантный HBsAg серотипов ау и ад [16], то есть должны взаимодействовать с антителами, образовавшимися после прививок всеми вакцинами. Данных об исследовании чувствительности тест-системы «ВектоHBsAg-антитела» в доступной литературе найти не удалось, однако высокие показатели напряженности иммунитета, выявленные другими авторами [13, 21, 25], можно рассматривать как косвенное доказательство ее качества. Тем не менее, представляется целесообразным изучение чувствительности тест-системы и ее со-

хранения на протяжении разрешенного срока использования.

При низких показателях напряженности поствакцинального иммунитета среди обследованных лиц не было выявлено ни одного случая заболевания гепатитом В, среди медицинских работников при ежегодных исследованиях на HBsAg не выявлено ни одного инфицированного. В целом по республике уровень заболеваемости острыми формами инфекции за 10 лет (с 2008 по 2017 г.) снизился с 1,9 до 0,2 на 100 тыс., хроническими формами — с 11,2 до 7,2 на 100 тыс., носительства вируса — с 11,4 до 0,6 на 100 тыс. Среди детей и подростков до 17 лет острые формы и впервые выявленные случаи носительства вируса не регистрировались, хронические формы в единичных случаях выявлялись у непривитых подростков. Основываясь на результатах анализа эпидемиологической ситуации и исследований иммунного ответа на введение бустерных доз гепатитной вакцины эксперты ВОЗ в 2017 г. [9] подтвердили ранее высказываемую позицию о длительном сохранении иммунной памяти у привитых, в том числе серонегативных лиц, и отсутствии необходимости ревакцинации, за исключением иммунокомпрометированных лиц. Вместе с тем, вопрос о длительности сохранения иммунной памяти остается открытым и требует дальнейших долгосрочных исследований.

Заключение

При исследовании 208 проб крови детей, подростков и взрослых через 3–9 и 10–17 лет после вакцинации против гепатита В выявлен низкий уровень anti-HBs во всех возрастных группах независимо от срока, прошедшего после прививки. Не установлено связи результатов исследования с конкретными наименованиями вакцин, с нарушением схемы прививок, температурными условиями хранения вакцин. Установлено некоторое снижение иммунного ответа у лиц старше 40 лет. Низкие показатели иммунологической эффективности вакцинации не соответствовали показателям заболеваемости, характеризующим ее высокую эпидемиологическую эффективность.

Несмотря на ограниченное число наблюдений в нашем исследовании, полученные в нем результаты, а также схожие результаты, опубликованные другими авторами, свидетельствуют о необходимости обобщения и анализа данных ежегодно проводимого серологического мониторинга поствакцинального иммунитета к гепатиту В в разных регионах страны для объективной оценки напряженности поствакцинального гуморального иммунитета.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 1913–2002 гг. // Сборник статистических и аналитических материалов. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2003. — С. 69
2. Инфекционная и паразитарная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2018 г. Статистические материалы [электронный ресурс]. // http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=11277&phrase_id=1643918
3. Семененко, Т.А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями / Т.А. Семененко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. — № 1 (56) — С. 51–58
4. Leuridan, E. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose / E. Leuridan, P. Van Damme // Clin. Infect. Dis. — 2011. — P. 68–75.
5. Banatvala, J.E. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? / J.E. Banatvala, P. Van Damme // J. Viral. Hepat. — 2003. — V. 10 (1). — P. 1–6
6. Wang, R.X. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination / R.X. Wang, G.J. Boland, J. van Hattum, G.C. de Gast // World J. Gastroenterol. — 2004. — V. 10 (2). — P. 260–263
7. Hudu, S.A. Antibody and Immune Memory Persistence Post Infant Hepatitis B Vaccination / S.A. Hudu, Y.A. Malic, M.T. Taib, et al. // Patient Preference and Adherence — 2013. — № 7. — P. 981–986
8. Gara, N. Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults / N. Gara, A. Abdalla, E. Rivera, et al. // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Feb 15;60 (4):505–13. DOI: 10.1093/cid/ciu867. Epub 2014 Nov
9. ВОЗ. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ — июль 2017. / ВОЗ // Ежегодный эпидемиологический бюллетень — 2017. — № 27 (92). P. 369–392 <http://www.who.int/wer>
10. Yoshioka, N. Durability of Immunity by Hepatitis B Vaccine in Japanese Health Care Workers Depends on Primary Response Titers and Durations / N. Yoshioka, M. Deguchi, H. Hagiya // PLOS ONE. — Nov. — 2017. — DOI: 10.1371/journal.pone.0187661
11. Медуницын, Н.В. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации / Н.В. Медуницын [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2016. — Т. 16, № 4. — С. 195–207.
12. Асратян, А.А. Оценка напряженности и длительности поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала крупной наркологической больницы / А.А. Асратян [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2011. — № 3 (58) — С. 64–69.
13. Шульгина, Н.И. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп / Н.И. Шульгина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2011. — № 1 (56) — С. 68–73
14. Акимкин, В.Г. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В / В.Г. Акимкин, Т.А. Семененко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 3 (94), том 16. — С. 12–16.
15. Калинина, З.П. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга / З.П. Калинина, М.Г. Дарьина, К.Н. Мовчан // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5. № 1. — С. 89–92.

16. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — С. 88—89, 271.
17. Шахгильдян, И.В. Результаты изучения эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В в отдельных регионах Российской Федерации / И.В. Шахгильдян [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2010. — № 3 (39). — С. 29—30.
18. Фельдблюм, И.В. Вакцинопрофилактика гепатита В в России: опыт использования отечественных медицинских иммунобиологических препаратов / И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4 (65). — С. 61—67.
19. Снегирева, И.И. Взаимозаменяемость вакцин / И.И. Снегирева [и др.] // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 8. — С. 43—47.
20. Шулакова, Н.И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В / Н.И. Шулакова : автореферат докт. дис. мед. наук 14.02.02 — эпидемиология / Н.И. Шулакова. — М., 2017. — 209 с.
21. Ырысова, М.Б. Поствакцинальный скрининг иммунологической эффективности вакцинации против гепатита В групп риска инфицирования (медработники, заключенные) в городе Бишкек / М.Б. Ырысова // Наука и новые технологии. — 2009. — № 7. — С. 41—43.
22. Кожанова, Т.В. Оценка иммунологической эффективности массовой вакцинации против гепатита В / Т.В. Кожанова [и др.] // Медицинская вирусология. — 2014. — Т. 28 (1). — С. 16—25.
23. Коровкин, А.С. Сравнительная характеристика современных иммуноферментных тест-систем для определения специфической активности вакцин против гепатита В : автореферат канд. дис. мед. наук 03.02.02 — вирусология / А.С. Коровкин. — Кольцово, 2011. — <http://www.dissercat.com/content/sravnitelnaya-kharakteristika-sovremennykh-immunof fermentnykh-test-sistem-dlya-opredeleniya-s#ixzz5e1fbjohz>
24. Русанович, А.В. Оценка эффективности специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В среди медработников / А.В. Русанович, М.А. Черновецкий, М.И. Римжа // Мир вирусных гепатитов. — 2004. — № 5. — С. 7.
25. Шилова, И.В. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, С.М. Харит // Детские инфекции. — 2017. — Т. 16, № 4. — С. 49—51.
26. Щукина, И. А. Иммунологическая эффективность вакцинации медицинского персонала и детей закрытого учреждения против гепатита В вакциной «Энджерикс В» / И.А. Щукина [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2004. — № 5. — С. 11.
27. Киселев, С.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту «В» у лиц опасных профессий в современных условиях / С.В. Киселев, И.А. Королев // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. — 2017. — № 70. — С. 26—29.
28. Сафьянова, Т.В. Длительность и напряжённость поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В у населения Алтайского края / Т.В. Сафьянова, В.И. Орлов, Н.В. Лукьяненко // Медицинский альманах. — 2010. — № 3 (12). — С. 134—136.
29. Пенкина, Т.В. Широта распространенности маркеров гепатита В среди медицинского персонала многопрофильного стационара и определение 192 напряженности поствакцинального иммунитета / Т.В. Пенкина [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2006. — № 6. — С. 11—17.
30. Бектимиров, Т.А. Успехи и проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в мире / Т.А. Бектимиров // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. Информ. бюл. — 2001. — № 3 (15). — С. 4—5.
31. Еремеева, Ж.Г. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска / Ж.Г. Еремеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни — 2019. — № 3. — С. 39—46.
32. Романенко, В.В. Опыт реализации «Школьной программы» вакцинопрофилактики ГВ в Свердловской области / В.В. Романенко [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2000. — № 2. — С. 9—10.
33. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 485 с.
34. Чуланов, В.П. Современный взгляд на проблему выбора вакцин против гепатита В / В.П. Чуланов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 4 (95). — С. 22—27.

References

1. Infectious Morbidity in the Russian Federation, 1913-2002// the Collection of statistical and analytical materials. M. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. — М. — 2003. — P. 69
2. Infectious and Parasitic Morbidity in the Russian Federation in January-December 2018. Statistical Materials // http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=11277&spphrase_id=1643918
3. Semenenko, T. A. Immune response during vaccination against hepatitis B in persons with immunodeficiency conditions / T. A. Semenenko // Epidemiology and vaccination. 2011. — No. 1 (56) — P. 51-58
4. Leuridan, E. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose / E. Leuridan, P. Van Damm // Clin. Infect. Dis. — 2011. № 53. — P. 68-75.
5. Banatvala, J.E. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? / J.E.Banatvala, P.Van Damme // J. Viral. Hepat. — 2003. — V. 10 (1). — P. 1-6
6. Wang, R.X. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination / R.X.Wang, G.J.Boland, J.van Hattum, G.C. de Gast // World J. Gastroenterol. — 2004. — V.10 (2). — P.260-263
7. Hudu, S.A. Antibody and Immune Memory Persistence Post Infant Hepatitis B Vaccination /S.A. Hudu, Y.A. Matic, M.T.Taib, et al. // Patient Preference and Adherence — 2013. — No 7. — P. 981-986
8. Gara, N. Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults / N. Gara, A. Abdalla, E. Rivera, et al. // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Feb 15;60 (4):505-13. DOI: 10.1093/cid/ciu867. Epub 2014 Nov
9. WHO. Hepatitis b vaccines: who position paper-July 2017./ WHO // weekly epidemiological Bulletin — 2017. — №27 (92). P.369-392. <http://www.who.int/wer>
10. Yoshioka, N. Durability of Immunity by Hepatitis B Vaccine in Japanese Health Care Workers Depends on Primary Response Titers and Durations / N.Yoshioka, M. Deguchi, H. Hagiya // PLOS ONE. — Nov. — 2017. — DOI:10.1371/journal.pone.0187661
11. Medunitsyn, N. V. Personal and collective immunity during vaccination /N. V. Medunitsyn, Yu. V. Olefir, V.A. Merkulov, V. P. Bondarev// Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment — 2016. — T.16. — No 4. — P.195-207
12. Asratyan, A. A. Assessment of the intensity and duration of post-vaccination immunity against hepatitis B in medical

personnel of a major drug treatment hospital / A. A. Asratyan, Yu. b. Novikova, T. R. Bakhshinyan, P. N. Dmitriev // Epidemiology and vaccine prevention. — 2011. — No 3 (58) — P. 64-69

13. Shulgina N. I. Assessment of the duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B in persons of decreed groups / N. I. Shulgina // Epidemiology and vaccination. — 2011. — No 1 (56) — C. 68-73

14. Akimkin, V. G., Epidemiological and immunological efficiency of vaccination of medical workers against hepatitis B / V. G. Akimkin, T. A. Semenenko // Epidemiology and vaccination. — 2016. — Vol.16. No. 3 (94). — P. 12-16

15. Kalinina, Z. P. On Post-vaccination Immunity Against Hepatitis B Among Health Care Workers of St. Petersburg / Z.P. Kalinina, M. G. Darina, K. N. Movchana // Infection and Immunity. — 2015. — Vol.5. No. 1. — P. 89-92.

16. Shakhgildyan, I. V. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention) / I. V. Shakhgildyan, M.I. Mikhailov, G. G. Onishchenko // M. — 2003. — P. 88-89, 271

17. Shakhgildyan, I. V. The Results of Studying the Effectiveness of Mass Vaccination Against Hepatitis B In Selected Regions of the Russian Federation / I. V. Shakhgildyan, P. A. Khukhlovich, O. N. Ershova, etc. // Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. — 2010. — No 3 (39). — P. 29-30

18. Feldblyum, I. V. Vaccinal Prevention of Hepatitis B in Russia: Experience of Use Domestic Medical Immunobiological Preparations / I. V. Feldblyum // Epidemiology and vaccine prophylaxis. — 2012. — No 4 (65). — P. 61-67

19. Snegireva, I. I. The Interchangeability of the Vaccines / I. I. Snegirev, K. E. Zatolokina, M. A. Dharmastala, etc. // Successes of Modern Natural Science. — 2015. — No. 8. — P. 43-47 URL:

20. Shulakova, N. I. Epidemiological and immunological effectiveness of mass vaccination of the Russian population against hepatitis B / N. I. Shulakova // author's abstract dis. — 14.02.02 — Epidemiology. — Moscow. — 2017. — 209 c.

21. Yrysova, M. B. Post-Vaccination Screening of the Immunological Effectiveness of Vaccination Against Hepatitis B the Risk Groups for Infection (Health Care Workers, Prisoners) in the City of Bishkek / Yrysova M. B. // Science and New Technologies. — 2009. — No. 7. — P. 41-43

22. Kozhanova, T. V. Evaluation of Immunological Effectiveness of Mass Vaccination Against Hepatitis B / T. V. Kozhanova, V. V. Luchkina, K. K. Kyureghyan, etc. // Medical Virology. — 2014 — vol. 28(1). — P. 16-25

23. Korovkin A. S. Comparative Characteristic of Modern Immune-enzyme Test-systems for Determination of Specific Activity of Vaccines Against Hepatitis B / A. S. Korovkin // author's abstract dis. — 03.02.02. — Virology. — Koltsovo. —

2011. <http://www.dissercat.com/content/sravnitelnaya-kharakteristika-sovremennykh-immunofermentnykh-test-sistem-dlya-opredeleniya-s-ixzz5e1fbjohz>

24. Rusanovich, A.V. Evaluation of the effectiveness of specific immunoprophylaxis of viral hepatitis B among medical workers / A.V. Rusanovich, M. A. Chernovetsky, M. I. Rimzha // World of viral hepatitis. — 2004. — No. 5. — P.7.

25. Shilova, I. V. Evaluation of long-term effectiveness of immunization against hepatitis B within the National vaccination calendar / I. V. Shilova, L. G. Goryacheva, S. M. Harit // Children's infections. — 2017. — vol.16. — No. 4. — P. 49-51

26. Shchukina, I. A. Immunological effectiveness of vaccination of medical personnel and children of a closed institution against hepatitis B with the «Engerix B» vaccine / I. A. Shchukina, I. A. Khodyakova, R. I. khitrova, etc. // World of viral hepatitis. — 2004. — No 5. — P. 11.

27. Kiselev, S. V. Features of Formation of Postvaccinal Immunity to Viral Hepatitis "B" in Persons of Dangerous professions in Modern Conditions / S. V. Kiselev, I. A. Korolev // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. — 2017. — 0 70. — P. 26-29

28. Safyanova, T. V. Duration of Postvaccinal Immunity Against Viral Hepatitis B In the Population of the Altai Territory / T. V. Safyanova, V. I. Orlov, N.V. Lukyanenko // Medical Almanac. — 2010. — No. 3 (12). — P. 134-136

29. Penkina, T. V. the Breadth of the prevalence of hepatitis b markers among the medical staff of a multi-specialty hospital and the determination of the intensity of post-vaccination immunity / T. V. Penkina, T. M. Chupyra, T. Yu. Gurbatova, etc. // World of viral hepatitis. — 2006. — No. 6. — P. 11–17.

30. Bektimirov, T. A. Successes and Problems of Hepatitis B Vaccination in the World / T. A. Bektimirov // Vaccination. News of Vaccination. — 2001. — No.3 (15). — P.4-5

31. Ereemeeva, J. G. analysis of the effectiveness of specific prevention of hepatitis In at risk / J. G. Ereemeev, V. H. Fazylov, E. R. Manapova, F. M. Yakupova // Epidemiology and infectious diseases — 2019. — No 3. — C.39-46

32. Romanenko V. V., Experience of Implementation of "School Program" of Vaccine Prophylaxis of GV in Sverdlovsk Region / V. V Romanenko., I. O. Kuznetsova, h A. I. Yurovskik, etc. // World of Viral Hepatitis. — 2000. — No. 2. — P. 9-10.

33. Vaccines and Vaccination: National Leadership / edited by V. V. Zverev, B. F. Semenov, R. M. Khaitova // M. — GEOTAR-Media. — 2011. — 485 p.

34. Chulanov, V. P. Modern View on the Problem of Choosing a vaccines Against Hepatitis B / V. P. Chulanov, T. A. Semenenko. V. I., Karandashov etc. // Epidemiology and Vaccination. — 2017. — No 4 (95). — C. 22-27

Автор:

Рубис Людмила Викторовна — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, врач-эпидемиолог Городской поликлиники № 4, к.м.н.; тел.: ±7-921-469-20-78, e-mail: rublusja@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И.А. Карабак¹, Д.Ю. Лобзин^{1,2}, В.Е. Карев¹

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

²Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and immunomorphological predictors of the adverse course of chronic hepatitis C

I.A. Karabak¹, D.Yu. Lobzin^{1,2}, V.E. Karev¹

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

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность изучения вирусного гепатита С обусловлена его широкой распространенностью и высокой частотой неблагоприятных исходов. Вирусный гепатит С в большинстве случаев протекает в хронической форме, приводя с течением длительного времени к фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярному раку. Характер клинических изменений и особенности патогенеза хронического гепатита С существенно затрудняют прогнозирование его течения.

Цель: определение клинических и иммуноморфологических факторов, оказывающих влияние на процесс фиброгенеза при хроническом гепатите С.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования явились 64 биоптата печени от взрослых пациентов, переносящих естественное течение ХГС. С помощью иммуноморфологического и морфометрического методов осуществлялся подсчет внутрипеченочных CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD68+-макрофагов, α -SMA+-звездчатых клеток. Оценивалась взаимосвязь показателей с выраженностью гистологической активности, степенью фиброза, выраженностью цитолиза (АЛТ), вирусной нагрузкой и генотипом вируса.

Результаты. Установлено, что увеличение содержания внутрипеченочных CD8+-лимфоцитов влечет за собой увеличение гистологической активности и выраженности цитолитического синдрома: CD8 абс./ИГА – $r=0,56$; CD8 абс./АлАт – $r=0,45$; ИГА/АлАт – $r=0,58$ при $p<0,05$, а также увеличение популяции CD68+ макрофагов при слабой и умеренной гистологической активности: CD8 абс./CD68 абс. – $r=0,58$ и $0,54$ соответственно при $p<0,05$ и α -SMA+ звездчатых клеток, а гистологическая активность гепатита имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения степени фиброза печени. Выявлено достоверно более высокое содержание внутрипеченочных CD8+лимфоцитов, более высокая гистологическая активность и выраженность цитолитического синдрома у пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.

Заключение. Таким образом, была установлена неблагоприятная роль клеточно-опосредованного иммунного повреждения и 3 генотипа вируса в прогрессии фиброза. Значение вирусной нагрузки оказалось неоднозначным.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброгенез, генотип, биопсия печени, вирусная нагрузка.

Abstract

Wide incidence and high rate of poor outcomes of viral hepatitis C makes this issue very important. In majority of cases viral hepatitis C develops chronic form of the disease resulting in fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in longstanding period of time. The specificity of clinical presentation and particular aspects of pathogenesis complicates making the prognosis of its course significantly.

Objective. Estimation of clinical and immunomorphological factors that influence the process of fibrogenesis in chronic hepatitis C.

Material and methods. The object of our research was 64 liver biopsy samples from adults with natural course of chronic hepatitis C. Using immunohistochemistry and morphometric method intrahepatic CD3+, CD8+T-lymphocytes, CD68+-macrophages, α -SMA+-stellate cells were counted. Then the connection between this markers and histological activity index (HAI), stage of fibrosis, ALT elevation, viral load and viral genotype were evaluated.

Results. It was established, that increasing amount of intrahepatic CD8+-lymphocytes implicates augmentation of histological activity and ALT level: CD8 abs./HAI – $r=0,56$; CD8 abs./ALT – $r=0,45$; HAI/ALT – $r=0,58$ ($p<0,05$), and also raising of CD68+-macrophages in mild and moderate HAI: CD8 abs./CD68 abs. – $r=0,58$ and $0,54$ accordingly ($p<0,05$), and α -SMA+-stellate cells. Histological activity was prone to raise with the stage of fibrosis. Also the higher number of intrahepatic CD8+-lymphocytes, HAI and ALT elevation was identified in cases with viral genotype 3.

Conclusion. As a result, unfavorable implication of cell-related immune lesion and viral genotype 3 in fibrosis progression was demonstrated. The role of viral load was ambiguous.

Key words: chronic hepatitis C, fibrogenesis, genotype, liver biopsy, viral load.

Введение

Заболеваемость вирусным гепатитом С очень высока: по мнению экспертов, во всем мире инфицировано не менее 200 миллионов человек. Вирусный гепатит С является лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди всех болезней печени. Это связано с тем, что в большинстве случаев (55–85%) вирусный гепатит С протекает в хронической форме, что приводит к частому возникновению таких осложнений, как фиброз и цирроз печени, а также гепатоцеллюлярный рак [1–4].

Вопросы патогенеза, прогноза и терапии хронического гепатита С (ХГС) широко изучаются во всем мире. Однако, даже несмотря на успехи в разработке противовирусных препаратов, вопросы терапии фиброза и цирроза во многом остаются открытыми [5]. Поэтому поиски патогенетического обоснования новых направлений терапии ХГС остаются актуальными.

Патологический процесс, вызываемый вирусом гепатита С (ВГС), представляет собой определенную цепочку событий: развивающийся острый гепатит переходит в хронический гепатит с последующим формированием цирроза и в ряде случаев — гепатоцеллюлярной карциномы [6]. Длительность и частота развития цирроза печени, по сведениям разных исследователей, существенно различаются, в среднем цирроз развивается в течение 20–30 лет у 10–20% больных. Клиническое течение фиброза и цирроза печени зачастую является непредсказуемым: может протекать индолентно, а может приводить к формированию гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной недостаточности. В среднем ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 1–5%, риск декомпенсации функций печени — 3–6%. В случае развития декомпенсации риск летального исхода в течение года составляет 15–20%. [7]

Попытка оценки и прогнозирования динамики течения патологического процесса достаточно давно изучается. В настоящий момент выделены следующие факторы риска: мужской пол, инфицирование в возрасте старше 40 лет, ожирение, сахарный диабет II типа, длительный прием алкоголя, коинфекция ВГВ и/или ВИЧ, длительная иммуносупрессия, отсутствие ответа на противовирусную терапию. Более того, динамика патологического процесса у одного и того же пациента может меняться со временем, вследствие развития вышеописанных состояний или без них, что характеризует его нелинейность и, вероятно, зависит от многих не до конца известных нам факторов, что существенно затрудняет прогнозирование течения ХГС [8].

Патологический процесс, развивающийся при ХГС, сложен и включает в себя несколько основ-

ных звеньев: повреждение и регенерация паренхимы печени, реактивные изменения резидентных непаренхиматозных клеточных популяций печени, своеобразный иммунный ответ и процессы организации с исходом в фиброз. Все эти звенья патогенеза взаимосвязаны между собой, и фиброз должен рассматриваться как неотъемлемая часть единого протекающего патологического процесса.

Вирус гепатита С способен непосредственно повреждать гепатоциты, индуцируя апоптоз, а также и опосредованно, задействуя иммунную систему. Вместе с тем, ВГС способен и нарушать механизмы апоптоза, оказывая таким образом противоапоптотический эффект [6]. Кроме того, ВГС блокирует интерфероновый ответ [1], оказывает прямое супрессивное действие на Т-лимфоциты [9], способен как ингибировать провоспалительные сигнальные пути, так и наоборот, стимулировать их [1]. ВГС оказывает прямой профиброгенный эффект на звездчатые клетки печени, а также опосредованный через TGF- β [10]. Вышеописанные эффекты ВГС меняются с течением патологического процесса, однако не совсем ясно, как именно. Вероятно, непосредственное повреждение гепатоцитов реализуется преимущественно на ранних стадиях процесса. На более поздних стадиях, когда реализуется процесс фиброгенеза, патологический иммунный ответ становится главным фактором повреждения гепатоцитов [6].

Дискутабельным является вопрос о различных фиброгенных свойствах ВГС в зависимости от генотипической принадлежности вируса [11]. Исследователи сообщают, что 3 генотип ВГС, в отличие от 1 генотипа, ассоциируется с более быстрым развитием фиброза, он ассоциирован с наихудшим ответом на терапию с формированием более тяжелого течения и более высокого уровня смертности, а также с более высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [12]. Показано, что ВГС с генотипом 1 поражает макрофаги, в отличие от генотипа 3, что обеспечивает его более длительное персистирование и, вероятно, потребует более длительной терапии [36].

Непаренхиматозные клетки печени (клетки Купффера (КК), звездчатые клетки (ЗК), эндотелиоциты, дендритные клетки), а также Т-лимфоциты, НК-клетки и В-лимфоциты обеспечивают два основных свойства иммунной системы печени: создание толерантной среды и реагирования в условиях патологии за счет высокой пластичности некоторых клеточных популяций, прежде всего макрофагального звена, что играет исключительно важную роль в патогенезе ХГС. Многие резидентные лимфоциты отличаются фенотипически, функционально и количественно от циркулирующих лимфоцитов по неизвестным

пока причинам [13]. Взаимодействие клеток Купффера, звездчатых, эндотелиальных и других непаренхиматозных клеток играет ключевую роль в формировании фиброза.

Т-лимфоциты играют одну из ключевых ролей в иммунопатологическом процессе при ХВГС, и именно от характера Т-клеточного иммунного ответа во многом зависит течение гепатита. Спонтанное разрешение вирусного гепатита С ассоциировано с выраженным и стойким CD4⁺/CD8⁺ Т-клеточным ответом. При хроническом течении инфекции наблюдается слабый CD4⁺/CD8⁺ Т-клеточный ответ, что приводит к неспособности элиминировать вирус [14]. Такое состояние Т-лимфоцитов, в частности, характеризуется высокой готовностью к апоптозу [6, 9]. С этими особенностями Т-клеточного ответа связано частое несоответствие морфологической оценки активности иммунного ответа с выраженностью клинико-лабораторных проявлений гепатита [6].

При ХГС КК обеспечивают разнонаправленные эффекты: способны как активировать Т-лимфоциты, NK- и NKT-клетки, так и супрессировать Т-клеточный ответ. [15] КК способны непосредственно ингибировать репликацию ВГС или опосредованно через активацию NK- и NKT-клеток, а также оказывать антиген-неспецифичный цитотоксический эффект, приводя к повреждению гепатоцитов [15]. КК, конечно, вовлечены и в процесс фиброгенеза, где также способны выполнять противоположные функции: выделяют различные профиброгенные факторы (ROS, ИЛ-6, ИЛ-1, TNF, PDGF, TGF β), которые активируют звездчатые клетки, а также профиброгенные факторы (коллагеназы, металлопротеиназы), и регулировать секрецию этих факторов другими клетками [15, 16].

В настоящее время утвердилось мнение, что центральным звеном в развитии фиброза является длительная активация ЗК под воздействием различных стимулов (от гепатоцитов, КК и эндотелиальных клеток) [17]. Если стимулы сохраняются длительное время, то ЗК превращаются в миофибробласты, которые начинают синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), прежде всего, коллагенов I и III типов. Гомеостаз ЭЦМ зависит от баланса между его продукцией и деградацией, который обеспечивается прежде всего матричными металлопротеиназами и их ингибиторами (тканевыми ингибиторами матричных металлопротеиназ). ЭЦМ опосредованно влияет на клеточное окружение через различные цитокины, высвобождение которых, вместе с возрастающей плотностью ткани печени, является стимулом для активации, миграции и проявления сократительной способности ЗК, образуя, таким образом, порочный круг [17].

Разнонаправленные взаимосвязанные эффекты функционирования полиморфной популяции непаренхиматозных клеток печени в условиях здоровья обеспечивают поддержание баланса про- и противовоспалительных, про- и профиброзных эффектов, в условиях естественного течения ХГС лежат в основе преобладания провоспалительных и профиброзных эффектов, что приводит к прогрессии заболевания. Выявление закономерностей межклеточных взаимодействий позволит выделить комплекс прогностических критериев, позволяющих осуществлять прогнозирование неблагоприятного течения ХГС.

Цель исследования — определение клинических и иммуноморфологических предикторов прогрессирования фиброза печени при естественном течении ХГС.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 64 биоптата печени пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, переносивших естественное течение ХГС, обусловленного генотипом 1 (n = 28) и генотипом 3 (n = 29) вируса гепатита С с различной гистологической активностью (A1, A2 и A3 по METAVIR — 25, 32 и 7 пациентов соответственно) и степенью выраженности фиброза печени (F1, F2 и F3 по METAVIR — 9, 42 и 12 пациентов соответственно). Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие лабораторно подтвержденного ХГС с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки, а также отсутствие противовирусной терапии. Критериями исключения были инфицирование вирусом гепатита В и ВИЧ. Биоптаты были получены при чрескожной биопсии печени, фиксированы в 10% нейтральном формалине, подвергались гистологической проводке и имбидированию парафином по стандартной методике. Из парафиновых блоков при помощи ротационного микротомы были изготовлены серийные срезы толщиной 4 мкм, гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, после чего заключались под покровные стекла. Аналитический этап работы осуществлялся с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Imager A2 (Германия). Определялась гистологическая активность и стадия хронического гепатита с использованием шкалы METAVIR [18].

Иммуногистохимические исследования выполнялись с использованием автоматического иммунофлуоресценции A480 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), полимерной системы визуализации UltraVision Quanto (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) и моноклональных антител к CD3 (1/300), CD8 (1/100), SMA (1/800), CD68 (1/6000) (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) в соот-

ветствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки использован диаминобензидин (DAB).

Иммуногистоморфометрические исследования выполнялись с использованием сканера Pannoramic 3DHISTECH (Венгрия) и морфометрической программы QuantCenter. Осуществлялся количественный подсчет абсолютного содержания CD3, CD8, CD68, alfa-SMA-позитивных клеток во II и III зонах ацинусов разных печеночных долек с пересчетом на 1 мм² среза ткани.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов иммуногистоморфометрического исследования свидетельствует о клеточно-опосредованном иммунном характере

повреждения паренхимы печени при ХГС, когда увеличение содержания CD3-позитивных Т-лимфоцитов в паренхиме печени (преимущественно за счет CD8-позитивных Т-лимфоцитов) проявляется увеличением гистологической активности хронического гепатита (табл. 1) и выраженностью цитолитического синдрома (CD8 абс./ИГА — $r=0,56$; CD8 абс./АлАт — $r=0,45$; ИГА/АлАт — $r=0,58$ при $p < 0,05$). Наши данные свидетельствуют о нарастании гистологической активности гепатита у пациентов с более выраженным фиброзом печени (рис. 1).

Вместе с тем, нарастание выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения печени влечет за собой реактивное нарастание популяции CD68-позитивных макрофагов и alfa-SMA-позитивных активированных звездчатых клеток в паренхиме (см. табл. 1) лишь при слабой и умеренной гистологической активности хронического гепатита (A1 и A2 по METAVIR, CD8 абс./CD68 абс. — $r=0,58$ и $0,54$ соответственно при $p < 0,05$), тогда как их абсолютное содержание не зависит от степени выраженности фиброза печени (табл. 2).

Таблица 1

Изменение клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей в зависимости от гистологической активности ХГС

Показатель	ИГА-1 METAVIR		ИГА-2 METAVIR		ИГА-3 METAVIR		p
	n		n		n		
CD3, абс. в 1 мм ²	25	208,92±90,36 * * *	32	314,21±161,02 *	7	423,57±147,56 * * *	*0,007 **0,001
CD8, абс. в 1 мм ²	25	133,04±55,45 * * *	32	226,87±126,99 * * *	7	370,57±181,09 * * *	*0,0004 **0,0002 ***0,002
АЛТ, е/л	25	56,48±31,25 * * *	32	136,55±126,34 * * *	7	219,55±108,04 * * *	*0,0001 **0,0004 ***0,04
CD68, абс. в 1 мм ²	25	409,04±108,81 *	32	488,25±155,9 *	7	475,42±106,95	*0,03
SMA-alfa, абс. в 1 мм ²	25	37,72±21,73 *	32	52,68±29,39 *	7	55,85±27,4	*0,027
F, METAVIR, баллы	25	0,72±0,54 * * *	32	1,28±0,72 * * *	7	2,14±0,89 * * *	*0,001 **0,0004 ***0,02

* — достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА-2;

** — достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА-3;

*** — достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-2 и ИГА-3.

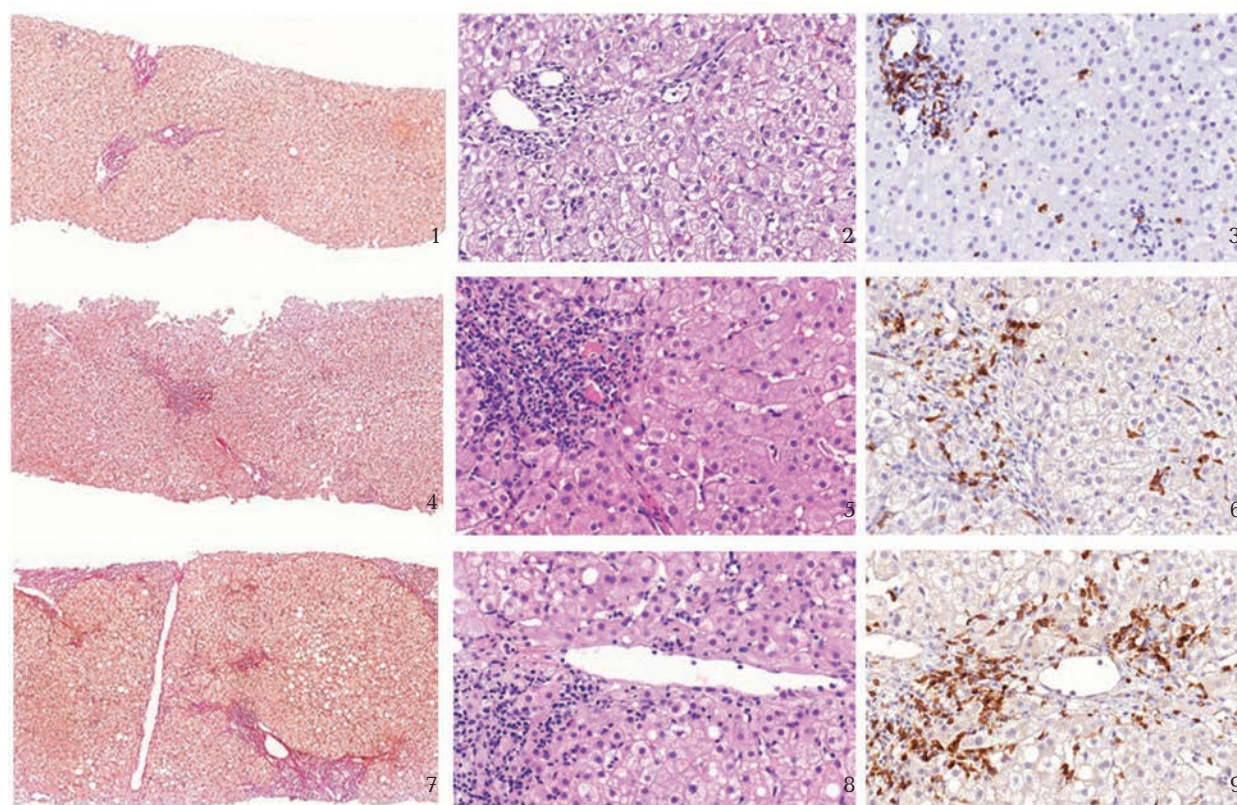


Рис. 1. Нарастание содержания внутрипеченочных CD8+ лимфоцитов и гистологической активности гепатита при увеличении степени фиброза: 1–3 – ХГС с низкой гистологической активностью (A1) без фиброза (F0); 4–6 – ХВГС с умеренной гистологической активностью (A2) и слабо выраженным фиброзом (F1); 7–9 – ХВГС с высокой гистологической активностью (A2) и умеренно выраженным фиброзом (F2–3); 1, 4, 7 – окраска по Ван-Гизону, ув. $\times 100$, 2, 5, 8 – окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$, 3, 6, 9 – экспрессия CD8 внутрипеченочными Т-лимфоцитами, ИГХ, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$

Таблица 2

Изменение клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей в зависимости от степени выраженности фиброза печени при ХГС

Показатель	F0 METAVIR		F1 METAVIR		F2–3 METAVIR		p
	n		n		n		
CD3, абс. в 1 мм ²	9	174,77 $\pm$ 94,75 *† **	42	294,07 $\pm$ 131,07 *	12	356,16 $\pm$ 197,61 **	*0,005 **0,017
CD8, абс. в 1 мм ²	9	125,33 $\pm$ 74,16 *† **	42	201,09 $\pm$ 109,15 *† ***	12	318,08 $\pm$ 183,31 ***† ***	*0,013 **0,004 ***0,04
АЛТ, е/л	9	47,67 $\pm$ 22,34 *† **	42	100,77 $\pm$ 85,44 *† ***	12	207,54 $\pm$ 174,83 ***† ***	*0,001 **0,005 ***0,04
CD68, абс. в 1 мм ²	9	385,66 $\pm$ 91,97	42	478,73 $\pm$ 138,48	12	456,83 $\pm$ 121,71	>0,05
SMA-alfa, абс. в 1 мм ²	9	42 $\pm$ 26,19	42	44,16 $\pm$ 22,51	12	62,54 $\pm$ 40,59	>0,05
ИГА, METAVIR, баллы	9	1,11 $\pm$ 0,33 *† **	42	1,66 $\pm$ 0,57 *† ***	12	2,33 $\pm$ 0,65 ***† ***	*0,0003 **0,0001 *0,002

* – достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F0 и F1;

** – достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F0 и F 2–3;

*** – достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F1 и F 2–3.

Статистически значимых различий гистологической активности хронического гепатита и степени выраженности фиброза в зависимости от величины вирусной нагрузки у пациентов нами не выявлено (рис. 2).

Анализ клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей свидетельствует о более выраженном повреждении печени при ХГС, обусловленном 3 генотипом вируса гепатита С (рис. 3), когда абсолютное содержание CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени, выраженность гистологической активности гепатита и показатели цитолитического синдрома у больных ХГС, вызванным 3 генотипом вируса,

были достоверно выше, нежели у больных, заболевание у которых было вызвано 1 генотипом вируса гепатита С.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными большинства исследователей и свидетельствуют о важном значении повреждения печени в прогрессировании фиброза. Повреждение печени при ХГС имеет клеточно-опосредованный иммунный характер, о чем свидетельствует очевидное увеличение, по мере нарастания ИГА, абсолютного содержания внутрипеченочных CD8-позитивных Т-лимфоцитов, которые являются главными эффекторными клетками в клеточно-опосредованном иммунном ответе. Увеличение со-

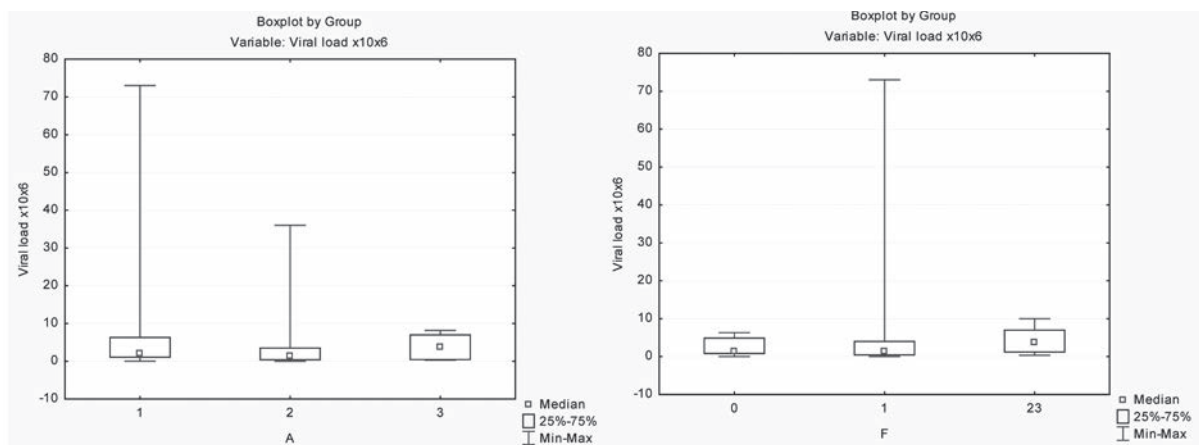


Рис. 2. Средние показатели вирусной нагрузки HCV (МЕ в 1 мл) в крови больных ХГС с разной гистологической активностью и степенью выраженности фиброза печени, $p > 0,05$

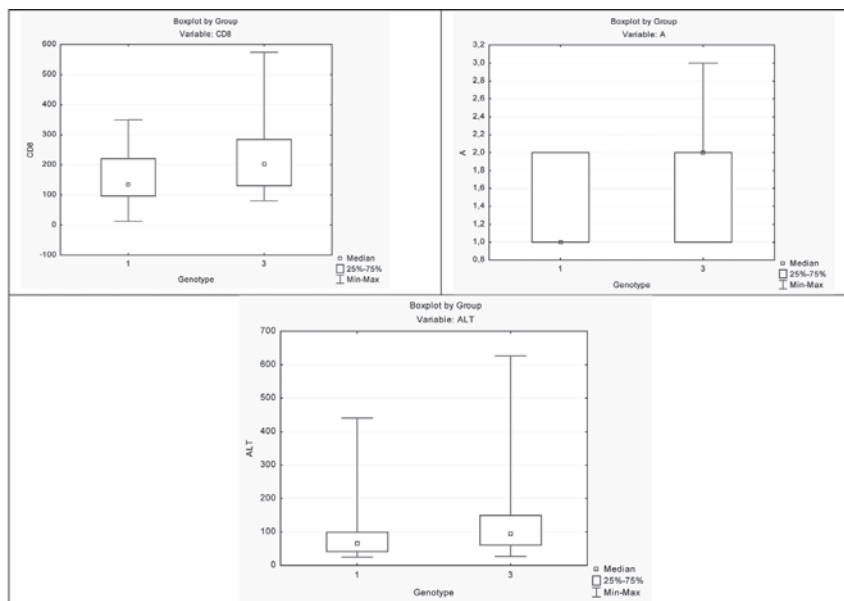


Рис. 3. Средние показатели содержания внутрипеченочных CD8-позитивных Т-лимфоцитов (абс. в 1 мм² среза ткани), гистологической активности гепатита (ИГА по METAVIR, баллы) и выраженности цитолитического синдрома (АлАт, ед./л) в зависимости от генотипа вируса, вызвавшего ХГС, $p < 0,05$

держания внутрипеченочных CD8⁺-лимфоцитов является основой нарастания гистологической активности и влечет за собой увеличение выраженности цитолитического синдрома, а также нарастание популяции CD68⁺ макрофагов и α -SMA⁺ звездчатых клеток, длительная активация которых приводит к коллагенообразованию и прогрессированию фиброза печени.

Данные исследователей относительно связи гистологической активности гепатита, степени фиброза печени и выраженности цитолитического синдрома противоречивы, однако преобладают представления, что достоверной связи между этими показателями не наблюдается [19, 20]. Нами выявлена умеренная степень положительной связи между выраженностью цитолитического синдрома и гистологической активностью гепатита. Эти противоречия, а также умеренный характер выявленной нами взаимосвязи могут быть обусловлены нелинейностью изучаемых процессов, а также сложными межклеточными взаимодействиями на различных этапах длительно протекающего патологического процесса.

Патогенетическое значение вирусной нагрузки при естественном течении ХГС также неоднозначно. В большинстве исследований корреляции между количественным показателем содержания РНК ВГС в сыворотке крови, ИГА и степенью выраженности фиброза не усматривается [19–21]. Нашим исследованием также показано отсутствие взаимосвязи между величиной вирусной нагрузки, ИГА и степенью выраженности фиброза печени.

Выявленные закономерности, касающиеся очевидной роли некрОВОспалительной активности в фиброгенезе и неоднозначной роли вирусной нагрузки, отчасти объясняют некоторые аспекты проблем терапии ХГС. С появлением новых препаратов прямого противовирусного действия в большинстве случаев (89–96,7%) удается достичь эрадикации ВГС, что, как правило, сопровождается значительным клиническим улучшением [22]. Однако у части больных клинического улучшения достичь не удается [23], а в части наблюдений прогрессия фиброза осуществлялась, несмотря на эрадикацию ВГС [22]. Также в редких случаях клиническое улучшение наблюдалось у больных с персистенцией вируса, но в условиях отсутствия некрОВОспалительной активности [24]. По-видимому, данные наблюдения и полученные нами данные говорят о том, что ВГС — возможно, лишь триггер патологического процесса, в то время как запущенный им иммунопатологический процесс является причиной прогрессии заболевания [6, 25, 26].

Результаты нашего исследования отчасти согласуются со сведениями других исследователей

и свидетельствуют о более высоком содержании CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени, более высокой гистологической активности гепатита и более выраженном цитолитическом синдроме у больных, инфицированных 3 генотипом вируса гепатита С, что отражает более агрессивный характер течения клеточно-опосредованного иммунного повреждения, обусловленный им. Более выраженное повреждение паренхимы печени, ассоциированное с 3 генотипом ВГС, ожидается приводит к менее благоприятному течению патологического процесса, а значит, к более быстрому формированию фиброза и цирроза печени.

Заключение

Таким образом, вопросы патогенеза и прогнозирования течения ХГС являются сложными и неоднозначными, что обусловлено особенностями самого ВГС, своеобразием реакции резидентных клеточных популяций печени и формирующегося клеточно-опосредованного иммунного ответа. Характер течения ХГС, обусловленного разными генотипами вируса, различен и имеет в своей основе различные патогенетические механизмы. Согласно результатам нашего исследования, высокая гистологическая активность и 3 генотип ВГС могут быть критериями прогноза неблагоприятного течения ХГС. Роль вирусной нагрузки в прогрессии фиброза неоднозначна и нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Kwon Y.-C. Hepatitis C virus infection: establishment of chronicity and liver disease progression / Kwon Y.-C., Ray R.B., Ray R. // *EXCLI journal* — 2014. — Т. 13 — P.977.
2. Organization W.H. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection / Organization W.H. // *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version* — 2016. — № April.
3. Sebastiani G. Chronic hepatitis C and liver fibrosis / Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. // *World Journal of Gastroenterology* — 2014. — Т. 20 — № 32 — P.11033–11053.
4. Shi J. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection / Shi J., Li Y., Chang W., Zhang X., Wang F.S. // *Hepatology International* — 2017. — Т. 11 — № 4 — P.374–383.
5. Zhang C.-Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. / Zhang C.-Y., Yuan W.-G., He P., Lei J.-H., Wang C.-X. // *World journal of gastroenterology* — 2016. — Т. 22 — № 48 — P.10512–10522.
6. Карев, В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV инфекции: автореф.дис...докт.мед.наук / В.Е. Карев. — СПб, 2016. — 40с
7. Westbrook R.H. Natural history of hepatitis C / Westbrook R.H., Dusheiko G. // *Journal of Hepatology* — 2014. — Т. 61 — № 1 — P.S58–S68.
8. European Association for Study of Liver and others. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus

infection. / European Association for Study of Liver and others. // *Journal of hepatology* — 2014. — Т. 60 — № 2 — P.392.

9. Ивашкин, В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С / В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 4–10.

10. Wong G.L.-H. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis / Wong G.L.-H. // *Clinical and Molecular Hepatology* — 2014. — Т. 20 — № 3 — P.228.

11. Lingala S. Natural History of Hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // *Gastroenterology Clinics of North America* — 2015. — Т. 44 — № 4 — P.717–734.

12. Shahnazarian V. Hepatitis C virus genotype 3: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges / Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. // *Annals of Gastroenterology* — 2018. — Т. 31 — № 5 — P.541–551.

13. Bogdanos D.P. Liver immunology / Bogdanos D.P., Gao B., Gershwin M.E. // *Comprehensive Physiology* — 2013. — Т. 3 — № 2 — P.567–598.

14. Лобзин, Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* — 2007. — № 6. — С. 75–84.

15. Boltjes A. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections / Boltjes A., Movita D., Boonstra A., Woltman A.M. // *Journal of Hepatology* — 2014. — Т. 61 — № 3 — P.660–671.

16. Heydtmann M. Macrophages in Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections / Heydtmann M. // *Journal of Virology* — 2008. — Т. 83 — № 7 — P.2796–2802.

17. Elpek G.Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / Elpek G.Ö. // *World Journal of Gastroenterology* — 2014. — Т. 20 — № 23 — P.7260–7276.

18. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / Bedossa P., Poynard T. // *Hepatology* — 1996. — Т. 24 — № 2 — P.289–293.

19. McCormick S.E. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. / McCormick S.E., Goodman Z.D., Maydonovitch C.L., Sjogren M.H. // *American Journal of Gastroenterology* — 1996. — Т. 91 — № 8.

20. Moliner L. De Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features / Moliner L. De, Pontisso P., Salvo G.L. De, Cavalletto L., Chemello L., Alberti A. — 1998. — P.856–860.

21. Ghany M.G. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection / Ghany M.G., Chan T.M., Sanchez-Pescador R., Urdea M., Lok A.S.F. // *Digestive Diseases and Sciences* — 1996. — Т. 41 — № 11 — P.2213–2218.

22. Vinaixa C. Disease Reversibility in Patients With Post-Hepatitis C Cirrhosis / Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. // *Transplantation* — 2017. — Т. 101 — № 5 — P.916–923.

23. D'Ambrosio R. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? / D'Ambrosio R., Colombo M. // *Liver International* — 2016. — Т. 36 — № 6 — P.783–790.

24. Mallet V. Annals of Internal Medicine Article Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to / Mallet V. — 2008. — P.399–404.

25. Li H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. / Li H., Huang M.-H., Jiang J.-D., Peng Z.-G. // *World journal of gastroenterology* — 2018. — Т. 24 — № 47 — P.5297–5311.

26. Сысоев К.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С / К.А.

Сысоев [и др.] // *Инфекция и иммунитет* — 2013. — Т. 3 — № 1.

References

1. Kwon Y.-C. Hepatitis C virus infection: establishment of chronicity and liver disease progression / Kwon Y.-C., Ray R.B., Ray R. // *EXCLI journal* — 2014. — Т. 13 — P.977.

2. Organization W.H. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection / Organization W.H. // *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version* — 2016. — № April.

3. Sebastiani G. Chronic hepatitis C and liver fibrosis / Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. // *World Journal of Gastroenterology* — 2014. — Т. 20 — № 32 — P.11033–11053.

4. Shi J. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection / Shi J., Li Y., Chang W., Zhang X., Wang F.S. // *Hepatology International* — 2017. — Т. 11 — № 4 — P.374–383.

5. Zhang C.-Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. / Zhang C.-Y., Yuan W.-G., He P., Lei J.-H., Wang C.-X. // *World journal of gastroenterology* — 2016. — Т. 22 — № 48 — P.10512–10522.

6. Karev, V.E. Clinical and immunomorphological aspects of pathogenesis of chronic HBV- and HCV infection: autoref. diss.doct.med.nauk/ V.E.Karev. — SPb, 2016. — 40p.

7. Westbrook R.H. Natural history of hepatitis C / Westbrook R.H., Dusheiko G. // *Journal of Hepatology* — 2014. — Т. 61 — № 1 — P.S58–S68.

8. European Association for Study of Liver and others. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. / European Association for Study of Liver and others. // *Journal of hepatology* — 2014. — Т. 60 — № 2 — P.392.

9. Ivashkin V.T. Immune system and lesion of liver at chronic hepatitis B and C / Ivashkin V.T. // *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* — 2009. — Т.19 — № 6 — p.4-10

10. Wong G.L.-H. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis / Wong G.L.-H. // *Clinical and Molecular Hepatology* — 2014. — Т. 20 — № 3 — P.228.

11. Lingala S. Natural History of Hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // *Gastroenterology Clinics of North America* — 2015. — Т. 44 — № 4 — P.717–734.

12. Shahnazarian V. Hepatitis C virus genotype 3: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges / Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. // *Annals of Gastroenterology* — 2018. — Т. 31 — № 5 — P.541–551.

13. Bogdanos D.P. Liver immunology / Bogdanos D.P., Gao B., Gershwin M.E. // *Comprehensive Physiology* — 2013. — Т. 3 — № 2 — P.567–598.

14. Lobzin Yu.V. Immunopathogenesis of viral hepatitis C Immunological markers of the disease progression/ Lobzin Yu.V., Nikitin V.Yu., Sukhina L.A., Tsigan V.N., Mitin Yu.A. // *Journal of microbiology, epidemiology and immunopathology* — 2007. — № 6 — p.75-84.

15. Boltjes A. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections / Boltjes A., Movita D., Boonstra A., Woltman A.M. // *Journal of Hepatology* — 2014. — Т. 61 — № 3 — P.660–671.

16. Heydtmann M. Macrophages in Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections / Heydtmann M. // *Journal of Virology* — 2008. — Т. 83 — № 7 — P.2796–2802.

17. Elpek G.Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / Elpek G.Ö. // *World Journal of Gastroenterology* — 2014. — Т. 20 — № 23 — P.7260–7276.

18. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / Bedossa P., Poynard T. // *Hepatology* — 1996. — Т. 24 — № 2 — P.289–293.
19. McCormick S.E. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. / McCormick S.E., Goodman Z.D., Maydonovitch C.L., Sjogren M.H. // *American Journal of Gastroenterology* — 1996. — Т. 91 — № 8.
20. Moliner L. De Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features / Moliner L. De, Pontisso P., Salvo G.L. De, Cavalletto L., Chemello L., Alberti A. — 1998. — P.856–860.
21. Ghany M.G. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection / Ghany M.G., Chan T.M., Sanchez-Pescador R., Urdea M., Lok A.S.F. // *Digestive Diseases and Sciences* — 1996. — Т. 41 — № 11 — P.2213–2218.
22. Vinaixa C. Disease Reversibility in Patients With Post-Hepatitis C Cirrhosis / Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. // *Transplantation* — 2017. — Т. 101 — № 5 — P.916–923.
23. D'Ambrosio R. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? / D'Ambrosio R., Colombo M. // *Liver International* — 2016. — Т. 36 — № 6 — P.783–790.
24. Mallet V. Annals of Internal Medicine Article Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to / Mallet V. — 2008. — P.399–404.
25. Li H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. / Li H., Huang M.-H., Jiang J.-D., Peng Z.-G. // *World journal of gastroenterology* — 2018. — Т. 24 — № 47 — P.5297–5311.
26. Sysoev K.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. / Sysoev K.A., Chukhlov A.B., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian Areg A. // *Infection and immunity* — 2013. — Т.3 — № 1.

Авторский коллектив:

Карабак Ирина Александровна — очный аспирант отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-967-562-26-74, e-mail: irina-karabak@mail.ru

Лобзин Дмитрий Юрьевич — врач ультразвуковой диагностики клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, врач-инфекционист кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-911-189-66-76, e-mail: dlobzin89@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИЧ-1, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Д.П. Зырянова¹, Е.М. Астахова¹, М.П. Гашникова¹, Т.Н. Исмаилова², Е.Ф. Бочаров¹,
А.С. Чернов², А.В. Тотменин¹, Н.М. Гашникова¹

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Новосибирская область, Россия

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области, Томск, Россия

Detection of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among tomsk oblast population with newly diagnosed HIV-infection

D.P. Zyryanova¹, E.M. Astakhova¹, M.P. Gashnikova¹, T.N. Ismailova², E.F. Bocharov¹, A.S. Chernov², A.V. Totmenin¹,
N.M. Gashnikova¹

¹State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk oblast, Russia

²Tomsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Tomsk, Russia

Резюме

Цель: оценка распространения ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам, среди жителей Томской области с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Собрано 122 клинических образца периферической крови ВИЧ-инфицированных жителей Томской области, не принимавших антиретровирусные препараты. Для выделенных из клинических образцов ВИЧ-1 исследована нуклеотидная последовательность фрагментов генома, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу вируса. Выполнен комплексный анализ эпидемиологических данных пациентов и наличия в геноме ВИЧ-1 мутаций, связанных с развитием резистентности к ингибиторам протеазы и обратной транскриптазы вируса.

Результаты. Анализ ВИЧ-1, выделенных от naïve ВИЧ-инфицированных лиц Томской области, в 9,8 % случаев выявил мутации ВИЧ-1, ассоциированные со снижением чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам. Среди описанных мутаций 50 % составляли мутации, связанные с резистентностью к ингибиторам протеазы вируса; в 33,3 % – мутации резистентности к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и в 16,7 % – к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса. Из 9,8 % резистентных вирусов в 7,3 % случаев были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциально/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к препаратам. Основные мутации резистентности ВИЧ-1 высокого и среднего уровня были зарегистрированы лишь в 2,5 % генотипированных ВИЧ-1, выделенных от лиц, потребляющих инъекционные наркотические препараты.

Заключение. Выполненное исследование выявило среди naïve ВИЧ-инфицированных жителей Томской области достаточно низкую частоту регистрации ВИЧ-1, несущих мутации, ассоциированные с резистентностью к антиретровирусным препаратам. Вероятно,

Abstract

The purpose of this paper is to evaluate the spreading of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among Tomsk Oblast population with newly diagnosed HIV-infection.

Materials and methods. It was collected 122 clinical samples of peripheral blood of HIV-infected patients from Tomsk Oblast who did not take antiretroviral drugs. In HIV-1 isolated from clinical samples we studied nucleotide sequence of genome fragments encoding virus protease and reverse transcriptase. Complex analyses of epidemiologic data from patients and the presence in genome HIV-1 mutations associated with resistance development to protease inhibitors and virus reverse transcriptase were carried out.

Results. Analysis of HIV-1 isolated from Tomsk Oblast naïve HIV-infected population made it possible to detect HIV-1 mutations associated with a decrease of virus sensitivity to antiretroviral drugs in 9,8 % of cases. Among described mutations 50 % were associated with resistance to virus protease inhibitors; 33,3 % were resistance mutations to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase, and 16,7 % were resistance mutations to nucleoside inhibitors of virus reverse transcriptase. Out of 9,8 % of resistant viruses 7,3 % of cases included mutations associated with the development of potentially low level of reduction of HIV-1 sensitivity to drugs. Main HIV-1 resistance mutations of high and average levels were registered only in 2,5 % of genotyped HIV-1 isolated from people who inject drugs.

Conclusion. Current study detected considerably low sampling rate of HIV-1 carrying mutations associated with resistance to antiretroviral drugs among Tomsk Oblast naïve HIV-infected population. It is believed to be caused by a relatively short period of extensive application of antiretroviral therapy in that territory. Analysis of epidemiologic data resulted in detection of factors negatively affecting prediction of further development of HIV-infection epidemic in the region including prevalence of risk behavior practice contributing to resistant HIV-1 transmission both among patients via heterosexual contacts and among people who inject drugs.

это связано с относительно коротким периодом широкого применения в области антиретровирусной терапии. Анализ эпидемиологических данных выявил факторы, негативно влияющие на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе – широкую распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче резистентных ВИЧ-1 как среди лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах, так и среди потребителей инъекционных наркотиков.

Ключевые слова: ВИЧ-1, передаваемая резистентность ВИЧ-1, Томская область.

Введение

Глобальное расширение охвата антиретровирусной терапией (АРВТ) привело к значительному снижению уровня заболеваемости и смертности от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также к существенному сокращению новых случаев инфицирования ВИЧ [1]. Разработка новых схем терапии с использованием более эффективных антиретровирусных препаратов (АРВП) позволила улучшить переносимость лечения, повысить приверженность пациентов к терапии, снизить риск вирусологической неэффективности терапии среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), увеличить доступность АРВТ в целом [2]. В результате среди ВИЧ-инфицированных жителей ряда развитых стран наблюдается резкое снижение частоты регистрации случаев приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 [3, 4, 5]. Тем не менее, увеличение общего количества ЛЖВ, принимающих АРВТ, имеет и негативные последствия – во многих странах мира наблюдается рост показателей передаваемой/первичной резистентности ВИЧ-1 к АРВП [3, 6, 7].

Распространенность первичной резистентности ВИЧ-1 существенно различается как в отдельных странах, так и в специфических группах лиц, практикующих рискованное в отношении инфицирования ВИЧ-1 поведение [5]. Например, исследования, проведенные в Европе, зафиксировали стабильные показатели распространения первично резистентных ВИЧ-1 за период 2008–2010 гг. на уровне 8% [6, 7]. Аналогичные работы, выполненные в Соединенных Штатах в тот же период времени, показали более высокие и растущие темпы распространения резистентных к АРВТ ВИЧ-1 приблизительно на уровне 17% [8]; в Канаде распространенность резистентных ВИЧ-1 в период 1999–2008 гг. регистрировалась на уровне 10%, при этом в последние годы наблюдается рост данного показателя [9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит глобальный надзор за передачей резистентности к ВИЧ-1. Передаваемая ВИЧ-1 лекарственная устойчивость классифицируется по трем категориям в соответствии с данными

Key words: HIV-1, resistant HIV-1 transmission, Tomsk Oblast.

наблюдений: низкая распространенность (<5%), умеренная распространенность (5–15%) и высокая распространенность (> 15%). Тестирование генотипической резистентности ВИЧ-1 считается эффективным с точки зрения затрат АРВТ на ВИЧ-инфекции, когда уровень передаваемой лекарственной устойчивости превышает 5% [10, 11].

Распространение резистентных ВИЧ-1 имеет важные клинические и общественные последствия для здоровья населения. На индивидуальном уровне распространение резистентных ВИЧ-1 может увеличивать риск вирусологической неэффективности АРВТ, приводить к закреплению мутаций резистентности в геноме вируса, что, в свою очередь, может поставить под угрозу как индивидуальную, так и демографическую эффективность стандартизированных схем АРТ первой линии [12]. Надзор за распространением первичной/передаваемой резистентности ВИЧ-1 имеет решающее значение для разработки/коррекции клинических рекомендаций, связанных с ВИЧ, особенно в отношении применяемых схем АРТ первой линии и необходимости проведения базовых тестов на генотипическую резистентность ВИЧ-1.

Исследование первичной резистентности ВИЧ-1 на разных территориях России, в том числе с высокой заболеваемостью населения ВИЧ-инфекцией, является весьма актуальным.

Цель исследования – генотипирование резистентности ВИЧ-1, выделенных от жителей Томской области с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование было включено 122 жителя Томской области с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в период 2015–2016 гг. Все ВИЧ-инфицированные пациенты на момент сдачи крови не принимали антиретровирусную терапию (АРВТ-наивные). Клинические образцы периферической крови были связаны с демографическими и клиническими данными посредством кодированных номеров в соответствии с требованиями

этических норм России. Клинико-демографические данные пациентов включали пол, возраст, вероятный путь инфицирования, наличие практик рискованного поведения, даты последнего отрицательного и первого положительного исследования на ВИЧ-1 (при наличии), данные по вирусной нагрузке и количеству клеток CD4.

Из 250 мкл периферической крови набором ДельтаМаг (ВекторБест, Россия) была выделена суммарная РНК, которая использовалась для наработки ВИЧ-специфических фрагментов.

Для каждого образца с помощью разработанного лабораторного набора праймеров были получены фрагменты гена *pol* ВИЧ-1, кодирующие область протеазы-ревертазы (PR-RT), протяженностью 1400 нт. Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводили на автоматическом секвенаторе 3130xl (Applied Biosystems, США). Все расшифрованные фрагменты *pol* были собраны с помощью программы Sequencher 4.1 software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA). Полученные последовательности фрагментов ВИЧ-1 сравнивались с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (Los Alamos HIV-1 database) с применением программ ClustalW Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5 [13]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighbor-joining method, NJ) с бутстрепом 1,000 повторов на основе двухпараметрической модели Кимуры [14]. Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали с помощью анализа бутстрепов. С помощью интернет-ресурса jPHMM (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html) были исследованы возможные мозаичные последовательности и выявлены уникальные рекомбинантные (URF) вирусы. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса (<https://hivdb.stanford.edu>). Анализ мутаций, связанных с резистентностью ВИЧ-1 к лекарственным препаратам, осуществляли на основе рекомендаций ВОЗ по эпиднадзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости [15, 16].

Результаты и обсуждение

Собрано 122 клинических образца от ВИЧ-инфицированных жителей Томской области. Из них 60,3% имели данные по предыдущему отрицательному обследованию на ВИЧ. Среди лиц, вовлеченных в исследование, было 42,4% женщин, медиана возраста составила 32,6 (21–58). Доля мужчин составила 57,6%, медиана возраста — 34 года (21–51).

44,8% пациентов были инфицированы при гетеросексуальных контактах (ГС). 73,1% лиц из этой

группы при ГС-контактах не использовали презервативы, 23,1% — использовали, но не всегда, 3,8% пациентов всегда пользовались презервативом. Кроме того, 26,9% вовлеченных в исследование жителей Томской области сообщили о том, что они практиковали случайные ГС-контакты, 23,1% — имели гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированными партнерами.

В исследованной выборке 55,2% лиц являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН). Среди ПИН 18,8% потребляли героин, 6,25% — ханку, в 59,4% чередовали опиоидные и синтетические наркотики, в 15,6% использовали только синтетические наркотики (соли, скорость). Среди ПИН в 46,9% случаев было сообщено о регулярной практике случайных/беспорядочных гетеросексуальных контактов. Среди ПИН, вовлеченных в исследование, 40% вступали в ГС контакты без презерватива, 33,3% — с презервативом, но не всегда, и 26,7% — всегда с презервативом. 34,4% лиц этой группы сообщили о совместном использовании инъекционных наркотических средств.

Для всех лиц, вовлеченных в данное исследование, были получены фрагменты генома ВИЧ-1, кодирующие протеазу и обратную транскриптазу вируса, которые являются основными мишенями для действия антиретровирусных препаратов, применяемых в первой линии АРВТ.

Расшифровка полученных нуклеотидных последовательностей исследуемых ВИЧ-1 и их анализ на наличие мутаций, связанных с развитием резистентности вируса к применяемым АРВТ, позволили в 12 (9,8%) случаях обнаружить мутации резистентности ВИЧ-1. Среди всех найденных мутаций вируса мутации в области, кодирующей протеазу ВИЧ-1, были найдены в 50% случаев; в области, кодирующей обратную транскриптазу вируса, были обнаружены мутации, связанные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ-1 (НИОТ), — в 16,7% (мутации, вызывающие потенциально-низкий уровень резистентности); в 33,3% случаев — мутации, связанные с развитием резистентности вируса к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса (ННИОТ, в том числе основные мутации резистентности — в 16,7%).

В общей выборке исследованных ВИЧ-1 из 9,8% найденных мутаций в 7,3% случаев были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциального/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к АРВТ. Основные мутации, вызывающие развитие резистентности высокого и среднего уровня, были зарегистрированы лишь в 2,5% случаев. Разнообразие выявленных в данной работе мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью к АРВП, приведено в таблице.

Таблица

**Эпидемиологические данные пациентов, у которых выделены первично резистентные ВИЧ-1
и данные по выявленным мутациям резистентности ВИЧ-1**

Шифр пациента	Пол	Возраст	Год постановки диагноза	Год последнего отрицательного обследования на ВИЧ	Путь инфицирования	Использование общего инструментария при ПИН	Выявленные мутации, связанные с развитием резистентности ВИЧ-1			Уровень развития резистентности ВИЧ-1 к препаратам, вызываемый мутацией	Генетический вариант ВИЧ-1
							ИП	НИОТ	ННИОТ		
1501	ж	35	2015	2014	ГС	—		D67G		Потенциально-низкий к AZT, D4T	CRF63_02A1
1518	м	31	2015	—	ПИН	Нет			V179E	Потенциально-низкий ко всем ННИОТ	CRF63_02A1
1521	м	42	2015	2014	ПИН	Нет	V32I			Низкий к ATV/r, DRV/r, IDV/r, LPV/r, NFV Средний к FPV/r	CRF63_02A1
1525	ж	32	2015	—	ПИН	Нет	I84V			Высокий к ATV/r, FPV/r, IDV/r, NFV, SQV/r Средний к LPV/r, TPV/r Низкий к DRV/r	A
1529	ж	42	2015	—	ГС	—	M46I			Средний к NFV Потенциально-низкий к ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r	A
1534	ж	29	2015	2011	ПИН	Да			K103N	Высокий к EFV, NVP	URF63/A
162166	м	46	2016	2013	ГС	—	L10F			Низкий к FPV/r, NFV Потенциально-низкий к IDV/r	URF63/A
162167	м	33	2016	—	ПИН	Да		M41L		Потенциально-низкий к DDI Низкий к AZT, D4T	CRF63_02A1
162280	ж	34	2016	2012	ГС	—	N83D			Низкий к ATV/r, IDV/r, SQV/r Низкий к NFV, TPV/r	CRF63_02A1
162322	м	38	2016	—	ПИН	Да	L89V			Потенциально-низкий к FPV/r, NFV	CRF63_02A1
162344	м	32	2016	2012	ПИН	Да			V108I, V179I	Низкий к NVP Потенциально-низкий к DOR, EFV	CRF63_02A1
162559	м	50	2016	2008	ПИН	Да			K103N	Высокий к EFV, NVP	URF63/A

Необычно высокая частота передачи была описана для мутаций, вызывающих снижение чувствительности к ингибиторам протеазы (ИП) ВИЧ-1. Среди изученных ВИЧ-1 каждая из мутаций была найдена лишь в единичных случаях (0,8%). Среди мутаций резистентности к ИП были следующие: I84V — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, вызывает высокий уровень резистентности к ATV, FPV, IDV, NFV и SQV, средний уровень резистентности к LPV и TPV и низкий к DRV; L10F, непалиморфная акцессорная мутация, ассоциированная со снижением чувствительности к DRV, FPV, IDV, LPV и NFV; V32I — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, снижающая чувствительность ко всем ИП, за исключением SQV, при наличии которой требуется коррекция приема DRV; M46I, относительно непалиморфная мутация, которая в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП ассоциируется со снижением чувствительности ко всем ИП, за исключением DRV; L89V — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, снижающая чувствительность к FPV, DRV, NFV и IDV.

Для изученных вариантов ВИЧ-1 был выполнен филогенетический анализ, определена принадлежность вирусов к генетическим кластерам ВИЧ-1. Было показано, что в 100% ВИЧ-1 CRF63_02A1 регистрировалась мутация K20I. Эта мутация относится к полиморфным, является консенсусной для ВИЧ-1 субтипа G и CRF02_AG. Для ВИЧ-1 субтипов B и C K20I ассоциирована со снижением чувствительности вируса к NFV. В одном варианте CRF63_02A1 ВИЧ-1 в комплексе с K20I была найдена L10V, селективируемая при приеме ИП, которая увеличивает репликационные способности ВИЧ в присутствии других мутаций резистентности вируса к ИП. Среди ВИЧ-1 субтипа A K20I была найдена лишь в 4,5% случаев. Мутация L10I, обладающая аналогичными свойствами с L10V, среди ВИЧ-1 субтипа A встречалась в 13,6%.

Среди мутаций, вызывающих резистентность ВИЧ-1 к НИОТ, были зарегистрированы в единичных случаях D67G и M41L. D67G и M41L относятся к группе мутаций ВИЧ-1 к аналогам тимидина (ТАМ). M41L в комбинации с T215Y отвечает за развитие резистентности вируса среднего/высокого уровня к AZT и d4T, снижает чувствительность вируса к ddI, ABC и TDF. D67N, как правило, встречается у ВИЧ-1, имеющих множественные ТАМ. Только среди ВИЧ-1 субтипа A в 9,1% случаев была найдена полиморфная мутация из группы ТАМ V118I.

Интересно, что характерная для российских вариантов мутация A62V встречалась в исследованной выборке ВИЧ-1 субтипа A лишь в 63,6% [15, 17, 18].

Мутация K103N является широко распространенной среди ВИЧ-инфицированных пациентов

России, принимающих АРВТ, так как здесь длительное время наиболее назначаемыми препаратами были ННИОТ первого поколения, которые имеют низкий генетический барьер для развития резистентности [19]. Данная мутация — единственная, найденная в повторе (1,6%). Среди мутаций, опосредованно влияющих на чувствительность ВИЧ-1 к ННИОТ, были найдены V179I (полиморфная мутация, часто селективируемая у пациентов, принимающих ETR и RPV, имеет минимальный эффект на развитие резистентности ВИЧ к ННИОТ), V179E (неполиморфная мутация, появляется при селективном давлении NVP и EFV, связана с резистентностью ВИЧ-1 низкого уровня ко всем ННИОТ).

Акцессорная мутация V108I также была найдена в единственном случае, она ассоциирована с низким уровнем снижения чувствительности к NVP и DOR.

Выявленные в работе первично резистентные ВИЧ-1 относились к генетическим вариантам CRF63_02A1 (58,3%), URF63/A (25%) и субтипу A (16,7%).

Анализ эпидемиологических данных пациентов, у которых были найдены ВИЧ-1, содержащие в геноме мутации, влияющие на снижение чувствительности к АРВТ, показывает, что в 66,7% случаев первично резистентные ВИЧ-1 выделены от лиц, потребляющих наркотические препараты инъекционно. Из 8 ПИН, инфицированных резистентными ВИЧ-1, 62,5% сообщили о практике совместного использования шприцев/игл при употреблении инъекционных наркотических средств. Все три случая передачи ВИЧ-1, имеющих высокий уровень резистентности к АРВТ, также связаны с ПИН (потребителями синтетических наркотических препаратов в чистом виде или в сочетании с героином). Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, несущими основную мутацию резистентности K103N, также имели практику совместного использования инструментария при употреблении инъекционных наркотических средств. Углубленное молекулярно-генетическое изучение ВИЧ-1, выделенных от этих лиц, позволило отнести оба вируса к новым возникшим уникальным рекомбинантным формам ВИЧ-1 (URF63/A), образованным в результате повторного инфицирования генетическими вариантами ВИЧ-1 субтипа A (A6) и CRF63_02A1, что также является подтверждением практик, рискованных в отношении инфицирования ВИЧ.

Заключение

Томская область является регионом России со своей спецификой развития территориальной эпидемии ВИЧ-инфекции. До 2013 г. в Томской области выявлялось ежегодно около 200 новых слу-

чаев ВИЧ-инфекции, в 2013–2015 гг. здесь была зарегистрирована одна из наиболее резких российских вспышек распространения ВИЧ-1, где кратность прироста заболеваемости варьировала от 6 до 14 раз для отдельных территорий области. В настоящее время Томская область находится в категории неблагополучных российских регионов по распространению этого заболевания. Поэтому изучение распространения первично резистентных ВИЧ-1 в Томской области является весьма актуальным. В рамках данного исследования в 2017 г. было собрано 122 клинических образца от ВИЧ-инфицированных жителей Томской области с впервые диагностированной в 2015–2016 гг. ВИЧ-инфекцией, не принимавших на момент сбора образцов АРВП.

В общей выборке исследованных ВИЧ-1, выделенных от жителей Томской области, в 9,8% были найдены резистентные к АРВП ВИЧ-1. Среди резистентных ВИЧ-1 были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциального/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к АРВП в 7,3%. Основные мутации, вызывающие развитие резистентности ВИЧ-1 высокого и среднего уровня, были зарегистрированы лишь в 2,5% генотипированных ВИЧ-1, выделенных от лиц, потребляющих инъекционные наркотические препараты.

Выполненный в настоящей работе анализ передачи резистентных ВИЧ-1 в Томской области выявил отличия от данных, полученных при мониторинге первичной резистентности ВИЧ-1, проводимой в других регионах страны. В Томской области, в отличие от соседних Тюменской, Кемеровской, Иркутской областей, Дальнего Востока, центральных регионов России, где наиболее часто регистрируется передача мутаций, связанных с развитием резистентности к ННИОТ, чаще встречалась передача мутаций устойчивости к ИП [20–26]. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что ряд описанных в работе мутаций к ИП можно отнести к полиморфизмам, характерным для ВИЧ-1, циркулирующих в Томской области. Низкая распространенность ВИЧ-1, несущих в геноме мутации, ассоциированные с резистентностью ВИЧ-1 к ННИОТ, связана с недавним временем активного распространения ВИЧ-инфекции в этом регионе и, соответственно, относительно коротким периодом широкого применения АРВП ВИЧ-инфицированных жителей области.

Важно отметить, что анализ эпидемиологических данных пациентов, вовлеченных в исследование, позволил выявить широкую распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче первично резистентных ВИЧ-1, как среди лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах (гетеросексуальные контакты без

использования презерватива, случайные сексуальные контакты, гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированным партнером), так и среди ПИН (совместное использование инструментария при инъекционном введении наркотиков, гетеросексуальные контакты без использования презерватива). Именно среди лиц, широко практикующих рискованные практики поведения, приводящие к инфицированию ВИЧ, в том числе повторному, чаще выявлялись резистентные к АРВП варианты ВИЧ-1.

Несмотря на то, что передача ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к АРВП среди лиц, инфицированных в 2015–2016 гг., была зарегистрирована на достаточно низком уровне, данное исследование позволило выявить ряд факторов, негативно влияющих на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе. Высокие темпы распространения ВИЧ-инфекции в Томской области, увеличение охвата выявленных в 2015–2018 гг. ВИЧ-инфицированных лиц АРВП приводят к ежегодному существенному увеличению количества ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих АРВП. Если описанные особенности поведения жителей Томской области в отношении практик рискованного поведения не будут меняться, вероятность усугубления ситуации в регионе представляется весьма вероятной.

Полученные данные по распространению первично резистентных к АРВП ВИЧ-1 в Томской области, включающие описание выявленных мутаций резистентности ВИЧ-1 и основных факторов, способствующих распространению резистентных вирусов, являются существенным вкладом в общий эпиднадзор за распространением ВИЧ-инфекции в России.

Работа выполнена в рамках Государственного задания 3/16 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Литература

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland. — 2017. — UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>
2. Viswanathan S, Justice A.C, Alexander G.C. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69(4): 493–498. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000643; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482798/>
3. Yang W.L., Kouyos R., Scherrer A.U. et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012. J Infect Dis. 2015; 212(1): 28–38. DOI: 10.1093/infdis/jiv012. Epub 2015 Jan 9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576600>
3. De Luca A., Dunn D., Zazzi M. et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. J Infect Dis. 2013; 207(8): 1216

— 1220. DOI: 10.1093/infdis/jit017. Epub 2013 Jan 11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324>

4. Montaner J.S., Lima V.D., Harrigan P.R. et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV treatment as prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One*. 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0087872; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087872>

5. Rhee S.Y., Blanco J.L., Jordan M.R. et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med*. 2015; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001810; <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001810>

6. Pham Q.D., Wilson D.P., Law M.G. et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014; 28(218): 2751–2762. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000494; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25493601>

7. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J. et al. Hofstra, L.M. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(5): 655–663. DOI: 10.1093/cid/civ963; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741360/>

8. Manosuthi W., Tongyen S., Nilkamhang S. et al. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol*. 2013; 85(2): 194–199. DOI: 10.1002/jmv.23452; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161095>

9. Update on HIV-1 Strain and Transmitted Drug Resistance in Canada: Findings from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program, 2012-2013. Ottawa, Canada. 2017; <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013.pdf>

10. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S. et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Ther*. 2008; 13(2): 25–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575189>

11. Sax P., Islam R., Walensky R. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1316–1323. DOI: 10.1086/496984; <https://academic.oup.com/cid/article/41/9/1316/278613>

12. Wittkop L., Günthard H.F., F de Wolf et al. EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(5): 363-371. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9; [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70032-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70032-9/fulltext)

13. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser*. 1999; 41: 95-98. <http://brownlab.mbio.ncsu.edu/JWB/papers/1999Hall1.pdf>

14. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013; 30(12): 2725-2729. DOI: 10.1093/molbev/mst197; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840312/>

15. Tang, M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirol*. 2012; 55: 98–101. DOI: 10.1159/000331998; <https://pdfs.semanticscholar.org/4766/154290625737287fc25888edfee35495c4fc.pdf>

16. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; DOI: 10.1371/journal.pone.0004724; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004724>

17. Гашникова, Н.М. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика распространения ВИЧ-инфекции на Юге России. / Н.М. Гашникова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — № 5(4). — С. 73–81.

18. Суханова, А.А. Полиморфизм области генома, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу, вариантов ВИЧ-1 подтипа А, распространенных на территории СНГ. / А.А. Суханова [и др.] // Молекулярная биология. — 2005. — № 39(6). — С. 1063–1071.

19. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012; 72(9): e1–e25. DOI: 10.2165/11633630-000000000-00000; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689909/>

20. Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P. et al. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int*. 2016; DOI: 10.1155/2016/2496280; <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2496280/>

21. Лебедев, А.В. Сравнительный анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в Иркутской области в 1999 и 2012 гг. / А.В. Лебедев [и др.] // Проблемы вирусологии. — 2016. — № 61(3). — С. 112–118. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118; <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-geneticheskikh-variantov-vich-1-tsirkulirovavshih-v-irkutskoy-oblasti-v-1999-i-2012-gg>

22. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P. et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS*. 2014; 28(17): F1–F8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000485; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393743/>

23. Коломеец, А.Н. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности ВИЧ у инфицированных лиц на территории Сибирского федерального округа / А.Н. Коломеец [и др.] // МедиАль. — 2016. — № 1(18): С. 16–20. <https://www.medial-journal.ru/jour/article/view/3/4>

24. Kazennova E.V., Laga V.Ye., Lapovok I.A. et al. HIV-1 genetic variants in the Russian far east. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014; 30(8): 742–752. DOI: 10.1089/aid.2013.0194; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118705/>

25. Vázquez De Parga, Rakhmanova A., Pérez-Álvarez L. et al. Analysis of drug resistance-associated mutations in treatment-naïve individuals infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union. *J Med Virol*. 2005; 77(3): 337–344. DOI: 10.1002/jmv.20461; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.20461>

26. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M. et al. Predominance of CRF63_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia. *Arch Virol*. 2016; 162(2): 379-390. DOI: 10.1007/s00705-016-3120-4; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-3120-4>

References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland. — 2017. — UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>

2. Viswanathan S, Justice A.C, Alexander G.C. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;

69(4): 493–498. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000643; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482798/>

3. Yang W.L., Kouyou R., Scherrer A.U. et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012. *J Infect Dis.* 2015; 212(1): 28–38. DOI: 10.1093/infdis/jiv012. Epub 2015 Jan 9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576600>

3. De Luca A., Dunn D., Zazzi M. et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. *J Infect Dis.* 2013; 207(8): 1216–1220. DOI: 10.1093/infdis/jit017. Epub 2013 Jan 11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324>

4. Montaner J.S., Lima V.D., Harrigan P.R. et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoS One.* 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0087872; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087872>

5. Rhee S.Y., Blanco J.L., Jordan M.R. et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med.* 2015; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001810; <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001810>

6. Pham Q.D., Wilson D.P., Law M.G. et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014; 28(218): 2751–2762. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000494; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25493601>

7. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J. et al. Hofstra, L.M. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(5): 655–663. DOI: 10.1093/cid/civ963; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741360/>

8. Manosuthi W., Tongyen S., Nilkamhang S. et al. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol.* 2013; 85(2): 194–199. DOI: 10.1002/jmv.23452; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161095>

9. Update on HIV-1 Strain and Transmitted Drug Resistance in Canada: Findings from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program, 2012–2013. Ottawa, Canada. 2017; <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013.pdf>

10. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S. et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Ther.* 2008; 13(2): 25–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575189>

11. Sax P., Islam R., Walensky R. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(9): 1316–1323. DOI: 10.1086/496984; <https://academic.oup.com/cid/article/41/9/1316/278613>

12. Wittkop L., Günthard H.F., F de Wolf et al. EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(5): 363–371. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9; [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70032-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70032-9/fulltext)

13. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT.

Nucl Acids Symp Ser. 1999; 41: 95–98. <http://brownlab.mbio.ncsu.edu/JWB/papers/1999Hall1.pdf>

14. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol.* 2013; 30(12): 2725–2729. DOI: 10.1093/molbev/mst197; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840312/>

15. Tang, M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology.* 2012; 55: 98–101. DOI: 10.1159/000331998; <https://pdfs.semanticscholar.org/4766/154290625737287fc25888edfee35495c4fc.pdf>

16. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; DOI: 10.1371/journal.pone.0004724; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004724>

17. Gashnikova, N.M. Molekulyarno-epidemiologicheskaya harakteristika rasprostraneniya VICH-infekcii na YUge Rossii. / N.M. Gashnikova [i dr.] // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2013. — № 5(4). — S. 73–81.

18. Suhanova, A.L. Polimorfizm oblasti genoma, kodiruyushchej proteazu i obratnuyu transkriptazu, variantov VICH-1 podtipa A, rasprostranennyh na territorii SNG. / A.L. Suhanova [i dr.] // Molekulyarnaya biologiya. — 2005. — № 39(6). — S. 1063–1071. 19. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012; 72(9): e1–e25. DOI: 10.2165/11633630-000000000-00000; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689909/>

20. Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P. et al. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int.* 2016; DOI: 10.1155/2016/2496280; <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2496280/>

21. Lebedev, A.V. Cravnitel'nyy analiz geneticheskikh variantov VICH-1, cirkulirovavshih v Irkutskoj oblasti v 1999 i 2012 gg. / A.V. Lebedev [i dr.] // Problemy virusologii. — 2016. — № 61(3). — C. 112–118. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118; <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-geneticheskikh-variantov-vich-1-tsirkulirovavshih-v-irkutskoy-oblasti-v-1999-i-2012-gg>

22. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P. et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS.* 2014; 28(17): F1–F8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000485; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393743/>

23. Kolomeec, A.N. Epidemiologicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti VICH u inficirovannyh lic na territorii Sibirskogo federal'nogo okruga / A.N. Kolomeec [i dr.] // MediAlb. — 2016. — № 1(18): S. 16–20. <https://www.medialjournal.ru/jour/article/view/3/4>

24. Kazennova E.V., Laga V.Ye., Lapovok I.A. et al. HIV-1 genetic variants in the Russian far east. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2014; 30(8): 742–752. DOI: 10.1089/aid.2013.0194; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118705/>

25. Vázquez De Parga, Rakhmanova A., Pérez-Álvarez L. et al. Analysis of drug resistance-associated mutations in treatment-naïve individuals infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union. *J Med Virol.* 2005; 77(3): 337–344. DOI: 10.1002/jmv.20461; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.20461>

26. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M. et al. Predominance of CRF63_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia. *Arch Virol.* 2016; 162(2): 379–390. DOI: 10.1007/s00705-016-3120-4; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-3120-4>

Авторский коллектив:

Зырянова Дарья Петровна – младший научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-48-40, доп. 22-41, e-mail: zyryanova_dp@vector.nsc.ru

Астахова Екатерина Михайловна – младший научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: astahova_em@vector.nsc.ru

Гашикова Мария Петровна – лаборант-исследователь Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: gashnikova_mp@vector.nsc.ru

Исмаилова Татьяна Ниязовна – врач-эпидемиолог, заведующая эпидемиологическим отделом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области; тел.: 8(3822)76-52-03, e-mail: gonya-doc@mail.ru

Бочаров Евгений Фёдорович – ведущий научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», д.м.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40; e-mail: bef37@mail.ru

Чернов Александр Степанович – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: 8(3822)47-03-98, e-mail: alex@aidscenter.ru

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

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ВЗРОСЛЫХ

Н.В. Епифанцева

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Comparative clinical and epidemiological characteristics and cytokine profile of viral diarrhea in adults

N.V. Epifantseva

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Цель: определить клинико-эпидемиологические особенности и показатели цитокинового профиля у пациентов с вирусными диареями среди взрослого населения, установить влияние медиаторов воспаления на течение заболевания.

Материалы и методы: нами был проведен анализ карт стационарного больного, а также исследование сыворотки крови пациентов с диагнозом «Вирусная диарея». Опытную группу составили 29 пациентов в возрасте $23,2 \pm 8,4$ лет, с равным распределением среди мужчин и женщин. В 1 опытную группу вошли 22 больных с норовирусной инфекцией, 2 группу сравнения составили 7 человек с ротавирусным гастроэнтеритом. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых людей соответствующего возраста ($23,3 \pm 1,4$). Определение концентрации провоспалительных, противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0 с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена, $r = -1+1$ ($r = 0-0,3$ – слабая связь, $r = 0,3-0,7$ – связь средней силы, $r = 0,7-1$ – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилкса W.

Результаты: в процессе работы установлено преобладание норовирусной инфекции среди взрослых пациентов с вирусными диареями. Среди путей инфицирования преобладали пищевой и водный путь, контактно-бытовой отмечался преимущественно при уходе за больными кишечной инфекцией детьми. В клинической картине у всех пациентов отмечался умеренно выраженный интоксикационный синдром. При ротавирусной инфекции определялся катаральный и выраженный гастроэнтеритический синдромы, в то время как для норовирусного гастроэнтерита катаральный синдром был не характерен, а также у пациентов отмечалась склонность к запорам. При оценке цитокинового статуса установлено, независимо от этиологического фак-

Abstract

The aim of the work is to determine the clinical and epidemiological features and indicators of the cytokine profile in patients with viral diarrhea in the adult population, to establish the influence of inflammatory mediators on the course of the disease.

Materials and methods-we analyzed the patient's hospital records, as well as the blood serum of patients diagnosed with viral diarrhea. The experimental group consisted of 29 patients aged $23,2 \pm 8,4$, with an equal distribution among men and women. The 1 experimental group included 22 patients with norovirus infection, the 2 comparison group consisted of 7 people with rotavirus gastroenteritis. The control group consisted of 20 somatically healthy people of the appropriate age ($23,3 \pm 1,4$). The concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum was determined by ELISA using reagents from Vector-best LLC (Novosibirsk). Statistical processing of the obtained data was carried out using electronic programs Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0, with the determination of the statistical significance of differences at the achieved significance level $p \leq 0.05$ using the Mann – Whitney test (U-test). When calculating correlations, we used Spearman's coefficient, $r = -1+1$ ($r = 0-0,3$ – weak connection, $r = 0,3-0,7$ – medium strength connection, $r = 0,7-1$ – strong connection; «+» – direct connection, «-» – feedback). The distribution of features was evaluated using the Shapiro – Wilkes W test.

Results: in the course of work, the prevalence of norovirus infection among adult patients with viral diarrhea was established. Among the ways of infection, the food and water routes predominated, contact and household was noted, mainly, when caring for children with intestinal infection. In the clinical picture, all patients had a moderate intoxication syndrome. With rotavirus infection, catarrhal and pronounced gastroenteritis syndromes were determined, while for norovirus gastroenteritis, catarrhal syndrome was not characteristic, and patients also had a tendency to constipation. When assessing the cytokine status, an increase in the concentration of IL-2, IL-6, TNF- α , IL-10 was found, regardless of the etiological factor, at normal levels of IL-1 β and low IL-4, as well as a strong direct dependence of the severity of feverish intoxication syndrome on the level of IL-2, IL-1 β and IL-4. The effect of Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine production on the duration of individual syndromes and on the duration of the disease as a whole has not been established.

тора, повышение концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, при нормальном уровне ИЛ-1 β и низком ИЛ-4, а также установлена сильная прямая зависимость выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1 β и ИЛ-4. При этом не установлено влияния продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как на длительность течения отдельных синдромов, так и на продолжительность заболевания в целом.

Заключение: норовирусная инфекция, в отличие от ротавирусной инфекции, протекает без явного респираторно-катарального синдрома, с преобладанием интоксикации над гастроэнтеритом, в то время как при ротавирусной инфекции синдром интоксикации и гастроэнтерита выражены в равной степени. При вирусных диареях отмечается повышение ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, играющих немаловажную роль в развитии лихорадочно-интоксикационного синдрома и формировании противовирусной защиты.

Ключевые слова: ротавирус, норовирус, вирусная диарея, цитокины, интерлейкины, воспаление.

Введение

За последние 10 лет в РФ наблюдается тенденция к росту заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) [1], в том числе и вирусной природы. Согласно данным зарубежных и отечественных исследований, доля вирусных диарей в этиологической структуре ОКИ варьирует от 25 до 50%. Среди выявляемых вирусных агентов ОКИ наиболее распространенными являются норо-, рота- и астровирусы [1]. Так, по данным отдельных авторов, на долю ротавирусных гастроэнтеритов среди взрослого населения в мире приходится от 3 до 40% всех кишечных расстройств [2]. Эпидемиологическими особенностями вирусных диарей являются длительное выделение возбудителя из организма больных и вирусоносителей, особенно у лиц с иммуносупрессией, реализация различных путей передачи (пищевого, водного, контактно-бытового, аэрозольного), высокая контагиозность, зимняя сезонность в странах северного полушария [3]. Все это делает кишечные вирусы конкурентноспособными и дает выраженные преимущества перед другими кишечными инфекциями. В свою очередь, норовирусная инфекция может являться причиной внутрибольничных инфекций, где данному заболеванию подвержены не только пациенты, но и медицинский персонал [4]. Несмотря на широкое распространение вирусных диарей, иммунопатогенетические механизмы заболевания остаются малоизученными и представляют большой интерес. Так, известно, что в патогенезе инфекционных процессов немаловажную роль играют медиаторы воспаления, влияя на развитие, течение и исходы заболевания. Например, при инфекциях бактериальной природы отмече-

Conclusion — norovirus infection, in contrast to rotavirus infection, occurs without an obvious respiratory catarrhal syndrome, with the predominance of intoxication over gastroenteritis, while in rotavirus infection, the syndrome of intoxication and gastroenteritis are expressed equally. In viral diarrhea, there is an increase in IL-2, IL-6, TNF- α , and IL-10, which play an important role in the development of fever-intoxication syndrome and the formation of antiviral protection.

Key words: rotavirus, norovirus, viral diarrhea, cytokines, interleukins, inflammation.

но повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-10, при вирусных — ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [5, 6]. При этом ИЛ-1 изменяет реакцию макроорганизма на инфекционное воздействие [7], индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов, что в клинической картине проявляется выраженной симптоматикой. А ИЛ-10, являясь противовоспалительным цитокином, играет важную роль в развитии и пролиферации регуляторных Т-клеток, ограничивая воспалительные реакции Т-клеток [8, 9] и перехватывая воспалительные реакции на различных уровнях [10], что способствует завершению процесса и формированию иммунитета.

Цель исследования — определить клинико-эпидемиологические особенности и показатели цитокинового профиля у пациентов с вирусными диареями среди взрослого населения, а также установить влияние медиаторов воспаления на клиническую картину заболевания.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ карт стационарного больного, а также исследование сыворотки крови пациентов с диагнозом «Вирусная диарея». Опытную группу составили 29 пациентов в возрасте $23,2 \pm 8,4$, с равным распределением среди мужчин и женщин. В 1 опытную группу вошли 22 больных с норовирусной инфекцией, 2 группу сравнения составили 7 человек с ротавирусным гастроэнтеритом. Основные критерии включения пациентов в исследования: возраст от 15 до 55 лет, наличие лабораторно подтвержденной кишечной инфекции в остром периоде, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации

и/или в период обострения, а также отсутствие другой острой патологии. Диагноз «Вирусная диарея» был подтвержден путем исследования кала методом ПЦР, с выделением РНК ротавируса или норовируса. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых людей соответствующего возраста ($23,3 \pm 1,4$). В сыворотке крови, взятой с письменного разрешения пациентов, определяли уровни цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Учет результатов проведен с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Personal Lab» (Италия). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена, $r = -1 + 1$ ($r = 0 - 0,3$ – слабая связь, $r = 0,3 - 0,7$ – связь средней силы, $r = 0,7 - 1$ – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилкса W.

Результаты и обсуждение

На первом этапе нашей работы мы провели отбор пациентов с характерными выраженными клиническими симптомами, у которых методом ПЦР исследовали кал на наличие РНК вирусов. В результате было выявлено 29 пациентов с вирусными диареями, из которых в 75,9% случаев была установлена норовирусная инфекция и в 24,1% – ротавирусный гастроэнтерит. Всем пациентам был выставлен диагноз: вирусная диарея норо- или ротавирусной этиологии, средней степени тяжести. При анализе путей инфицирования в 53,55% встречался водный и пищевой и в 39,65% – контактно-бытовой, данный путь регистрировался преимущественно среди ухаживающих за детьми с острой кишечной инфекцией, в том числе и не установленной этиологии. В единичных случаях механизм инфицирования установлен не был. Если рассматривать преимущественные пути заражения в зависимости от нозологии, здесь также преобладали водный и пищевой пути (табл. 1).

Таблица 1

Распределение путей инфицирования в зависимости от этиологии вирусных диарей

Пути передачи	Вирусные диареи		Всего
	Норовирусная инфекция	Ротавирусная инфекция	
Контактный	36,4%	42,9%	39,65%
Пищевой и водный	50%	57,1%	53,55%
Неустановленный	13,6%	—	6,8%

В клинической картине вирусных диарей, независимо от этиологического фактора, отмечалось острое начало заболевания и наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома, проявляющегося с первых дней заболевания фебрильной температурой ($38,1 \pm 0,9^\circ\text{C}$), вялостью, слабостью, умеренными головными болями продолжительностью в среднем $6,5 \pm 2,2$ дней. Выраженность гастроэнтеритического синдрома зависела от нозологии диареи. Так, при ротавирусном гастроэнтерите отмечалась тошнота, рвота с первых дней заболевания до 3 – 4-го дня болезни, обильный водянистый стул, без запаха и патологических примесей до 6 раз в сутки в течение 5 – 6 дней, метеоризм, грубое урчание, слышимое на расстоянии и при пальпации, схваткообразные боли в животе. Все симптомы сохранялись довольно стойко, несмотря на проводимое лечение. У больных норовирусной инфекцией данный синдром был не так ярко выражен и более кратковременный. Характерные симптомы регистрировались в среднем в течение первых 2 суток с момента заболевания, а далее у всех пациентов отмечалась склонность к запорам на фоне метеоризма и сохраняющихся болей в животе. Необходимо отметить, что катаральный синдром как характерный признак вирусных диарей был установлен только среди пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом и проявлялся умеренной гиперемией в ротоглотке, першением в горле, сухим кашлем, в редких случаях – заложенностью носа с необильным слизистым отделяемым. При осмотре других изменений со стороны респираторного тракта не выявлено. Средняя продолжительность заболевания составила при ротавирусной инфекции $9,2 \pm 1,4$ дня, при норовирусной – $8,75 \pm 0,6$ (табл. 2)

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика вирусных диарей у взрослых

Симптомы	Норовирусная инфекция (n = 22)	Ротавирусная инфекция (n = 7)
Начало заболевания	Острое	Острое
Температура, последующие дни	38,1 ± 0,9, в первые 2 дня заболевания	37,9 ± 0,8
Интоксикация, дни	Умеренная, в среднем 6,5 ± 2,2 дней	
Катаральный синдром	Нет	Есть
Тошнота, рвота (частота, дни)	+, в первые 2 дня заболевания	+, 3–4 дня заболевания
Характер стула (частота, дни)	Обильный, водянистый, без патологических примесей до 6 раз в сутки	
	1–2 дня, затем склонность к запорам	5–6 дней, нормализация стула
Метеоризм	Выраженный, грубое урчание, схваткообразные боли в животе	
К/д	8,75 ± 0,6	9,2 ± 1,4

В общем анализе крови при ротавирусном гастроэнтерите определялся умеренный лейкоцитоз до $14,01 \pm 7,6$ нейтрофильного характера $72,5 \pm 11,6$, при норовирусной инфекции показатели варьировали в пределах нормы: общий уровень лейкоцитов $9,55 \pm 3,4$, нейтрофилов $67,5 \pm 10,6$, СОЭ оставалось в пределах нормы. В копрограмме более выраженные изменения были отмечены при ротавирусной диарее и проявлялись: 100% стеатореей, в 43% креатореей, амилореей. Наличие подобных изменений в копрограмме характерно для поражения тонкого кишечника с ускоренной эвакуацией пищи, а также при нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Вследствие этого возможно предположить, что при ротавирусной инфекции имеет место поражение поджелудочной железы как одно из проявлений заболевания. Для норовирусной инфекции оказалось нехарактерным наличие мышечных волокон и крахмала, нейтральный жир определялся только в 33% случаев.

Клиническая картина инфекционных заболеваний зависит не только от внешних, но и от внутренних факторов. Так, важное место в развитии заболевания занимают иммунные дисфункции, от роли которых зависит течение и исход заболевания, при этом информативным является определение цитокинов. Биологическая роль этих регу-

ляторных пептидов неоспорима при развитии воспалительных и репаративных процессов в тканях, а также установлена их роль в качестве прогностических маркеров течения ряда инфекций [11]. Исходя из этого, нами был определен уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при вирусных диареях, независимо от нозологии, и установлено достоверное повышение концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$), при крайне низком уровне сывороточного ИЛ-4 ($p \leq 0,05$) и не превышающем нормальных показателей уровне ИЛ-1b ($p \geq 0,05$) (табл. 3). Первично развитие диареи обусловлено белком NSP4, который проявляет себя как энтеротоксин [2], в ответ на который продуцируется ИЛ-2. ИЛ-2, ФНО-α продуцируются Т-хелперами, которые, в свою очередь, участвуют в формировании CD-4, что играет важную роль в формировании противовирусной защиты [12]. По данным исследователей, ИЛ-2 является уникальным белком, при отсутствии которого не осуществляется формирование Т-киллеров, а в случае избыточности ИЛ-2 является адъювантом цитокинов, способно провоцировать тяжелое течение вирусных инфекций [13]. ИЛ-6, ФНО-α, являясь провоспалительными интерлейкинами, участвуют в формировании и интенсивности развития как общих, так и местных воспалительных реакций. При этом отмечено, что тяжесть патологического процесса прямо пропорциональна уровню интерлейкинов, а именно выявлена зависимость частоты рвоты и стула от ФНО-α, наличия примесей в испражнениях от содержания ИЛ-1β, катарального синдрома – от уровня ИЛ-4, а синдрома интоксикации – от концентрации ИЛ-6 [14]. В процессе развития иммунного процесса отмечается закономерное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 как сильного ингибитора активности макрофагов [12]. ИЛ-10 подавляет пролиферацию Т-киллеров и стимулирует активность В-лимфоцитов, индуцируя гуморальное звено иммунитета, что и приводит к логическому завершению процессов воспаления. Таким образом, в наших исследованиях у пациентов с вирусными диареями прослеживается повышенный уровень цитокинов, участвующих в регуляции иммунных противовирусных реакций – ИЛ-1b, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10. При этом нами не было отмечено повышения уровня ИЛ-1β в ответ на вирусный агент, и его показатели оставались в пределах контрольной группы. ИЛ-1, являясь плюрипотентным цитокином, способным изменять реакцию организма на воспалительные, инфекционные процессы, индуцирует экспрессию ИЛ-2 и, взаимодействуя с ним, в случае собственной гиперпродукции способствует бурному, злокачественному течению вирусных инфекций, приводя к серьезным патофизиологическим последствиям.

В результате экспрессия ИЛ-1 строго регулируется [7]. Следовательно, при вирусных диареях с типичным среднетяжелым течением нормальные показатели ИЛ-1 β являются прогностически благоприятным признаком. Также необходимо учитывать, что ИЛ-1 значительно повышается преимущественно при бактериальных инфекциях, где есть повреждение ткани с развитием местного очага воспаления, в случаях вирусных диарей на первый план выступает общинфекционный синдром и нарушение пищеварения, в виде развития дисахаридазной недостаточности. В свою очередь, ИЛ-1 индуцирует образование Th-2-ассоциированных цитокинов, в том числе ИЛ-4, концентрация которого в сыворотке оказалась низкой. При определении взаимодействия цитокинов установлена прямая корреляция средней силы между ИЛ-1 β и ИЛ-4 ($r + 0,463$, $p \leq 0,05$). Отсутствие сывороточного ИЛ-4 в данном случае возможно из-за относительно низкого уровня ИЛ-1 β , а также проведения ис-

следований в ранней стадии заболевания. Так как разные патогены способны индуцировать или ингибировать синтез одних и тех же белков, мы попытались выявить влияние рота- и норовирусов на уровень цитокинов.

В сыворотке крови у пациентов с норовирусной инфекцией, в сравнении с группой контроля, отмечалась повышенная концентрация ИЛ-2 в 1,4 раза, ИЛ-6 в 10 раз, ФНО- α в 3,6 раза, в то время как при ротавирусной инфекции уровень ИЛ-6 регистрировался выше нормы в 7 раз, ФНО- α в 1,9, а ИЛ-2 в 1,8 раз. Уровень ИЛ-10 в обеих группах был абсолютно повышен и составлял 7,586 пг/мл и 6,206 пг/мл при неопределяемой сывороточной концентрации в группе здоровых пациентов (табл. 4). Таким образом, для норовирусной инфекции характерна более высокая продукция ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, для ротавирусного гастроэнтерита ИЛ-2, что нашло отражение в выраженности клинических симптомов.

Таблица 3

Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при вирусных диареях (медиана, интерквартильный интервал между 25 и 75 перцентилями)

Показатель	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Вирусные диареи (n = 29)	13,75 [12,5 – 16,33] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 1,6] $p^* \geq 0,05$	1,586 [0 – 4,493] $p^* \leq 0,05$	1,952 [1,138 – 2,891] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$	6,551 [0 – 11,25] $p^* \leq 0,01$
Норовирусный гастроэнтерит (n = 22)	11,407 [9,766 – 13,047] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	0,267 [0,133 – 4,401] $p^* \geq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	1,792 [0,358 – 4,66] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \leq 0,05$	3,577 [1,788 – 5,365] $p^* \leq 0,01$ $p^{**} \leq 0,05$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	7,586 [0,345 – 9,953] $p^* \leq 0,01$ $p^{**} \geq 0,05$
Ротавирусный гастроэнтерит (n = 7)	14,062 [12,5 – 15,312] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 1,866] $p^* \geq 0,05$	1,256 [0,09 – 4,391] $p^* \leq 0,05$	1,952 [1,3 – 2,926] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$	6,206 [0,69 – 10,25] $p^* \leq 0,05$
Группа контроля (n = 20)	7,959 [3,979 – 8,561]	1,046 [0,409 – 1,613]	0,178 [0 – 1,511]	0 [0 – 0,382]	3,779 [2,632 – 5,253]	0 [0 – 0]

p^* — уровень достоверности в сравнении с группой контроля, p^{**} — уровень достоверности в сравнении групп норовирусного гастроэнтерита с ротавирусным гастроэнтеритом (непараметрический метод Манна — Уитни — U-критерий).

Таблица 4

Корреляция между клиническими симптомами вирусных диарей и уровнем цитокинов

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-10
Лихорадочно-интоксикационный синдром	+0,815 $p \leq 0,05$	+0,798 $p \leq 0,05$	0,381 $p \geq 0,05$	0,429 $p \geq 0,05$	+0,857 $p \leq 0,05$	0,089 $p \geq 0,05$
Длительность лихорадочно-интоксикационного синдрома	0,185 $p \geq 0,05$	0,321 $p \geq 0,05$	-0,345 $p \geq 0,05$	0,464 $p \geq 0,05$	0,238 $p \geq 0,05$	-0,131 $p \geq 0,05$
Стул, частота	0,643 $p \geq 0,05$	0,619 $p \geq 0,05$	0,095 $p \geq 0,05$	0,31 $p \geq 0,05$	0,675 $p \geq 0,05$	-0,095 $p \geq 0,05$
Продолжительность характерного стула, дни	0,113 $p \geq 0,05$	0,131 $p \geq 0,05$	-0,446 $p \geq 0,05$	-0,054 $p \geq 0,05$	0,351 $p \geq 0,05$	-0,601 $p \geq 0,05$
Тошнота, рвота, частота	-0,386 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,486 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,414 $p \geq 0,05$

Окончание таблицы 4

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-α	ИЛ-4	ИЛ-10
Продолжительность тошноты, рвоты, дни	0,086 p≥0,05	0,042 p≥0,05	0,19 p≥0,05	-0,012 p≥0,05	0,06 p≥0,05	0,06 p≥0,05
Общая продолжительность заболевания	0,274 p≥0,05	0,179 p≥0,05	0,101 p≥0,05	0,113 p≥0,05	0,268 p≥0,05	0,06 p≥0,05

p<0,05 — уровень значимости, r = 0,01-0,29 — слабая связь, r = 0,3-0,69 — связь средней силы, r = 0,7-1 — сильная связь. В случае полученного результата со знаком «+» — связь прямая, при результате со знаком «-» — связь обратная.

При оценке корреляционных связей клинических симптомов от уровня цитокинов установлена прямая выраженная зависимость лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1β и ИЛ-4, как при норовирусном, так и при ротавирусном гастроэнтеритах. При этом не установлено влияние продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на длительность течения отдельных синдромов и на продолжительность заболевания в целом.

Заключение

Среди взрослых наиболее часто встречается норовирусная инфекция. Для вирусных диарей характерен как водный, пищевой, так и контактно-бытовой путь инфицирования. В клинической картине норовирусная инфекция, в отличие от ротавирусного гастроэнтерита, протекает без явного респираторно-катарального синдрома с преобладанием лихорадочно-интоксикационного синдрома над гастроэнтеритом. При ротавирусной инфекции синдром интоксикации и гастроэнтерита выражены в равной степени. У всех пациентов установлен высокий уровень экспрессии ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10, низкая концентрация ИЛ-4 и нормальные показатели ИЛ-1β. ИЛ-2 максимально повышен при ротавирусном гастроэнтерите, а ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 — у пациентов с норовирусной инфекцией. Установлена сильная прямая зависимость лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1β и ИЛ-4.

Литература

- Капустин, Д.В. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у взрослых жителей Новосибирска [Электронный ресурс] / Д.В. Капустин [и др.] // № Спецвыпуск — 2016 г. 14.00.00 Медицинские науки 14.01.00 Клиническая медицина. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnye-diarei-v-strukture-ostryh-kishechnyh-infektsiy-u-vzroslyh-zhiteley-novosibirska>
- Малый, В.П. Вирусные диареи / В.П. Малый, О.В. Волобуева // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 69–75.
- Хохлова, Н.И. Норовирусная инфекция (обзор литературы) / Н.И. Хохлова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, №1. — С. 5–14.
- Горелов, А.В. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы / А.В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 100–105.
- Копачевская, К.А. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями [Электронный ресурс] / К.А. Копачевская, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 42–46. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-soderzhaniya-neopterina-i-nekotoryh-tsitokinov-v-krovi-detey-rannego-vozrasta-bolnyh-ostrymi-kishechnymi-infektsiyami>
- Смирнов, И.Е. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекциях у детей / И.Е. Смирнов [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2014. — Т. 34. — С. 14–19.
- Schmitz J. IL-33 an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2 — associated cytokines [Электронный ресурс] / J. Schmitz [et al] // Immunity. — 2005. — Vol. 23. — P. 479–490. — Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists — Preclinical and clinical experience [Электронный ресурс] / M. Oft // Seminars in Immunology. — 2019. — Vol. 44. — P. 1013-25 — Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Fioravanti J. Effector CD8(+) T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immunopathology [Электронный ресурс] / J. Fioravanti [et al] // J. Hepatol. — 2017. — Vol. 67 (3). — P. 543–548 — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127652/>
- Peñaloza H.F. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection [Электронный ресурс] / Hernán F. Peñalozaa [et al] // Cytokine & Growth Factor Reviews — 2016. — Vol. 32 — P.17-30 — Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Улуханова, Л.У. Динамика уровня цитокинов при сальмонеллезной инфекции у детей / Л.У. Улуханова, М.М. Байсунгурова // Инфекционные болезни. — 2011. — № 4. — С. 86–87.
- Мартынова, Н.Н. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом : автореф. дис... к-та мед. наук / Н.Н. Мартынова. — М., 2007. — С. 22.
- McKinstry KK. Memory CD4 T cell-derived IL-2 synergizes with viral infection to exacerbate lung inflammation. [Электронный ресурс] / KK. McKinstry [et al] // PLoS Pathog. — 2019. — Vol. 15(8): e1007989. — Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Кирсанова, Т.А. Роль цитокинов в формировании клинической картины ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Инфекционные болезни. — 2012. — № 1. — С. 33–35.

References

1. Kapustin D. V. Virusnye diarei v strukture ostrykh kishchnykh infektsiy u vzroslykh zhiteley Novosibirska [Elektronnyy resurs] / D. V. Kapustin Ye. V. Zhirakovskaya. S. N. Sokolov. N. I. Khokhlova. Ye. I. Krasnova. N. V. Tikunova // № Spetsvypusk — 2016 g. 14.00.00 Meditsinskiye nauki 14.01.00 Klinicheskaya meditsina — Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnye-diarei-v-strukture-ostrykh-kishechnykh-infektsiy-u-vzroslykh-zhiteley-novosibirska>
2. Maly V.P. Virusnye diarei / V.P. Maly, O.V. Volobuyeva // Mezhdunarodnyy meditsinsky zhurnal. — 2006. — №4. — S. 69-75
3. Khokhlova N.I. Norovirusnaya infektsiya (obzor literatury) / N.I. Khokhlova [et al] // Zhurnal infektologii. — 2018 — T.10, №1. — S. 5-14.
4. Gorelov A.V. Norovirusnaya infektsiya na sovremennom etape: klinicheskiye proyavleniya i terapevticheskiye podkhody / A.V. Gorelov [et al]. // Infektsionnye bolezni. — 2011. — T. 9, №2. — S. 100-105
5. Kopachevskaya K.A. Dinamika soderzhaniya neopterin i nekotorykh tsitokinov v krovi detei rannego vozrasta, bol'nykh ostrymi kishchnymi infektsiyami [Elektronnyy resurs] / K.A. Kopachevskaya, V.P. Molochnyi // Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal. — 2016. — №4. — S.42-46. — Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-soderzhaniya-neopterin-i-nekotorykh-tsitokinov-v-krovi-detey-rannego-vozrasta-bolnykh-ostryimi-kishechnymi-infektsiyami>
6. Smirnov I.E. Tsitokinovyy profil' pri bakterial'noi i virusnoi infektsiyakh u detei / I.E. Smirnov, I.L. Mityushin, A.G. Kucherenko, M.D. Bakradze // Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. — 2014. — T.34. — S. 14-19.
7. Chmitz J. IL-33, an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2 — associated cytokines [Elektronnyy resurs] / J. Schmitz [et al] // Immunity. — 2005. — Vol. 23. — P. 479—490. — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
8. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists — Preclinical and clinical experience [Elektronnyy resurs] / M. Oft // Seminars in Immunology. — 2019. — Vol. 44. — P. 1013-25 — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
9. Fioravanti J. Effector CD8(+) T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immunopathology [Elektronnyy resurs] / J. Fioravanti [et al] // J. Hepatol. — 2017. — Vol. 67 (3). — P. 543—548 — Rezhim dostupa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127652>
10. Peñaloza H.F. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection [Elektronnyy resurs] / Hern n F. Peñaloza [et al] // Cytokine & Growth Factor Reviews — 2016. — Vol. 32 — P.17-30 — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
11. Ulukhanova L.U. Dinamika urovnya tsitokinov pri sal'monelleznoi infektsii u detei" / L.U. Ulukhanova, M.M. Baisungurova // Infektsionnye bolezni, — 2011. — № 4. — S. 86 — 87.
12. Martynova N.N. Kliniko-patogeneticheskoye znachenie provospalitelnykh tsitokinov (IL-1V, IL-6 i FNO-A) i protivovospalitel'nogo interleykina-10 u bolnykh salmonellezom i ostrym shigellezom: avtoref. dis... k-ta med. nauk — Moskva. — 2007. — S.22.
13. McKinstry KK. Memory CD4 T cell-derived IL-2 synergizes with viral infection to exacerbate lung inflammation. [Elektronnyy resurs] / KK. McKinstry [et al] // PLoS Pathog. — 2019. — Vol. 15(8): e1007989. — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
14. Kirsanova T.A. Rol tsitokinov v formirovani klinicheskoy kartiny rotavirusno-bakterialnoy kishchnoy infektsii u detey / T.A. Kirsanova // Infektsionnye bolezni. — 2012. — №1. — S.33-35.

Автор:

Епифанцева Наталья Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-914-433-55-38, e-mail: en1608@yandex.ru

МНЕНИЕ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ О ВАКЦИНАЦИИ: ОПАСЕНИЯ И ОЖИДАНИЯ

А.Г. Петрова¹, Т.А. Баянова², А.С. Ваняркина¹, Л.В. Рычкова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations

A.G. Petrova¹, T.A. Bayanova², A.S. Vanyarkina¹, L.V. Rychkova¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Резюме

Цель: изучение отношения к вакцинации врачей различных специальностей г. Иркутска.

Материалы и методы. По данным кросс-секционного описательного многоцентрового исследования проведена оценка информированности в вопросах вакцинопрофилактики 324 врачей разных специальностей. Из указанной выборки респондентов были выделены 3 группы: группа 1 ($n = 218$) – врачи, назначающие вакцинацию детям (педиатры, неонатологи); группа 2 ($n = 54$) – врачи, назначающие вакцинацию взрослым (терапевты, акушеры-гинекологи); группа 3 ($n = 52$) – врачи, которые могут консультировать по вопросам вакцинации (неврологи, хирурги и другие специалисты). Статистический анализ результатов проведён с использованием программы «Statistica 6.0». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05.

Результаты. Среди респондентов преобладали специалисты в возрасте от 21 до 50 лет (251/324 – 77,5%). О «достаточном» уровне знаний по вопросам вакцинации заявляют врачи-педиатры (89/159 – 56%; $\chi^2 = 5,94$; $df = 1$; $p < 0,05$) и врачи-неврологи (19/27 – 70,4%; $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$). «Недостаточными» признали свои знания врачи акушеры-гинекологи (28/41 – 66,6%; $\chi^2 = 4,78$; $p < 0,05$). Специалисты группы 1 чаще информируют пациентов о важности прививок ($\chi^2 = 7,9$, $p < 0,01$) и считают необходимым прививать детей дополнительно – от актуальных инфекций, в отличие от врачей из группы 2 ($\chi^2 = 27,6$; $df = 1$; $p < 0,0001$). Многие опрошенные (211/324 – 65,1%) согласны с необходимостью юридической ответственности родителя в случае возникновения у его ребёнка заболевания, контролируемого вакцинопрофилактикой.

Заключение. Мониторинг приверженности врачей к иммунопрофилактике для себя и своих пациентов позволит своевременно выявлять и устранять возникающие противоречия, а также поддерживать высокий уровень доверия к вакцинации у населения.

Ключевые слова: вакцинация, приверженность врачей, кросс-секционное исследование.

Abstract

Purpose of the study. To study the view of the Irkutsk physicians of different specialties on the vaccination.

Materials and methods. We assessed the degree of awareness of 324 physicians of different specialties on the preventive vaccination based on the data of cross-sectional descriptive multicenter research. All the respondents were divided into three groups: group 1 ($n = 218$) – physicians prescribing vaccination for children (pediatricians, neonatologists); group 2 ($n = 54$) – physicians prescribing vaccination for adults (general practitioners, obstetricians-gynecologists); group 3 ($n = 52$) – physicians who can consult on the problems of vaccinations (neurologists and other physicians). Statistical analysis of the research results was carried out using Statistica 6.0. Critical level of statistical significance p assumed equal 0,05.

Results. Physicians aged 21 to 50 years old prevailed (251/324 – 77,5%). Pediatricians (89/159 – 56%; $\chi^2 = 5,94$; $df = 1$; $p < 0,05$) and neurologists (19/27 – 70,4%; $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$) state their «sufficient» level of awareness on the vaccination. Obstetricians-gynecologists (28/42 – 66,6%; $\chi^2 = 4,78$; $p < 0,05$) state their «insufficient» level of awareness on the vaccination. Physicians of group 1 more often inform patients about the importance of vaccination ($\chi^2 = 7,9$, $p < 0,01$ and $\chi^2 = 6,3$, $p < 0,05$, respectively) and consider it necessary to vaccinate children additionally from current infections, unlike physicians of group 2 ($\chi^2 = 27,6$; $df = 1$; $p < 0,0001$). Most of the respondents (211/324 – 65,1%) agree with the necessity of introduction of a law on parental responsibility in case of vaccine-controlled disease for his child.

Conclusion. Monitoring the adherence of physicians to immunologic prophylaxis for themselves and their patients will allow timely identification and elimination of emerging contradictions and problems, as well as to maintain a high level of confidence in vaccination among the population.

Key words: vaccination, physicians' adherence, cross-sectional study.

Введение

Иммунопрофилактика инфекционных болезней — важная составная часть охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а в отдельных случаях — единственное эффективное мероприятие для предупреждения, снижения и ликвидации инфекционных заболеваний. Многолетний мировой и российский опыт показал, что вакцинация является ключевым звеном в системе мероприятий по ликвидации управляемых инфекций, предупреждению их возникновения и распространения, а также одной из наиболее эффективных и экономически целесообразных мер медицинского вмешательства [1, 2]. На современном этапе главной задачей иммунопрофилактики является поддержание достигнутого эпидемиологического благополучия и распространения его на новые инфекции. Однако настоящим вызовом общественному здравоохранению стало появление вспышек вакцин-управляемых заболеваний на территории многих государств, включая Россию. Этому способствовали не только утрата настороженности у медицинских работников в отношении данных инфекций, но и снижение приверженности населения к вакцинации [3]. Выявлено, что в ряде европейских стран доверие к иммунизации прогрессивно снижалось и в 2018 г. достигло критически низких значений впервые за последние 20 лет [4]. В связи с этим необходимо помнить, что задача по формированию у населения приверженности к вакцинации выполнима только при активной позиции медицинских работников [5, 6]. Установлено, что в странах, где большинство врачей не сомневаются в важности, безопасности и эффективности вакцинопрофилактики, отмечается высокий уровень доверия населения к вакцинации [4]. На территории РФ отсутствуют системы непрерывного мониторинга мнения медицинских работников относительно вопросов иммунопрофилактики. Это диктует необходимость проведения исследований по оценке отношения врачей к вакцинации для выявления любых потенциальных изменений в их собственных убеждениях относительно данной превентивной стратегии.

Цель исследования — изучение отношения к вакцинации врачей разных специальностей г. Иркутска.

Материалы и методы

В период с ноября 2018 г. по январь 2019 г. проведено кросс-секционное описательное многоцентровое исследование. Протокол исследования, анкета и форма согласия были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и ре-

продукции человека (г. Иркутск). Анонимное анкетирование проведено среди врачей разных специальностей ($n = 324$). Участниками стали только те респонденты, которые согласились участвовать в анкетировании.

Распределение опрошенных по месту проведения анкетирования выглядит следующим образом: государственная поликлиника — 171 респондент (52,8%), стационар — 117 (36,1%), женская консультация — 33 (10,2%), медицинский университет — 3 (0,9%). Респондентам была предложена оригинальная анкета из 12 вопросов с выяснением демографических и профессиональных характеристик, степени информированности о необходимости иммунопрофилактики у пациентов, а также приверженности к вакцинации. Серия вопросов включала в себя оценку осведомлённости врачей об обязательной вакцинопрофилактике в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок (НКПП), а также о вакцинации согласно Календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Также устанавливали источники данных, которые врачи используют в повседневной практике для получения сведений о вакцинации. В анкету были включены вопросы, отражающие приверженность врачей к вакцинации для себя и своих детей. Участникам исследования предлагалось выбрать один из предложенных вариантов ответов или выразить собственное суждение. В анализ были включены только корректно и полностью заполненные анкеты.

Из указанной выборки респондентов были выделены три группы: группа 1 ($n = 218$) — врачи, которые назначают вакцинацию детям (педиатры, неонатологи, анестезиологи-реаниматологи отделения реанимации новорожденных); группа 2 ($n = 54$) — врачи, которые назначают вакцинацию взрослым (терапевты, акушеры-гинекологи); группа 3 ($n = 52$) — врачи, которые могут консультировать по вопросам вакцинации (неврологи, хирурги и другие врачи, участвующие в анкетировании). В данных группах оценивали отношение врачей к вакцинации детей и то, как врачи прививают своих детей.

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием программы «Statistica 6.0». Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (P). При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространённость) P и доверительного интервала с уровнем значимости 95% (95% ДИ). Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия χ^2 : при $P_{\text{абс.}} < 10$ — с поправкой Йетса, при $P_{\text{абс.}} < 5$ — с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки влияния

возраста на уровень знаний о вакцинации среди врачей разных специальностей проведён многофакторный дисперсионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Социально-демографические характеристики респондентов

Распределение участников опроса по возрасту, специальности и месту работы представлено в таблице 1. Установлено, что основной когортой участников исследования стали врачи возрастной группы от 21 до 50 лет (251/324 — 77,5%). Среди участников анкетирования преобладали врачи-педиатры (159/324 — 49,1%), сотрудники поликлиник (171/324 — 52,8%).

Таблица 1

Распределение респондентов по возрасту и по специальности ($n = 324$)

Показатель	абс.	% [95% ДИ]
<i>Специальность</i>		
Педиатрия	159	49,0 [43,8 – 54,2]
Акушерство и гинекология	42	13,0 [9,5 – 16,5]
Неонатология	41	12,6 [9,1 – 16,1]
Неврология	27	8,3 [5,4 – 14,2]
Анестезиология-реаниматология	18	5,5 [3,2 – 7,8]
Терапия	12	3,7 [1,8 – 5,6]
Хирургия	10	3,1 [1,4 – 4,8]
Другие	15	4,6 [2,5 – 6,7]
	324	
<i>Возраст</i>		
21 – 30 лет	75	23,1 [19,1 – 29,1]
31 – 40 лет	98	30,2 [23,9 – 33,7]
41 – 50 лет	85	26,2 [22,1 – 31,5]
51 – 60 лет	48	14,8 [11,4 – 18,8]
61 – 70 лет	14	4,3 [2,2 – 6,4]
Старше 70 лет	4	1,2 [0,1 – 2,3]

Приверженность респондентов к программам вакцинации

Исследование показало, что большая часть участников анкетирования (191/324 — 58,95%) считают необходимым делать не только прививки, входящие в НКПП и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, но и дополнительные прививки от актуальных инфекций. Данную точку зрения разделяют многие

врачи-педиатры (108/159 — 67,9%) и неонатологи (26/41 — 63,4%) и только 2/12 — 16,6% врачей-терапевтов. Выявлено, что 30,2% (98/324) респондентов убеждены в необходимости прививок, входящих в НКПП, а также прививок по эпидемическим показаниям. Такого мнения придерживаются врачи-терапевты (9/12 — 75,0%), неврологи (12/27 — 44,4%) и акушеры-гинекологи (19/42 — 45,2%). Немногие респонденты (35/324 — 10,8%) считают, что нужно делать только те прививки, которые входят в основную часть НКПП. Среди специалистов, которые разделяют данное убеждение, преобладают врачи акушеры-гинекологи (7/42 — 16,6%).

Оценка врачами собственных знаний о вакцинопрофилактике

Свои знания в области вакцинопрофилактики оценили как «достаточные» 49,1% (159/324) респондентов, как «недостаточные» — 50,9% (165/324). Установлено, что статистически значимо чаще заявляют о «достаточном» уровне знаний по вопросам вакцинации врачи-педиатры (89/159 — 55,9%; $\chi^2 = 5,94$; $df = 1$; $p < 0,05$) и неврологи (19/27 — 70,4%; $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$). «Недостаточными» свои знания по вопросам вакцинопрофилактики признали врачи акушеры-гинекологи (28/42 — 66,6%; $\chi^2 = 4,78$; $p < 0,05$) и анестезиологи-реаниматологи отделения реанимации новорожденных (18/18 — 100%; $\chi^2 = 18,37$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что на уровень оценки собственных знаний врачей о вакцинации существенно (73,9%) влияют такие контролируемые факторы, как возраст и специальность, степень их влияния статистически значима ($p < 0,001$). Из представленных контролируемых характеристик наибольшее влияние оказывает фактор «специальность» (55,6%; $p = 0,005$), наименьшее — фактор «возраст» (18,2%; $p < 0,001$). В анкетировании выявлено, что молодые врачи в возрасте 21 – 30 лет считают свои знания «недостаточными» (52/75 — 69,3%; $2 = 13,23$; $df = 1$; $p < 0,001$). Установлено, что основная часть врачей в возрасте от 31 до 60 лет полагают, что имеют «достаточный» уровень знаний, причём врачи в возрасте от 61 до 70 лет уверенно заявляли о хорошей подготовке по вопросам вакцинопрофилактики (11/14 — 78,6%; $p < 0,05$).

Источники информирования врачей о вакцинопрофилактике

Результаты анализа данных об источниках информации, которые врачи используют для получения сведений о вакцинации и из которых они хотели бы получать информацию, касающуюся вакцинопрофилактики, приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Источники информации респондентов
о вакцинации (n = 324)**

Источники информации	Получают сведения абс./% [95% ДИ]	Хотели бы получать сведения абс./% [95% ДИ]
Конференции/ семинары	202/62,3 [57,2 – 67,4]	168/51,9 [46,4 – 57,2]
Тематические семинары	–	141/43,5 [38,2 – 48,8]
Тематические усовершенствования	100/30,8 [25,9 – 35,7]	97/29,9 [25,2 – 35,1]
Медицинская литература (журналы, монографии, руководства, справочники)	186/57,4 [52,1 – 62,7]	111/34,3 [29,2 – 39,4]
Вебинары	60/18,5 [14,4 – 22,6]	65/20,1 [15,8 – 24,4]
Специализированные ресурсы для врачей в сети Интернет	109/33,6 [28,5 – 38,7]	99/30,1 [25,2 – 35]
Другие сайты в сети Интернет	50/15,4 [11,5 – 19,3]	28/8,6 [5,7 – 11,5]
Рассылки по электронной почте	24/7,4 [4,7 – 10,1]	73/22,5 [18 – 27]
Медицинские представители	58/17,9 [14,1 – 22,4]	39/12,0 [8,5 – 15,5]

Большинство респондентов из разных врачебных аудиторий (202/324 – 63,2%) сведения о вакцинации получают, посещая конференции и семинары, 57,4% (186/324) респондентов – из медицинской литературы, 33,6% (109/324) – на специализированных ресурсах для врачей в сети Интернет и тематических усовершенствованиях. Хотели бы получать информацию, касающуюся вакцинопрофилактики, посещая научно-практические конференции и тематические семинары, 51,9% (168/324) респондентов; 22,5% (73/324) опрошенных желают получать информацию в виде рассылок по электронной почте.

*Взаимодействие врачей с пациентами
в вопросах иммунопрофилактики*

Результаты анкетирования показали, что 65,4% (212/324) респондентов переубеждают родителей, сомневающих в полезности вакцинации ребёнка, информируют о важности прививок, возможных нежелательных реакциях, последствиях инфекционных заболеваний и осложнений, которые они предотвращают; 19,7% (64/324) опрошенных убеждают пройти вакцинацию, используя свой авторитет врача; 13,6% (44/324) в вопросах вакцинации сохраняют нейтралитет и направляют родителей на консультацию к врачу, наблюдающему ребёнка; 4,6% (15/324) респондентов не пытаются

переубеждать родителей, т. к. считают это личным делом каждого родителя (стоит отметить, что мнение врачей по данному вопросу было неоднозначным и некоторые специалисты указали несколько вариантов ответов).

Выявлено, что не переубеждают родителей в случае их отказа от вакцинации своих детей преимущественно респонденты в возрасте от 21 до 30 лет (23/63 – 30,7%; $p < 0,0001$), а также врачи акушеры-гинекологи (15/27 – 35,8%; $p < 0,0001$). Напротив, врачи-педиатры и неонатологи значительно чаще убеждают выполнить вакцинацию и информируют пациентов и их родителей о важности прививок (147/159 – 92,5%; $p < 0,001$; 37/41 – 90,2 $p < 0,001$ соответственно).

Большая часть опрошенных (211/324 – 65,1%) солидарны в необходимости закона об ответственности родителя в случае возникновения у его ребёнка заболевания, контролируемого вакцинопрофилактикой, если он ранее отказался от прививки, входящей в НКПП. Анкетирование показало, что 15,1% (49/324) респондентов считают, что необходимости в таком законе нет, поскольку вакцинация ребёнка – это добровольное решение его родителей или законных представителей; 23,7% (77/324) врачей убеждены в необходимости закона, запрещающего посещать детское учреждение не вакцинированному без медицинских противопоказаний ребёнку; 9,5% (31/324) опрошенных видят необходимым введение на законодательном уровне штрафов или лишения льгот за отказ от вакцинации ребёнка.

*Оценка приверженности самих врачей
к вакцинации*

Установлено, что в программу собственной иммунизации участников опроса включены прививки по НКПП (99/324 – 30,5%), а 28,7% (93/324) респондентов делают не только обязательные прививки, но и дополнительные. В структуре дополнительной иммунизации врачей преобладают прививки против клещевого вирусного энцефалита (23/93 – 24,3%), пневмококковой инфекции (13/93 – 13,8%), вирусного гепатита А (12/93 – 12,6%), менингококковой инфекции (97/93 – 10,4%) и вторая ревакцинация от коклюша (8/93 – 9%).

Анкетирование также выявило, что не прививаются 4% (13/324) респондентов.

*Оценка приверженности врачей к вакцинации
собственных детей*

Из общего числа участников опроса 262 (80,8%) человека имели детей. Установлено, что 34,7% (91/262) респондентов выполняют своим детям только обязательные прививки в рамках НКПП; 63,7% (167/262) вакцинируют своих детей дополнительно: прививают детей против клещевого

вирусного энцефалита (65/167 — 38,9%), менингококковой инфекции (43/167 — 25,5%), гемофильной инфекции тип b (40/167 — 24%), проводят вторую ревакцинацию против коклюша (40/167 — 24%), прививают против ветряной оспы (32/167 — 19,4%), ротавирусной инфекции (34/167 — 20,6%) и вирусного гепатита А (34/167 — 20,2%). Обнаружено, что не прививают своих детей 1,5% (4/262) врачей.

Проведённый анализ показал, что врачи, назначающие вакцинацию детям (группа 1), считают необходимым прививать детей по программе НКПП и дополнительно против отдельных инфекций, в отличие от врачей, назначающих вакцинацию взрослым (группа 2) ($\chi^2 = 27,6$; $df = 1$; $p < 0,0001$), и врачей, которые могут консультировать по вопросам вакцинации (группа 3) ($\chi^2 = 5,1$; $p < 0,0001$). Напротив, врачи, назначающие вакцинацию взрослым (группа 2), считают необходимым прививать детей только против инфекций, входящих в программу НКПП и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям

($\chi^2 = 17,7$; $p < 0,0001$). В исследовании отмечено, что некоторые респонденты (преимущественно врачи группы 3) затруднились дать однозначный ответ на вопрос о вакцинации собственных детей и указали несколько вариантов ответов. Собственных детей врачи вакцинируют согласно своим убеждениям: так, врачи группы 1 прививают своих детей в рамках НКПП и дополнительно против актуальных инфекций ($\chi^2 = 7,4$; $p < 0,01$), врачи группы 2 чаще делают своим детям обязательные прививки ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$) или не прививают их вовсе ($\chi^2 = 6,7$; $p < 0,01$). Установлено, что в вопросах взаимодействия с родителями относительно иммунопрофилактики детей у некоторых респондентов (преимущественно врачи группы 3) также нет однозначного мнения. Врачи группы 1 и группы 3 чаще информируют о важности прививок, возможных нежелательных реакциях, последствиях инфекционных заболеваний и осложнений, которые они предотвращают ($\chi^2 = 7,9$; $p < 0,01$ и $\chi^2 = 6,3$; $p < 0,05$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

**Отношение врачей различных специальностей к вакцинации детского населения
(в том числе своих собственных детей)**

Показатель	Группа 1 (n = 218)		Группа 2 (n = 54)		Группа 3 (n = 52)	
	абс.	% [95%ДИ]	абс.	% [95%ДИ]	абс.	% [95%ДИ]
Считают необходимым делать прививки только по НКПП	15	6,8 [3,5 – 10,1]*	9	16,6 [6,7 – 26,5]	6	11,5 [2,9 – 20,1]
Считают необходимым делать прививки по НКПП и по эпидемическим показаниям	50	23 [17,5 – 28,5]*	28	52 [38,9 – 65,1]**	18	34,6 [21,9 – 47,3]
Считают необходимым делать прививки по НКПП, по эпидемическим показаниям и проводить дополнительную вакцинацию с учетом приоритетных региональных нозологий	153	70,2 [64,1 – 76,3]*	17	31,4 [19,1 – 43,7]**	28	53,8 [40,3 – 67,3]***
Делают своим детям только обязательные прививки в рамках НКПП	49	28,5 [22,0 – 35,9]	21	43,7 [29,8 – 57,6]*	17	40,5 [26,0 – 56,6]
Делают своим детям делают прививки по НКПП и дополнительные прививки с учетом приоритетных региональных нозологий	122	71 [64,4 – 77,6]*	24	50 [35,9 – 64,1]	27	64,2 [47,9 – 78,0]
Не прививают своих детей	1	0,6 [0 – 1,8] *	3	6,3 [0 – 13,4]	0	
Информируют о важности прививок, возможных нежелательных реакциях	160	73,4 [67,6 – 79,5]*	29	53,7 [40,6 – 66,8]	40	76,9 [66 – 87,8]**
Убеждают пройти вакцинацию, используя авторитет врача	35	16,1 [11,4 – 20,8]	7	13 [4,2 – 21,8]	13	25 [13,3 – 36,7]
В вопросах вакцинации сохраняют нейтралитет, не переубеждают пройти вакцинацию	23	10,5 [6,4 – 14,6]*	18	33,3 [20,8 – 45,8]**	8	15,3 [5,7 – 24,9]

* — статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 (группы 1 и 2);

** — статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 (группы 2 и 3);

*** — статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 (группы 1 и 3);

в группе 1 не имели детей 46 респондентов, в группе 2 — 6 респондентов, в группе 3 — 10 респондентов.

В проведённом исследовании среди участников анкетирования преобладали врачи-педиатры (49,1%) и сотрудники поликлиник (52,8%) в возрасте от 31 до 40 лет (28,8%), что отражает заинтересованность данной аудитории респондентов к оценке мнения медицинских работников о вакцинации. Большая часть опрошенных (58,95%) считают необходимым вакцинировать детей не только против инфекций, входящих в Национальный календарь профилактических прививок, но и дополнительно против актуальных инфекций, причём наибольшая приверженность к данной стратегии отмечена у врачей специальностей «Педиатрия» и «Неонатология», что показано и в других исследованиях [7]. Данный факт можно объяснить большей информированностью врачей педиатрических специальностей относительно вопросов вакцинопрофилактики и их работой с детским населением, находящимся на этапе становления вакцинального процесса.

По данным анкетирования, врачи, назначающие вакцинацию взрослым, считают достаточным прививать детей в рамках НКПП ($2 = 27,6$; $p < 0,0001$), что может отражать недостаток знаний по данному вопросу и/или непонимание современных эпидемических процессов и важности проведения превентивных мероприятий по защите населения от актуальных инфекций.

Свои знания в области вакцинопрофилактики оценили как «достаточные» чуть менее половины респондентов (49,1%). При этом контролируемые факторы «возраст» и «специальность» влияют на уровень оценки собственных знаний о вакцинации. Молодые врачи (в возрасте 21 – 30 лет) считают свои знания «недостаточными». Более половины (56%; $p < 0,001$) респондентов-педиатров уверены в своих знаниях в вопросах иммунопрофилактики, в то время как акушеры-гинекологи и анестезиологи-реаниматологи отделения реанимации новорожденных считают свои знания недостаточными. Субъективный анализ данных о знаниях врачей относительно вакцинопрофилактики, проведённый без специальных тестов и основанный лишь на самооценке респондентов, с одной стороны, может отражать реальную ситуацию, а с другой стороны – говорит о критическом взгляде медицинских работников на понимание проблемы и желание повышать уровень информированности по вакцинации.

Серьёзным вызовом для современной иммунопрофилактики является выстраивание системы доверительных отношений между врачом и пациентом [8]. Многочисленные данные медицинской литературы, маркетинговые исследования отмечают, что наиболее значимые и весомые аргументы относительно вакцинации большинство людей получают от медицинских работников [9]. Вот по-

чему врач должен применить все возможные коммуникативные стратегии, понять роль психологических, политических, культурных и социальных факторов в процессе принятия родителями решений о вакцинации своих детей [10, 11].

На практике реализация данного подхода сложна, проведённое исследование выявило неоднозначность мнений специалистов в вопросах взаимодействия с пациентами, однако большая часть опрошенных нами врачей (65,4%) отметили, что переубеждают родителей, сомневающихся в полезности вакцинации ребёнка, 19,7% респондентов используют патерналистический подход при беседе с пациентами о важности прививок.

В работах Е. McCarthy et al. показано, что несмотря на то, что 90% врачей заявляли о своей ответственности в вопросах информирования пациентов о вакцинации, большинство не проводили разъяснительных бесед о иммунопрофилактике, ссылаясь на недостаток времени [12]. В других работах отмечено, что пациенты не получали консультирования по вопросам вакцинации в связи с отсутствием у врачей необходимых знаний по данному вопросу, наличием предубеждений относительно безопасности вакцин [13]. Проведённое нами анкетирование позволило выявить 4,6% (15/324) врачей, которые не пытаются переубеждать пациентов в случае отказа от вакцинации своих детей, считая это ответственностью родителей, а не своей профессиональной компетенцией. Данный подход нужно считать ошибочным и даже опасным, так как пациенты не только теряют доверие к своему врачу, но и начинают поиск информации о прививках из альтернативных источников (масс-медиа и др.), которые не всегда согласуются с общепринятой государственной концепцией о вакцинации и могут приводить к формированию антипрививочного скепсиса.

Согласно директиве ВОЗ, сознательный отказ от вакцинации с 2019 г. рассматривается в качестве угрозы здоровью населения [14]. По нашим данным, 65% врачей согласились с необходимостью юридической ответственности родителей при возникновении у их ребёнка вакциноуправляемого заболевания, если ранее они отказались от прививки в рамках НКПП.

При оценке приверженности к вакцинации самих врачей в нашем исследовании было выявлено, что 96% (311/324) респондентов делают обязательные прививки по НКПП. В программе собственной иммунизации преобладает клещевой энцефалит (24,3%), что объясняется региональными особенностями распространения данного заболевания на территории Иркутской области [15, 16]. Против пневмококковой инфекции прививаются 13,8% врачей, против менингококковой инфекции – 10,4%, что также отражает знания

врачей об эпидемиологической ситуации в регионе. В некоторых работах показано, что нарушение программ вакцинации наблюдается у врачей в связи с недостатком времени, пропуском даты постановки прививки, сомнениями относительно безопасности вакцин [17]. При этом о побочных эффектах прививок в качестве аргумента для отказа от вакцинации врачи заявляют намного реже, по сравнению с людьми, не имеющими медицинского образования [18, 19].

Вызывают тревогу выявленные данные о том, что 4,6% (15/324) врачей не прививаются сами (преимущественно врачи, назначающие вакцинацию детям) и 1,5% (4/262) не прививают своих детей (преимущественно врачи, назначающие вакцинацию взрослым, — акушеры-гинекологи). Данная информация должна быть принята во внимание, так как врач несёт персональную ответственность за формирование положительного образа вакцинопрофилактики как одного из самых значимых достижений медицины [9, 20, 21]. Более глубокий анализ причин отказа респондентов от прививок и индивидуальный подход помогут разобраться в том, необходимы ли дополнительные образовательные или коммуникативные стратегии либо меры административного воздействия для изменения мнения врача относительно иммунопрофилактики [22].

Проведённое исследование показало, что врачи, назначающие вакцинацию взрослым, ориентированы только на вакцинацию против инфекций, входящих в НКПП. Эта группа специалистов предпочитает сохранять нейтралитет в вопросах вакцинации детей и не переубеждает сомневающихся родителей ($\chi^2 = 17,5$; $p < 0,001$), несмотря на то, что знаниями в области иммунологии, эпидемиологии и инфекционных болезней должен обладать как детский врач, так и медицинский специалист любого профиля [3]. Важно также понимать, что вакцины разрабатывались для общества, где преобладали дети и молодёжь, в то время как в современном мире высока доля пожилых людей, продолжительность жизни которых увеличивается с каждым годом [23]. Данная возрастная группа характеризуется сниженным иммунитетом, угасшей иммунологической памятью на прививки, сделанные в детском возрасте, признаками дисфункции врождённого иммунитета [24, 25]. В этой связи врачи, консультирующие взрослых пациентов, должны понимать важность иммунопрофилактики не только в аспекте эффективной защиты от инфекций, но и в качестве механизма, влияющего на продолжительность жизни.

Заключение

Несмотря на высокую степень приверженности к вакцинации, многие врачи отмечают потреб-

ность в более детальном изучении данного вопроса. Профессиональная и персональная ответственность за здоровье своих пациентов требует повышения качества знаний врача в вопросах вакцинации. Это касается врачей всех специальностей, а особенно врачей, консультирующих взрослых пациентов. Освоение эффективного коммуникативного подхода и формирование доверительных отношений с пациентом позволит врачу грамотно аргументировать рекомендации по вакцинопрофилактике и снижать частоту отказов от прививок. Мониторинг информированности врачей о вопросах вакцинации, оценка их приверженности к иммунопрофилактике для себя и своих пациентов позволят своевременно выявлять и устранять возникающие противоречия и проблемы, а также поддерживать высокий уровень доверия к программам вакцинации у населения.

Литература

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 640 с.
2. Брико, Н. И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // Эпидемиол. и вакцинопрофил. — 2017. — № 2. — С. 4–9.
3. Преодоление «антипрививочного скепсиса»: пути решения выхода из сложившейся ситуации / Т.А. Калужная [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2018. — № 15 (2). — С. 141–148.
4. Larson H, de Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. State of vaccine confidence in the EU 2018. Luxembourg: Publications Office of the European Union; c 2018. 77 p. doi: 10.2875/241099.
5. Галина, Н.П. Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей / Н.П. Галина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — № 17 (3). — С. 74–79. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79.
6. Отношение медицинских работников к вакцинации на современном этапе / Д.В. Лопушов [и др.] // Казанский мед. ж. — 2018. — № 99 (5). — С. 812–817. doi: 10.17816/KMJ2018-812.
7. Роль врача-педиатра в формировании приверженности родителей к вакцинации / О.П. Маркова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. — 2018. — № 1. — С. 157–159.
8. Mollema L., Staal JM, van Steenbergen JE, et al. An exploratory qualitative assessment of factors influencing childhood vaccine providers' intention to recommend immunization in the Netherlands. BMC Public Health. 2012;12:128.
9. Mergler M, Omer S, Pan W. Association of vaccine-related attitudes and beliefs between parents and health care providers. Vaccine. 2013;31 (41):4591-4595.
10. Kalimeri K, Beiró M, Urbinati A, et al. Human values and attitudes towards vaccination in social media. c 2019; p. 248-254. doi: 10.1145/3308560.3316489.
11. Amin A, Bednarczyk R, Ray CE, et al. Association of moral values with vaccine hesitancy. Nat Hum Behav. 2017;1:873-880. doi: 10.1038/s41562-017-0256-5.
12. McCarthy E, Azeez M, Fitzpatrick F, et al. Knowledge, attitudes, and clinical practice of rheumatologists in vaccination of the at-risk rheumatology patient population. J Clin Rheumatol. 2012;18:237-241. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611547.

13. Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine*. 2012;30:1143-1148.
14. World Health Organization. Statement. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 June 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
15. Многолетние тенденции изменения поражаемости населения прибайкалья иксодовыми клещами / Н.А. Болотова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2017. — № 2 (1). С. 89 — 93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187.
16. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Liapunov AV, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in hard ticks that attacked human hosts in Eastern Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(4):307-309. doi: 10.21103/Article7(4)_OA7
17. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med*. 2014;112:1-11. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.04.018.
18. Sočan M, Erčulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *Eur J Public Health*. 2013;23 (1):92-97. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks006>.
19. Wicker S, Rabenau HF, Betz W, Lauer HC. Attitudes of dental healthcare workers towards the influenza vaccination. *Int J Hygiene Envir Health*. 2012;215 (4):482-486. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.08.005.
20. Ильина, С.В. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы: руководство для врачей / С.В. Ильина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — С. 7 — 204.
21. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, et al. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012;12:154. doi:10.1186/1471-2431-12-154.
22. Petrova A, Vanyarkina A, Shugaeva S, et al. Specialists' attitudes to vaccination today: results of the questionnaire survey. *Arch Dis Childhood*. 2019;104:A132. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.305
23. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых / Н.И. Брико [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 5 — 16. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16.
24. Franceschi, C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci*. 2000;908:244-254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
25. Behzad H, Huckriede AL, Haynes L, et al. GLA-SE, a synthetic toll-like receptor 4 agonist, enhances T-cell responses to influenza vaccine in older adults. *J Infect Dis*. 2012 Feb 1;205(3):466-473.
6. Lopushov D.V. et al. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;99 (5):812-817. doi: 10.17816/KMJ2018-812 (in Russian).
7. Markova O.P. et al. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018;1:157-159 (in Russian).
8. Mollema L., Staal JM, van Steenbergen JE, et al. An exploratory qualitative assessment of factors influencing childhood vaccine providers' intention to recommend immunization in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2012;12:128.
9. Mergler M, Omer S, Pan W. Association of vaccine-related attitudes and beliefs between parents and health care providers. *Vaccine*. 2013;31 (41):4591-4595.
10. Kalimeri K, Beir M, Urbinati A, et al. Human values and attitudes towards vaccination in social media. c 2019; p. 248-254. doi: 10.1145/3308560.3316489.
11. Amin A, Bednarczyk R, Ray CE, et al. Association of moral values with vaccine hesitancy. *Nat Hum Behav*. 2017;1:873-880. doi: 10.1038/s41562-017-0256-5.
12. McCarthy E, Azeez M, Fitzpatrick F, et al. Knowledge, attitudes, and clinical practice of rheumatologists in vaccination of the at-risk rheumatology patient population. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:237-241. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611547.
13. Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine*. 2012;30:1143-1148.
14. World Health Organization. Statement. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 June 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
15. Bolotova NA et al. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(1):89-93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187 (in Russian).
16. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Liapunov AV, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in hard ticks that attacked human hosts in Eastern Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(4):307-309. doi: 10.21103/Article7(4)_OA7
17. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med*. 2014;112:1-11. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.04.018.
18. So an M, Er ulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *Eur J Public Health*. 2013;23 (1):92-97. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks006>.
19. Wicker S, Rabenau HF, Betz W, Lauer HC. Attitudes of dental healthcare workers towards the influenza vaccination. *Int J Hygiene Envir Health*. 2012;215 (4):482-486. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.08.005.
20. Ilina S.V., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vaccination for everyone: simple answers to difficult questions. *Guidelines for Physicians*. Moscow: Peditr; 2016 (in Russian).
21. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, et al. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012;12:154. doi:10.1186/1471-2431-12-154.
22. Petrova A, Vanyarkina A, Shugaeva S, et al. Specialists' attitudes to vaccination today: results of the questionnaire survey. *Arch Dis Childhood*. 2019;104:A132. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.305
23. Briko N.I. et al. *Zhurnal infektologii*. 2018;10(2):5-16. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16 (in Russian).
24. Franceschi, C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci*. 2000;908:244-254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
25. Behzad H, Huckriede AL, Haynes L, et al. GLA-SE, a synthetic toll-like receptor 4 agonist, enhances T-cell responses to influenza vaccine in older adults. *J Infect Dis*. 2012 Feb 1;205(3):466-473.

References

1. Zverev V.V., Khaitov R.M. (eds.). *Vaccines and vaccination. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
2. Briko N.I., Feldblyum I.V. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2017;2:4-9 (in Russian).
3. Kalyuzhnaya T.A. et al. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2018;15 (2):141-148 (in Russian).
4. Larson H, de Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. *State of vaccine confidence in the EU 2018*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; c 2018. 77 p. doi: 10.2875/241099.
5. Galina N.P. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018;17 (3):74-79. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79 (in Russian).

6. Lopushov D.V. et al. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;99 (5):812-817. doi: 10.17816/KMJ2018-812 (in Russian).
7. Markova O.P. et al. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018;1:157-159 (in Russian).
8. Mollema L., Staal JM, van Steenbergen JE, et al. An exploratory qualitative assessment of factors influencing childhood vaccine providers' intention to recommend immunization in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2012;12:128.
9. Mergler M, Omer S, Pan W. Association of vaccine-related attitudes and beliefs between parents and health care providers. *Vaccine*. 2013;31 (41):4591-4595.
10. Kalimeri K, Beir M, Urbinati A, et al. Human values and attitudes towards vaccination in social media. c 2019; p. 248-254. doi: 10.1145/3308560.3316489.
11. Amin A, Bednarczyk R, Ray CE, et al. Association of moral values with vaccine hesitancy. *Nat Hum Behav*. 2017;1:873-880. doi: 10.1038/s41562-017-0256-5.
12. McCarthy E, Azeez M, Fitzpatrick F, et al. Knowledge, attitudes, and clinical practice of rheumatologists in vaccination of the at-risk rheumatology patient population. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:237-241. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611547.
13. Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine*. 2012;30:1143-1148.
14. World Health Organization. Statement. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 June 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
15. Bolotova NA et al. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(1):89-93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187 (in Russian).
16. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Liapunov AV, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in hard ticks that attacked human hosts in Eastern Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(4):307-309. doi: 10.21103/Article7(4)_OA7
17. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med*. 2014;112:1-11. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.04.018.
18. So an M, Er ulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *Eur J Public Health*. 2013;23 (1):92-97. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks006>.
19. Wicker S, Rabenau HF, Betz W, Lauer HC. Attitudes of dental healthcare workers towards the influenza vaccination. *Int J Hygiene Envir Health*. 2012;215 (4):482-486. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.08.005.
20. Ilina S.V., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vaccination for everyone: simple answers to difficult questions. *Guidelines for Physicians*. Moscow: Peditr; 2016 (in Russian).
21. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, et al. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012;12:154. doi:10.1186/1471-2431-12-154.
22. Petrova A, Vanyarkina A, Shugaeva S, et al. Specialists' attitudes to vaccination today: results of the questionnaire survey. *Arch Dis Childhood*. 2019;104:A132. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.305
23. Briko N.I. et al. *Zhurnal infektologii*. 2018;10(2):5-16. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16 (in Russian).
24. Franceschi, C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci*. 2000;908:244-254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
25. Behzad H, Huckriede AL, Haynes L, et al. GLA-SE, a synthetic toll-like receptor 4 agonist, enhances T-cell responses to influenza vaccine in older adults. *J Infect Dis*. 2012 Feb 1;205(3):466-473.

Авторский коллектив:

Петрова Алла Германовна — главный научный сотрудник отдела и заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н., профессор; тел.: 8(3952)20-74-20, e-mail: rudial75@gmail.com

Баянова Татьяна Александровна — доцент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3952)24-12-94, e-mail: t.bayanova@ismu.baikal.ru

Ваняркина Анастасия Сергеевна — научный сотрудник отдела инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.м.н.; тел.: +7-902-766-12-16, e-mail: avanyarkina@yahoo.com

Рычкова Любовь Владимировна — директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ СОЧЕТАННЫХ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Н.В. Гончар^{1,2}, И.В. Раздъяконова¹, Н.В. Скрипченко^{1,3}, С.Г. Григорьев^{1,4}

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

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

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

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

Etiological and epidemiological features of concomitant acute intestinal infections in children

N.V. Gonchar^{1,2}, I.V. Razd'yakonova¹, N.V. Skripchenko^{1,3}, S.G. Grigor'ev^{1,4}

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

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

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

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

Резюме

Цель: изучить частоту, этиологические, возрастные, эпидемиологические особенности сочетанных острых кишечных инфекций у детей.

Материалы и методы. В Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней в течение года наблюдали 167 детей с сочетанными острыми кишечными инфекциями вне зависимости от тяжести заболевания. Этиологию острых кишечных инфекций верифицировали бактериологическими, серологическими методами, ПЦР с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL». Критерии включения больных в исследование: отсутствие признаков внутрибольничной острой кишечной инфекции. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Excel 2007. Для оценки различия изучаемых данных использовали критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сочетанные острые кишечные инфекции диагностировали у 5,6 % из 2968 больных, среди которых дети до 1 года составили 21,6 %, от 1 до 3 лет — 48,4 %, от 4 до 7 лет — 18 %, от 8 до 14 лет — 9 %, от 14 до 18 лет — 3 %. Сочетание бактериальных возбудителей отмечено у 12 % больных; вирусных — у 37,1 %; вирусных и бактериальных — у 50,9 %. Вирусно-бактериальные острые кишечные инфекции имели подъемы частоты диагностики весной, летом, осенью; вирусно-вирусные острые кишечные инфекции — весной и осенью, бактериально-бактериальные острые кишечные инфекции — осенью. Дети грудного возраста в структуре больных вирусно-вирусными острыми кишечными инфекциями составили 23,3 %, вирусно-бактериальными острыми кишечными инфекциями — 29,6 %, бактериально-бактериальными острыми кишечными инфекциями — 5 %; раннего возраста — 45 %; 47 %; 40 %; дошкольного возраста — 25 %; 23,3 %; 15,5 %; школьного возраста — 30 %; 8,3 %; 7 % соответственно. Среди ассоциантов бактериально-бактериальных острых кишечных инфекций доминировали шигеллы (в 60 %), сальмонеллы

Abstract

Objective: to study the frequency, etiological, age, epidemiological features of combined acute intestinal infections in children.

Materials and methods. In the Department of intestinal infections of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases within a year have observed 167 children with combined acute intestinal infections regardless of the severity of the disease. The etiology of the acute intestinal infections was verified by bacteriological, serological methods, PCR reagents "AmpliSens® AII screen-FL". Criteria for inclusion of patients in the study: no signs of nosocomial OIA. Statistical analysis of the results was performed using Excel 2007. Student's criterion was used to estimate the difference of the studied data. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Combined acute intestinal infections were diagnosed in 5,6 % of 2968 patients, among whom children under 1 year were 21,6 %, from 1 to 3 years — 48,4 %, from 4 to 7 years — 18 %, from 8 to 14 years — 9 %, from 14 to 18 years — 3 %. The combination of bacterial pathogens was noted in 12 % of patients; viral — in 37,1 %; viral and bacterial — in 50,9 %. Viral-bacterial AII had rises in the frequency of diagnosis in spring, summer, autumn; viral-viral acute intestinal infections — in spring and autumn, bacterial-bacterial acute intestinal infections — in autumn. Infants in the structure of patients with viral-viral acute intestinal infections were 23,3 %, viral-bacterial acute intestinal infections — 29,6 %, bacterial-bacterial acute intestinal infections — 5 %; young age — 45 %; 47 %; 40 %; preschool age — 25 %; 23,3 %; 15,5 %; school age — 30 %; 8,3 %; 7 % respectively. Among of associates the bacterial-bacterial acute intestinal infections, diarrheal Escherichia (60 %), Salmonella (50 %) and Campylobacters (40 %) dominated. Among of associates of the viral-viral acute intestinal infections noroviruses (74,2 %) and rotaviruses (at 69,4 %) dominated. Among of viral associates of viral-bacterial acute intestinal infections more prevalent were rotaviruses (52,9 %) and noroviruses

(в 50 %) и кампилобактеры (в 40 %). Среди ассоциантов вирусно-вирусных острых кишечных инфекций доминировали норовирусы (в 74,2 %) и ротавирусы (в 69,4 %). Среди вирусных ассоциантов вирусно-бактериальных острых кишечных инфекций чаще выявлялись ротавирусы (в 52,9 %) и норовирусы (в 27,1 %), среди бактериальных ассоциантов — гарднереллы (в 51,8 %).

Результаты исследования позволили установить этиологические, сезонные, возрастные закономерности формирования эпидемиологического процесса кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей.

Ключевые слова: сочетанные кишечные инфекции, дети, этиология, эпидемиология.

Введение

Актуальность сочетанных этиологических форм острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей обусловлена трудностями клинической и лабораторной диагностики, недостаточной эффективностью терапевтических, профилактических и противоэпидемических мероприятий, организационными проблемами (регистрация, статистический учет) [1]. На фоне расширения представлений о значении сочетания различных возбудителей при инфекционных процессах во многих странах существуют сложности этиологической расшифровки ОКИ [2, 3, 4]. В лечебных учреждениях с современной диагностической базой частота выявления ОКИ сочетанной этиологии у детей составляет от 15% [5] до 26% [6] и выше [7].

Большинство исследований показывают, что, в отличие от моноинфекций вирусной этиологии, сочетанные ОКИ вирусно-бактериальной этиологии характеризуются более выраженной тяжестью, длительностью течения, осложнениями, а также длительным реконвалесцентным вирусом и бактериовыделением [6, 8]. Кроме того, исходы ОКИ сочетанной этиологии хуже, чем исходы моноинфекций [9]. После сочетанных рота-норовирусных гастроэнтеритов у детей была установлена более высокая частота формирования постинфекционных гастроинтестинальных расстройств, чем после моноинфекций — ротавирусной и норовирусной ОКИ [10].

Данные об этиологии, возрастной структуре, эпидемиологических особенностях сочетанных ОКИ у детей достаточно противоречивы [3, 6, 9], что определяет необходимость изучения этих вопросов, постоянного мониторинга и анализа текущих изменений в регионах для своевременного планирования и реализации профилактических и лечебных мероприятий [1].

Цель исследования — изучить частоту, этиологическую и возрастную структуру, эпидемио-

(27,1 %); among bacterial associates were diarrheal *Escherichia* (at 51,8 %).

The results of the study allowed establish etiological, seasonal, age patterns of formation of the epidemiological process of intestinal infections of combined etiology in children.

Key words: combined intestinal infections, children, etiology, epidemiology.

логические особенности сочетанных острых кишечных инфекций у госпитализированных больных детского возраста.

Материалы и методы

В специализированном отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней с февраля 2018 г. по январь 2019 г. ежемесячно выявляли детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с ОКИ сочетанной этиологии вне зависимости от тяжести заболевания. Диагноз ОКИ устанавливали на основании наличия сведений о неблагоприятном эпиданамнезе и выявления признаков следующих клинических синдромов: общеинфекционного, диспептического и дегидратации [11]. Этиологию ОКИ верифицировали по данным исследований кала бактериологическими методами, ПЦР с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» и по данным серологических исследований. Критерии включения больных в исследование: отсутствие признаков внутрибольничной кишечной инфекции [12]. Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Excel 2007. Количественные переменные описаны средними значениями (M) и средними квадратичными отклонениями (σ), качественные характеристики описаны с помощью относительных показателей распределения и частоты. Для оценки различия изучаемых данных в группах использовали критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сочетание возбудителей ОКИ обнаружено у 167 детей, что составило 5,6% из 2968 пролеченных в отделении больных в течение 12 месяцев. Распределение по возрастам частоты диагностики сочетанных этиологических форм ОКИ оказалось равномерным: у детей грудного возраста — 7,1%; раннего возраста — 6,1%; дошкольного возраста — 4,7%; младшего школьного возраста — 3,5%; стар-

шего школьного возраста — 7,5%. Общая возрастная структура больных соответствовала такой же, как при ОКИ, вне зависимости от их этиологии: детей до 1 года было 36 (21,6%), от 1 до 3 лет — 81 (48,4%), от 4 до 7 лет — 30 (18%), от 8 до 14 лет — 15 (9%), от 14 до 18 лет — 5 (3%) [13].

Среднемесячная частота выявления сочетанных кишечных инфекций составила $8,3 \pm 0,03\%$; отмечено повышение ее в марте (10,2%), в июле (13,2%), в ноябре (12,0%) и снижение в феврале (5,3%) и в июне (2,4%) ($p > 0,05$).

Сочетание двух бактериальных возбудителей обнаружено у 20 (12%) больных, сочетание двух и более вирусных возбудителей — у 62 (37,1%). Сочетание вирусных и бактериальных возбудителей выявлено у 85 (50,9%) пациентов, в том числе наличие одного вирусного и одного бактериального агента имело место у 70 (82,4%) из них.

Среднемесячная частота диагностики бактериально-бактериальных ОКИ была наиболее высокой — $9,0 \pm 0,05\%$; максимум отмечался в октябре (20%), отсутствие — в апреле и в декабре (рис. 1). Среднемесячная частота выявления сочетания бактериальных и вирусных возбудителей составила $8,3 \pm 0,05\%$; максимум отмечался в июле (21,2%), минимум — в июне (1,3%) и сентябре (1,3%). Среднемесячная частота диагностики вирусно-вирусных ОКИ была наименьшей — $7,9 \pm 0,05\%$; максимум отмечался в ноябре (21,7%), минимум — в июне и в августе (1,7%). Сравнение динамики помесечной частоты выявления ассоциаций возбудителей у наблюдаемых больных обнаружило весенний подъем вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ, осенний подъем вирусно-вирусных и бактериально-бактериальных ОКИ, летний подъем вирусно-бактериальных ОКИ. Таким образом, вирусно-бактериальные ОКИ имели три от-

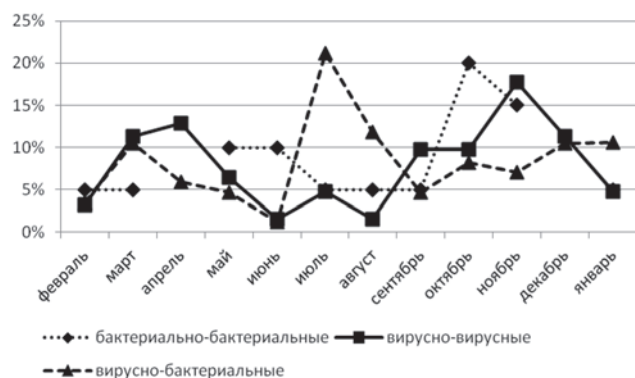


Рис. 1. Помесячная частота выявления пациентов детского возраста с сочетанными бактериально-бактериальными, вирусно-вирусными и вирусно-бактериальными кишечными инфекциями, получавших стационарное лечение с февраля 2018 г. по январь 2019 г. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (в процентах от общего их числа в каждой группе)

четливых подъема частоты диагностики — весной, летом и осенью; вирусно-вирусные ОКИ имели два подъема — весной и осенью, а бактериально-бактериальные ОКИ характеризовались осенним подъемом. Сезонные подъемы наблюдаемых нами сочетанных ОКИ отличались от таковых в других регионах [3, 14].

Возрастная структура больных ОКИ, обусловленных разными вариантами сочетаний возбудителей, имела особенности (рис. 2). Дети грудного возраста реже болели бактериально-бактериальными ОКИ (в 5% случаев), но чаще вирусно-вирусными (в 23,3%) и вирусно-бактериальными (в 29,6%). Дети раннего возраста одинаково часто болели бактериально-бактериальными ОКИ (в 40% случаев), вирусно-вирусными (в 45%), вирусно-бактериальными (в 47,9%). Дети дошкольного возраста чаще болели бактериально-бактериальными ОКИ (в 25% случаев) и вирусно-вирусными (в 23,3%), но реже вирусно-бактериальными (в 15,5%). Дети школьного возраста чаще болели бактериально-бактериальными ОКИ (в 30% случаев) и реже бактериально-вирусными (в 7%) и вирусно-вирусными ОКИ (в 8,3%).

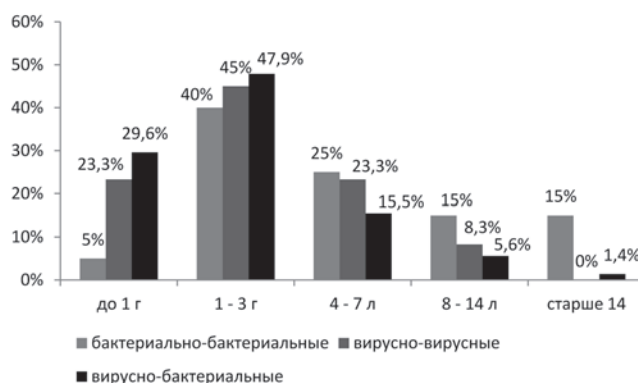


Рис. 2. Возрастная структура больных бактериально-бактериальными, вирусно-вирусными, вирусно-бактериальными сочетанными кишечными инфекциями, получавших стационарное лечение с февраля 2018 г. по январь 2019 г. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней ($n = 2968$) (в процентах от общего их числа в каждой группе)

При этом у детей разных возрастных групп помесечная частота диагностики сочетанных этиологических форм ОКИ имела особенности. Так, вирусно-бактериальные ОКИ у детей раннего возраста имели два подъема частоты диагностики — летом и осенью, а у детей старше 8 лет — весной и осенью. Вирусно-вирусные ОКИ у детей раннего возраста, в отличие от других возрастных групп, имели три подъема — весной, летом и осенью. Вирусно-бактериальные ОКИ у детей до 1 года, в отличие от других возрастных групп, характе-

ризовались двумя подъемами — весенне-летним и осенне-зимним. Сезонные подъемы заболеваемости сочетанными кишечными инфекциями у наблюдаемых пациентов, очевидно, могли быть связаны с эпидемиологической ситуацией, а также с особенностями состояния неспецифической резистентности и закономерностями иммунного реагирования на возбудители в разное время года [15, 16].

Среди агентов бактериально-бактериальных ОКИ доминировали диареогенные эшерихии (в 60% случаев), сальмонеллы (в 50%) и кампилобактеры (в 40%) (рис. 3). В сочетаниях возбудителей вирусно-вирусных ОКИ доминировали норовирусы (в 74,2% случаев) и ротавирусы (в 69,4%) (рис. 4). Среди вирусных ассоциантов вирусно-бактериальных ОКИ наиболее часто встречались ротавирусы (в 52,9% случаев) и норовирусы (в 27,1%) (см. рис. 4), среди бактериальных ассоциантов — диареогенные эшерихии (в 51,8%), сальмонеллы (в 20%) и кампилобактеры (в 17,6%) (см. рис. 4). Анализ данных, приведенных на рисунке 3, показывает, что при вирусно-бактериальных ОКИ сальмонеллы и кампилобактеры обнаруживались реже, чем при бактериально-бактериальных ($p < 0,05$; $p > 0,05$ соответственно), частота же выделения шигелл, иерсиний и условно-патогенных микробов-возбудителей (УПМ) существенно не отличалась. В свою очередь, анализ данных, приведенных на рисунке 4, показывает, что при вирусно-бактериальных ОКИ норовирусы обнаруживались реже, чем при вирусно-вирусных ОКИ ($p < 0,001$), тогда как частота выделения астровирусов, аденовирусов и энтеровирусов существенно не отличалась. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают наличие не только симбиоза, но и антагонизма определенных вирусных и бактериальных ассоциантов [17], а с другой стороны,



Рис. 3. Частота выделения бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций сочетанной этиологии при бактериально-бактериальных и при вирусно-бактериальных вариантах у детей (в процентах от общего числа в каждой группе)

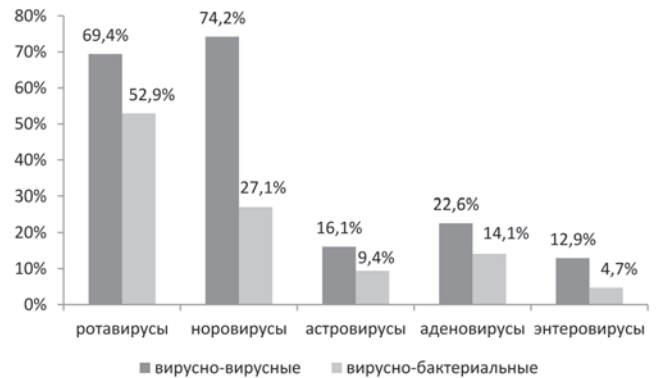


Рис. 4. Частота выделения вирусных возбудителей острых кишечных инфекций сочетанной этиологии при вирусно-вирусных и при вирусно-бактериальных вариантах у детей (в процентах от общего числа в каждой группе)

подтверждают, что клиническая картина ОКИ сочетанной этиологии во многом зависит от характера взаимодействия инфекционных агентов в организме и реакций иммунитета у детей [15].

Надо отметить, что при бактериально-бактериальных ОКИ доминировали ассоциации диареогенных эшерихий с кампилобактерами (в 30% случаев) и с сальмонеллами (в 25%), а также шигелл с кампилобактерами (в 25%). При вирусно-бактериальных ОКИ в 36 вариантах сочетаний возбудителей заметно доминировали ассоциации ротавирусов с диареогенными эшерихиями (в 34,1% случаев), в том числе в комбинациях из трех возбудителей (в 4,7%); реже выделялись ассоциации других вирусов с диареогенными эшерихиями (в 18,8%), что не совпадает с данными других авторов, чаще выявлявших сочетания ротавирусов с сальмонеллами [18]. Высокая частота обнаружения диареогенных эшерихий при сочетанных этиологических формах ОКИ в нашем исследовании косвенно свидетельствует об эпидемиологическом значении так называемой «диареи путешественников» у наблюдаемых пациентов [19, 20].

При вирусно-вирусных ОКИ более часто выделяли ассоциации ротавирусов с норовирусами (в 46,8% случаев), другие сочетания вирусных агентов отмечали реже: ротавирусы с аденовирусами в 11,3%, норовирусы с астровирусами в 11,3%, норовирусы с аденовирусами в 8,1%. Ассоциацию 3 вирусных возбудителей наблюдали в 1,6% случаев. Полученные данные о частоте сочетаний вирусных возбудителей ОКИ у наблюдаемых детей во многом совпадают с результатами других исследований [6, 21].

Заключение

Проведенные наблюдения показали, что сочетанные формы кишечных инфекций диагностируются у 5,6% детей, поступающих на стационарное лечение в инфекционное отделение, и имеют свои этиологические и эпидемиологические особенности. Сочетание двух бактериальных возбудителей кишечных инфекций отмечено у 12% больных, сочетание вирусных возбудителей — у 37,1%, сочетание вирусных и бактериальных возбудителей — 50,9%. Вирусно-бактериальные ОКИ чаще диагностировались весной, летом и осенью; вирусно-вирусные ОКИ — весной и осенью, бактериально-бактериальные ОКИ — осенью. Дети грудного возраста в структуре больных вирусно-вирусными ОКИ составили 23,3%, вирусно-бактериальными ОКИ — 29,6%, бактериально-бактериальными ОКИ — 5%; раннего возраста — 45%; 47%; 40%; дети дошкольного возраста — 25%; 23,3%; 15,5%; дети школьного возраста — 30%; 8,3%; 7% соответственно. Среди ассоциантов бактериально-бактериальных ОКИ доминировали диареегенные эшерихии (в 60% случаев), сальмонеллы (в 50%) и кампилобактеры (в 40%). В сочетаниях возбудителей вирусно-вирусных ОКИ доминировали норовирусы (в 74,2% случаев) и ротавирусы (в 69,4%). Среди вирусных ассоциантов вирусно-бактериальных ОКИ чаще выявлялись ротавирусы (в 52,9% случаев) и норовирусы (в 27,1%), среди бактериальных ассоциантов — диареегенные эшерихии (в 51,8%). При вирусно-бактериальных ОКИ сальмонеллы обнаруживались реже (в 20%), чем при бактериально-бактериальных (в 50%; $p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования позволили установить этиологические, сезонные и возрастные закономерности формирования эпидемиологического процесса кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей в условиях мегаполиса.

Литература

1. Шкарин, В.В. Проблемные вопросы сочетанности кишечных инфекций / В.В. Шкарин [и др.] // Журн. инфектол. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 11–19.
2. Халиулина, С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Принципы диагностики / С.В. Халиулина [и др.] // Практич. медиц. — 2016. — № 8 (100). — С. 42–47.
3. Кулиева, З.М. Клиническая характеристика вирусных гастроэнтеритов смешанной этиологии у детей раннего возраста г. Баку, Азербайджан / З.М. Кулиева [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 57–61.
4. Климова, О.И. Комплексная диагностика бактериальных кишечных инфекций с использованием молекулярно-генетических методов / О.И. Климова [и др.] // Журн. инфектол. — 2019. — Т. 11, № 1. — Приложение 1. — С. 67–68.
5. Усенко, Д.В. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей с atopическим дерматитом / Д.В. Усенко [и др.] // Педиатрия. — 2013. — Т. 92, № 1. — С. 40–45.

6. Николаева, С.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей / С.В. Николаева, А.В. Горелов // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 174–177.
7. Andersson M, Kabayiza JC, Elfving K, et al. Coinfection with Enteric Pathogens in East African Children with Acute Gastroenteritis-Associations and Interpretations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 98(6):1566-1570.
8. Тхакушинова, Н.Х. Эффективность использования нифуроксазида в терапии острых кишечных инфекций сочетанной вирусно-бактериальной этиологии у детей / Н.Х. Тхакушинова [и др.] // Трудн. пациент. — 2018. — Т. 16, № 8–9. — С. 58–62.
9. Беляев, Д.Л. Участие хронических микст-инфекций с вирусами группы герпеса в формировании тяжелого синдрома смешанных инфекций микробно-вирусной этиологии / Д.Л. Беляев, Е.Н. Долгина, А.А. Бабаянц // Российский аллергол. журн. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 41–42.
10. Ермоленко, К.Д. Роль острых кишечных инфекций вирусной этиологии в формировании функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей / К.Д. Ермоленко [и др.] // Фарматека. — 2016. — №1 (314). — С. 55–60.
11. Гуарино, А. (Guarino A.). Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке. (Рекомендации ESPGHAN-2014) / А. Гуарино (A. Guarino), И.Н. Захарова, Н.Г. Сутян // Медиц. совет. — 2016. — № 1. — С. 148–156.
12. Кригер, Е.А. Факторы риска внутрибольничных кишечных инфекций у детей / Е.А. Кригер [и др.] // Инфекц. болезни. — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 45–51.
13. Акимов, В.П. Этиологическая характеристика инфекционных диарей у детей г. Чебоксары в 2017 г. / В.П. Акимов [и др.] // Acta-medica-eurasica. — 2019. — № 1. — С. 1–6.
14. Молочный, В.П. Этиология острых кишечных инфекций у детей г. Хабаровска / В.П. Молочный [и др.] // Дальневост. медиц. журн. — 2014. — № 4. — С. 23–26.
15. Кирсанова, Т.А. Роль цитокинов в формировании клинической картины ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Инфекц. болезни. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 33–35.
16. Бабик, Р.К. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых / Р.К. Бабик, О.И. Сагалова // Инфекц. болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 46–54.
17. Бухарин, О.В. Симбиоз — биологическая основа инфекции / О.В. Бухарин // Вестн. Моск. ун-та. — 2011. — Сер. 16. Биология, № 1. — С. 7–14.
18. Малеев, В.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В.В. Малеев [и др.] // Эпидем. и инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2014. — № 1. — С. 4–8.
19. Андреева, И.В. Отпуск без проблем: современные подходы к профилактике и лечению диареи путешественников / И.В. Андреева, О.У. Стецюк // КМАХ. — 2018. — Т. 20, № 3. — С. 172–180.
20. Карцев, Н.Н. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика энтеротоксигенных *Escherichia coli* / Н.Н. Карцев, Н.К. Фурсова // Бактериология. — 2018. — Т. 3, № 1. — С. 45–49.
21. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журн. инфектол. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22–32.

References

1. Shkarin, V.V. Problematic issues of combination of intestinal infections / V.V. Shkarin, O.A. Chubukova, A.S. Blagon-

ravova, A.V. Sergeeva // Zhurn. infektol. — 2016. — Т. 8., № 4. — С. 11 — 19.

2. Xaliulina, S.V. Acute infectious diarrhea in children. Principles of diagnostics / S.V. Xaliulina, V.A. Anoxin, Z.T. Muxamerdieva, E.S. Pashanina // Praktich. medicz. — 2016. — № 8 (100). — С. 42 — 47.

3. Kulieva, Z.M. Clinical characteristics of viral gastroenteritis of mixed etiology in young children Baku, Azerbaijan / Z.M. Kulieva, L.I. Rustamova, N.A. Azizova i dr. // Detskie infekcii. — 2018. — Т. 17., № 1. — С. 57 — 61.

4. Klimova, O.I. Complex diagnostics of bacterial intestinal infections using molecular genetic methods / O.I. Klimova, Czapiieva A.N., Gonchar N.V., Gostev V.V. // Zhurn. Infektol. — 2019. — Т. 11., № 1. — Prilozhenie 1. — С. 67 — 68.

5. Usenko, D.V. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections in children with atopic dermatitis / D.V. Usenko, A.V. Gorelov, S.V. Shabalina, E.A. Gorelova // Pediatriya. — 2013. — Т. 92, № 1. — С. 40 — 45.

6. Nikolaeva, S.V. Clinical features of acute intestinal infections of combined etiology in children / S.V. Nikolaeva, A.V. Gorelov // Pediatriya. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 174 — 177.

7. Andersson M, Kabayiza JC, Elfving K, et al. Coinfection with Enteric Pathogens in East African Children with Acute Gastroenteritis-Associations and Interpretations. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2018; 98(6):1566-1570.

8. Txakushinova, N.X. The effectiveness of the use of nifuroxazide in the treatment of acute intestinal infections of combined viral and bacterial etiology in children / N.X. Txakushinova, L.A. Ledenko, T.T. Shaturina i dr. // Trudn. pacient. — 2018. — Т. 16, № 8 — 9. — С. 58 — 62.

9. Belyaev, D.L. Participation of chronic mixed infections with herpes viruses in the formation of severe syndrome of mixed infections of microbial-viral etiology / D.L. Belyaev, E.N. Dolgina, A.A. Babayancz // Rossijskij allergol. zhurn. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 41 — 42.

10. Ermolenko, K.D. The role of acute intestinal infections of viral etiology in the formation of functional pathology of the gastrointestinal tract in children / K.D. Ermolenko, N.V. Gonchar, E.I. Ermolenko i dr. // Farmateka. — 2016. — №1 (314). — С. 55 — 60.

11. Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nu-

trition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. JPGN. 2014;59(1):132-52.

12. Kriger, E.A. Risk factors for nosocomial intestinal infections in children / E.A. Kriger, O.V. Samodova, L.V. Titova, S.Yu. Nazarenko // Infekcz. bolezni. — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 45 — 51.

13. Akimova, V.P. Etiological characteristics of infectious diarrhoea in children in the city Cheboksary in 2017 / V.P. Akimova, L.V. Andreeva, T.A. Anisimova, M.V. Krasnov // Acta-medica-eurasica. — 2019. — № 1. — С. 1 — 6.

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

15. Kirsanova, T.A. The role of cytokines in the formation of the clinical picture of rotavirus-bacterial intestinal infection in children / T.A. Kirsanova // Infekcz. bolezni. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 33 — 35.

16. Babik, R.K. Optimization of diagnostics of viral and bacterial intestinal infections in children and adults / R.K. Babik, O.I. Sagalova // Infekcz. bolezni. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 46 — 54.

17. Buxarin, O.V. Symbiosis — the biological basis of infection O.V. Buxarin // Vestn. Mosk. un-ta. — 2011. — Ser. 16. Biologiya, № 1. — С. 7 — 14.

18. Maleev, V.V. Actual problems, results and prospects of studying acute intestinal infections V.V. Maleev, A.V. Gorelov, D.V. Usenko, K.V. Kuleshov // E'pidem. i infekcz. bolezni. Aktual. vopr. — 2014. — № 1. — С. 4 — 8.

19. Andreeva, I.V. Vacation without problems: modern approaches to prevention and treatment of travelers' diarrhea / I.V. Andreeva, O.U. Steczyuk // KMAX. — 2018. — Т. 20, № 3. — С. 172 — 180.

20. Karcev, N.N. Epidemiology, properties and laboratory diagnostics of enterotoxigenic Escherichia coli / N.N. Karcev, N.K. Fursova // Bakteriologiya. — 2018. — Т. 3, № 1. — С. 45 — 49.

21. Ermolenko, K.D. Viral gastroenteritis in children: current concepts of epidemiology and prevention / K.D. Ermolenko, YU.V. Lobzin, N.V. Gonchar // Zhurn. infektol. — 2015. — Т. 7., № 3. — С. 22 — 32.

Авторский коллектив:

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

Раздъяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-755-40-35, e-mail: irinarazd@mail.ru

Скрипченко Наталия Викторовна — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по науке; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-435-53-91, e-mail: snvi@yandex.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; старший научный сотрудник кафедры автоматизации управления медицинской службой (с военной медицинской статистикой) Военно-медицинской академии) им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

ПРЕДВЕСТНИКИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.А. Савченко

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

Precursors of the treatment failure of mycobacteriosis in patients with HIV

M.A. Savchenko

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

Резюме

Цель. Оценить динамику клинико-лабораторных показателей, исходы заболевания на фоне различных схем лечения. Выявить основные маркеры неблагоприятного исхода или затяжного течения болезни.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, которые получали комплексную терапию (антиретровирусные и специфические антибактериальные препараты). В зависимости от исхода заболевания выделено две группы: клиническое излечение ($n = 38$) и летальный исход ($n = 32$). Проанализированы клинические проявления патологии, лабораторные показатели на разных этапах лечения, схемы и сроки проводимой терапии в сравниваемых группах. Проведен статистический анализ, эффективность терапии оценена при помощи метода Каплан — Майер, за основу взята используемая макролидная база антибактериальной терапии.

Результаты. Было выявлено, что все пациенты, у которых был зафиксирован неблагоприятный исход, имели генерализованную форму процесса. Пациенты, у которых МАК-инфекция развивалась в рамках синдрома восстановления иммунитета по типу разоблачения, были прогностически более благополучны ($p < 0,05$).

В группе клинического излечения зарегистрирован достоверно более высокий уровень CD4-лимфоцитов до лечения ($33,3 \pm 7,1$ против $9,9 \pm 3,2$ кл/мкл, $p < 0,05$). Значимая разница уровня CD4 сохранялась и после месяца комплексной терапии ($79,0 \pm 13,4$ против $32,2 \pm 9,1$, $p < 0,05$). Помимо более высоких показателей иммунотаксиса, первая группа также характеризовалась более высоким уровнем гемоглобина после месяца лечения ($108,3 \pm 3,2$ г/л против $76,7 \pm 5,2$ г/л, $p < 0,05$).

Регресс явлений интоксикации и лихорадки наблюдался раньше в группе излечения. При изучении использованной макролидной основы терапии микобактериоза получено, что срок выживаемости был достоверно выше среди пациентов, которые получали кларитромицин в первой линии (Каплан — Майер, $p < 0,05$ Breslow, Tarone — Ware). По данным данной выборки введение в схему лечения аминогликозидов не вносило значимых изменений в сроки и прогноз лечения.

Выводы. Длительное сохранение симптоматики болезни, сохраняющиеся глубокий иммунодефицит и анемия средней или тяжелой степени ассоциированы с неблагоприятным исходом. По результатам данной выборки кларитромицин следует считать препаратом

Abstract

Purpose. Analyze the dynamics of clinical and laboratory parameters, the outcomes of the disease on various treatment regimens. To identify the main markers of unfavorable outcome or protracted course of the disease.

Materials and methods. The study included 70 patients with HIV and mycobacteriosis who received complex therapy (antiretroviral and specific antibacterial drugs). Depending on the outcome of the disease, two groups were distinguished: clinical cure ($n = 38$) and lethal outcome ($n = 32$). The clinical manifestations of pathology, laboratory indicators at different stages of treatment, the scheme and terms of the therapy being carried out were analyzed on the basis of data from medical histories and ambulatory patient records. A statistical analysis was performed, the efficacy of therapy was evaluated using the Kaplan-Meier method, the macrolide in the first line of antibacterial therapy used was taken as the basis.

Results. All patients who died developed a disseminated form of the process. In cases when MAI developed within the unmasking immune restoration syndrome patients were prognostically more favorable ($p < 0,05$). In the clinical cure group, a significantly higher level of CD4 lymphocytes was recorded before treatment ($33,3 \pm 7,1$ versus $9,9 \pm 3,2$ cells / μ l, $p < 0,05$). A significant difference in the level of CD4 persisted after a month of complex therapy ($79,0 \pm 13,4$ versus $32,2 \pm 9,1$, $p < 0,05$). In addition to higher immunity values, the first group also had a higher hemoglobin level after a month of treatment ($108,3 \pm 3,2$ g / l versus $76,7 \pm 5,2$ g / l, $p < 0,05$).

The regression of intoxication and fever was observed earlier in the cure group. When studying the used macrolide basis for the treatment of mycobacteriosis, it was found that survival term was significantly higher among patients who received clarithromycin in the first line (Kaplan — Meier, $p < 0,05$ Breslow, Tarone-Ware). According to this sample, the introduction of aminoglycoside to the treatment regimen did not make significant changes in the timing and prognosis of treatment.

Conclusion. Prolonged persistence of the symptoms of the disease, persisting deep immunodeficiency and anemia of moderate or severe degree are associated with an unfavorable outcome. According to this sample, clarithromycin should be considered the drug of choice for the treatment of mycobacteriosis in HIV.

выбора в качестве основы терапии микобактериоза при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: терапия микобактериоза, ВИЧ-инфекция.

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) — это большая группа возбудителей, выделение которых в клиническом материале пациентов во всем мире регистрируется все чаще. Исходный скепсис в отношении нетуберкулезных микобактерий в роли этиологического агента сменился кропотливой работой по выделению патогенных для человека микроорганизмов.

Наиболее часто повсеместно встречающимся среди НТМ патогеном является *Mycobacterium Avium*. В группе иммунокомпетентных пациентов этот возбудитель провоцирует патологию органов дыхания, а у пациентов с иммунодефицитом — тяжелую распространенную инфекцию [1].

В настоящее время во всем мире наблюдается значимый прирост данной нозологии. В Российской Федерации наблюдается неуклонный рост доли микобактериозов в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие [2]. Диссеминированная *Mycobacterium Avium* Complex (MAC) инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов — это быстро прогрессирующее, жизнеугрожающее состояние. Медиана выживаемости в эру до широкого введения антиретровирусной терапии после выявления заболевания составляла не более 189 дней [3].

Терапия противотуберкулезными препаратами по аналогии с лечением *M. tuberculosis* не приводила к ощутимому улучшению в прогнозе. Значительно преобразило прогноз для больного введение макролида в первую линию терапии. В последующем в практику вводились другие антибактериальные препараты с высоким потенциалом по регрессии микобактериозной бактериемии, но определить необходимое количество препаратов в схеме и адекватные комбинации не удавалось вследствие вынужденной полипрагмазии.

После отказа от определения чувствительности методом абсолютных концентраций и пропорций, которые использовались также по аналогии с фтизиатрической практикой, многообещающим выглядело определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотиков. Как выяснилось позже, клинический эффект препарата не всегда соответствовал показателям чувствительности к большинству антибактериальных препаратов. Абсолютно достоверными выглядели лишь значения минимальной ингибирующей концентрации макролидов [4].

Key words: mycobacteriosis therapy, HIV.

В то же время детальный анализ выявил, что клиническим излечением терапия МАК-инфекции заканчивается менее чем в половине случаев (39%), а смертность остается на уровне 17–20% [5]. Во многом это объясняется и возрастающей резистентностью к макролидам: с 0,5% в 1997 г. до 36% в 2003–2004 гг. вследствие широкого применения данной группы препаратов в амбулаторном звене [6].

До настоящего времени рекомендации разнятся в количестве препаратов, которое необходимо использовать для лечения заболевания. Критериев эффективности терапии и вовсе не существует.

Цель исследования — повысить эффективность лечения микобактериоза, вызванного *M. Avium*, и выявить основные предвестники неэффективности проводимой терапии микобактериоза, вызванного *M. Avium*, на основании анализа клинических и лабораторных показателей, данных инструментальных и рентгенологических исследований.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и базе поликлиники Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Проведены ретроспективный анализ и обработка данных историй болезни и амбулаторных карт 70 ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериологически верифицированным микобактериозом за период с 01.01.2005 г. по 01.01.2018 г. В 38 случаях (группа 1) на фоне приема специфической антибактериальной терапии в сочетании с антиретровирусной терапией пациенты успешно окончили курс лечения (клиническое излечение), еще в 32 случаях (группа 2), несмотря на лечение, зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования МАК-инфекции. С целью анализа течения заболевания и выявления основных терапевтических трендов в данных двух группах были рассмотрены социально-эпидемиологические характеристики, результаты клинико-лабораторных исследований, схемы и сроки лечения больных, а также заключительный клинический диагноз. Статистическая обработка выполнена с помощью программы SPSS 17.0. Сравнение непараметрических критериев выполнялось при помощи критерия Манна — Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода Каплан — Майер, за временной параметр принят срок от выявления болезни

до наступления исхода (летальный исход или окончание антибактериальной терапии на фоне клинического излечения). Пациенты в подавляющем большинстве случаев получали не менее 4 потенциально активных в отношении микобактериоза агентов, поскольку антибактериальные препараты из группы макролидов являются краеугольным камнем в лечении микобактериоза, было принято решение сравнивать группы на основании того, какой препарат назначался пациенту: кларитромицин или азитромицин.

Результаты и обсуждение

В группе клинического излечения (38 пациентов) было 23 мужчины (60,5%), 13 женщин (39,5%). Средний возраст составил $37,2 \pm 1,0$ лет. Превалировал половой путь передачи ВИЧ-инфекции: 25 человек (65,8%), парентеральный путь — в 13 случаях (34,2%). Абсолютное большинство пациентов не имели пенитенциарного анамнеза (34; 89,5%).

Впервые одновременно с выявлением микобактериоза диагноз ВИЧ-инфекции был установлен у 12 больных (31,6%), в 16 случаях (42,2%) ВИЧ-позитивный статус был известен более 5 лет. Более половины пациентов никогда не получали антиретровирусную терапию (22 человека, 57,9%), 2 пациента прервали назначенное им лечение.

В группе пациентов, у которых был зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования микобактериоза, средний возраст составил $33,3 \pm 1,0$ года. Распределение по полу было равным: 15 мужчин (46,9%) и 17 женщин (53,1%). Преобладал половой путь инфицирования: 25 пациентов (65,8%). Пациенты также не сообщали о пребывании в местах лишения свободы (30 человек, 93,8%).

Впервые ВИЧ-инфекция выявлена у 11 пациентов (34,4%), в 13 случаях о диагнозе больные знали более 5 лет (40,6%). Противовирусную терапию никогда не получали 26 пациентов (81,3%), четверым лечение назначалось, но они его прерывали.

Обращает на себя внимание, что по результатам анализа данной выборки пациенты, у которых МАК-инфекция развивалась на фоне синдрома иммунной реконституции по типу разоблачения, прогностически были более благополучны ($p < 0,05$). В группе успешного окончания терапии симптомы микобактериоза развились в рамках синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) на фоне начатой противовирусной терапии в 14 случаях (36,8%), во второй группе — лишь у 3 (9,4%). Эти данные косвенно коррелируют с клиническими рекомендациями США от 2019 AIDS Info, согласно которым, антиретровирусную терапию полагается начинать одномоментно с антибактериальной терапией микобактериоза [7]. В то же время в работе соавторов из Австралии, опубликованной в 2017 г., указывается на отсутствие

достоверной разницы в уровне CD4-лимфоцитов и двухмесячной выживаемости между пациентами с МАК и СВИС МАК, и напротив, отмечается более длительное сохранение симптоматики в группе пациентов, у которых микобактериоз развивался на фоне синдрома иммунной реконституции [8].

Ухудшение самочувствия большинство пациентов отмечали в течение длительного времени, от 2 и более месяцев: 25 человек (65,7%) в группе клинического излечения и 22 человека (68,7%) в группе прогрессирования МАК-инфекции.

В трети случаев симптоматика микобактериоза развивалась остро, в пределах 1 месяца: 13 пациентов (34,3%) и 10 пациентов (31,3%) соответственно, достоверно не различаясь ($p = 0,35$).

Во всех случаях, когда был зафиксирован летальный исход, развивалась генерализованная форма инфекции. В группе клинического излечения, помимо генерализованной формы, в 12 случаях (31,6%) зарегистрирована локализованная форма с поражением исключительно органов дыхания.

Практически все пациенты до начала этиотропной терапии получали противотуберкулезную терапию (от момента выявления кислотоустойчивых микобактерий в биологическом материале при бактериоскопии до культуральной верификации диагноза). Средняя продолжительность терапии противотуберкулезными препаратами не отличалась в 2 группах — $2,1 \pm 0,4$ (излечение) и $2,0 \pm 0,3$ мес. (прогрессирование).

Клинически более позднее обращение в медицинскую службу было ассоциировано с неблагоприятным исходом, статистически достоверной разницы получить не удалось, однако объективную оценку сложно провести и в силу других факторов: нередко пациенты, поступавшие в непрофильные медицинские учреждения до верификации диагноза, получали последовательно антибиотики широкого спектра в качестве монотерапии. Как следствие, формировалась устойчивость микобактерий к антибиотикам, и пациенты хуже реагировали на лечение, даже несмотря на условно более раннее попадание в систему здравоохранения.

Антиретровирусные препараты более чем в половине случаев (64,2%) назначались пациентам до начала специфической антибактериальной терапии: в ходе обследования или на фоне уже инициированной противотуберкулезной химиотерапии; в остальных случаях (35,8%) — на 2–4-й неделе лечения МАК-инфекции без достоверных различий в двух группах. Особый интерес вызвал тот факт, что статистически значимой разницы в сроках назначения антиретровирусной терапии (назначение в ходе обследования, на фоне противотуберкулезных препаратов или спустя 2–4 недели от начала этиотропной терапии) по отношению к прогнозу получено не было ($p = 0,68$).

Клиническое течение патологии значимо различалось в 2 группах. Так, снижение уровня лихорадки на фоне лечения наступало раньше в группе излечения: в течение первых 4 недель лечения — 31 случай (81,5%), в группе прогрессирования микобактериоза — 17 случаев (53,1%). Улучшение самочувствия к концу второго месяца лечения отмечалось в 32 случаях (84,2%), в группе прогрессирования микобактериоза — лишь в 10 случаях (31,2%). Получено статистически значимое отличие двух групп при сравнении клинического ответа на терапию и улучшения самочувствия на фоне антибактериальных препаратов на ранних сроках лечения (2–4 недели): $p < 0,05$.

Получены также достоверные различия в динамике лабораторных показателей. Средний уровень CD4-лимфоцитов был выше в группе клинического излечения до начала лечения: $33,3 \pm 7,1$ против $9,9 \pm 3,2$ кл/мкл в группе неблагоприятного исхода ($p < 0,05$). Динамика уровня CD4-лимфоцитов на фоне проводимой терапии характеризовалась сохранением значимых различий в двух группах: $79,0 \pm 13,4$ кл/мкл после первого месяца лечения и $99,1 \pm 14,0$ кл/мкл после 3 месяцев комбинированной терапии в группе 1 против $32,2 \pm 9,1$ кл/мкл (1 месяц) и $29,1 \pm 6,7$ кл/мкл (3 месяца) в группе прогрессирования заболевания ($p < 0,05$) (рис. 1).

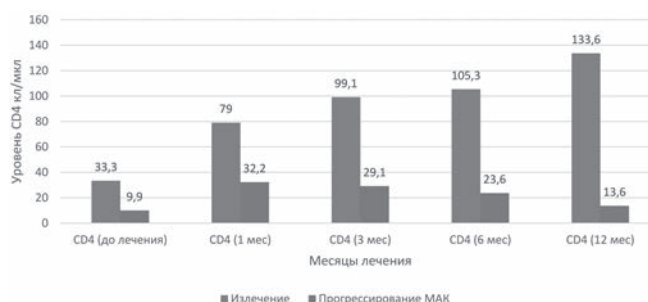


Рис. 1. Динамика CD4-лимфоцитов в двух группах

У пациентов первой группы наблюдалось более быстрое снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ на фоне проводимой терапии. Быстрое снижение уровня виремии ВИЧ ассоциировалось с благоприятным прогнозом, $p = 0,1$ (рис. 2). Впрочем, следует отметить, что непосредственное подавление вирусной нагрузки ВИЧ мало коррелировало с регрессом симптоматики и течением болезни.

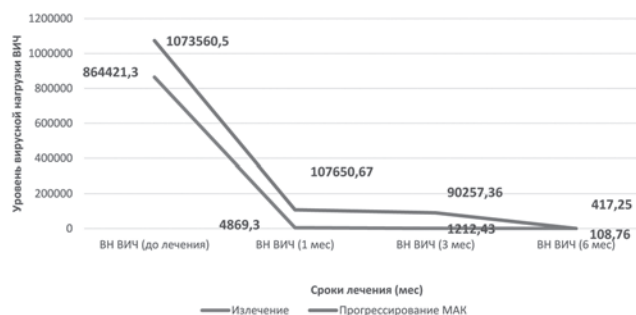


Рис. 2. Динамика снижения вирусной нагрузки ВИЧ

Пациенты обеих групп исходно имели анемию средней степени тяжести без достоверного отличия. Картина гемограммы значительно видоизменилась к концу первого месяца комплексной терапии: $108,3 \pm 3,2$ г/л в группе излечения против $76,7 \pm 5,2$ г/л в группе прогрессирования МАК-инфекции ($p < 0,05$) (рис. 3).



Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина

Ранее опубликованные работы сообщают противоречивые сведения в свете сравнения эффективности макролидной основы. В 1998 г. издана работа, согласно которой кларитромицин был предпочтительнее на основании стерилизации крови к 16-й неделе лечения и благоприятного клинического исхода. Уже в 2000 г. по данным другого многоцентрового исследования, в котором проводилось сравнение терапии азитромицином в дозе 250 мг, 500 мг и кларитромицином 1000 мг, достоверного различия в смертности и снижению бактериемии (24 недели) между азитромицином 500 мг и кларитромицином 1000 мг не было получено. В то же время авторы сходятся во мнении о более быстром регрессе симптомов на фоне терапии кларитромицином [9, 10].

В настоящем исследовании эффективность терапии в зависимости от макролидной основы оценивалась методом статистического анализа выживаемости Каплан — Майер. Получено достоверное различие при сравнении кларитромицина и азитромицина в группе умерших пациентов ($p < 0,05$ Breslow, Tarone-Ware) $11,5 \pm 1,3$ мес. и $6,4 \pm 1,4$ мес. соответственно (рис. 4). Выживаемость среди пациентов, получавших кларитромицин, была почти в два раза выше, что подтверждает предпочтительность данного препарата в первой линии антибактериальных препаратов при лечении микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

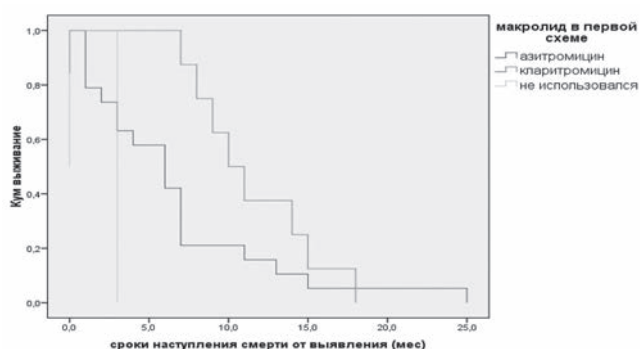


Рис. 4. Выживаемость в зависимости от макролидной основы в группе прогрессирования МАК-инфекции

В группе клинического излечения достоверного отличия по эффективности применения препаратов не было получено: $12,8 \pm 1,3$ мес. до окончания курса антибактериальной терапии в группе азитромицина и $11,6 \pm 1,3$ мес. в группе кларитромицина. Обращала на себя внимание небольшая группа пациентов (3 человека), которым кларитромицин назначался вместо азитромицина, на фоне низкой эффективности последнего с благоприятным клиническим эффектом (рис. 5). Среди них двое больных получали антибактериальную терапию более 2 лет. Предстоит отдельно рассмотреть данные случаи, чтобы понять, идет речь о возможной «хронизации» инфекции или о несвоевременной остановке лечения.

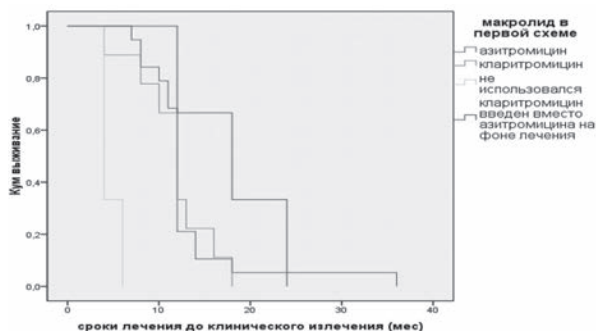


Рис. 5. Сроки терапии в зависимости от макролидной основы в группе клинического излечения МАК-инфекции

В свете изменяющегося спектра чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо также проведение дополнительных работ по сравнению эффективности того или иного препарата. Частое применение азитромицина в поликлиниках (трехдневный курс при острых респираторных вирусных инфекциях) мог дополнительно сместить чашу весов в пользу кларитромицина.

В литературе нередко встречаются данные о высокой эффективности аминогликозидов в отношении НТМ [11]. В связи с этим дополнительно было проведено сравнение сроков выживаемости и лечения пациентов, которым назначался антибактериальный препарат из этой группы (чаще всего амикацин).

В группе клинического излечения в среднем срок до окончания курса составлял $12,5 \pm 1,1$ месяцев у пациентов, которые не получали аминогликозиды, и $19,0 \pm 4,3$ месяцев у пациентов, которым добавлялся препарат данной группы к схеме терапии ($p = 0,23$).

В группе прогрессирования срок выживаемости был $5,2 \pm 2,3$ месяцев (аминогликозиды не использовались) и $5,6 \pm 0,9$ месяцев (использовались), $p = 0,6$.

Введение аминогликозида в схему лечения, таким образом, по данным этой выборки не приносило значимого изменения в прогноз для пациента, как в случае благоприятного исхода, так и в случае прогрессирования болезни.

Заключение

Предвестниками неэффективности лечения служат: медленное снижение лихорадки, длительные сроки регресса симптоматики болезни; лабораторными критериями — длительно сохраняющаяся анемия, медленный прирост CD4. Применение кларитромицина в макролидной основе терапии является более предпочтительным по результатам данной выборки. Дополнительного анализа требует сравнение клинической картины и прогноза пациентов, у которых микобактериоз развивается в рамках синдрома иммунной реконституции. Кроме того, отдельного рассмотрения заслуживает группа пациентов с явлениями хронизации инфекции и сроком лечения, достигающим 2 и 3 лет.

Литература

1. Zweijpenning S.M.H., van Ingen J., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, Vol. 39, No. 03, pp. 336–342. URL: DOI: 10.1055/s-0038-1660864.
2. Пантелеев, А.М. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 40–45.

3. Lauren F. Collins, Meredith E. Clement and Jason E. Stout. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients with Human Immunodeficiency. Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992–2015. Open Forum Infectious Diseases, 2017, Vol. 4, Issue 3, Summer. URL: DOI: 10.1093/ofid/ofx120.
 4. Heifets L. Susceptibility Testing of Mycobacterium avium Complex Isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, Vol. 40, No. 8, pp. 1759-1767.
 5. H.-B. Xu & R.-H. Jiang & L. Li. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, Vol. 33, pp.347-358. URL: DOI: 10.1007/s10096-013-1962-1.
 6. Gardner E.M., Burman W.J., DeGroote M.A., Hildred G., Pace N.R. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new Mycobacterium avium complex isolates recovered from HIV-infected patients. Clin Infect Dis., 2005, Oct 1, 41(7), pp.1041-1044.
 7. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
 8. Smibert O.C., Trubiano J.A., Cross G.B., Hoy J.F. Short Communication: Mycobacterium avium Complex Infection and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Remain a Challenge in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. AIDS Res Hum Retroviruses, 2017, Dec;33(12):1202-1204. URL: DOI: 10.1089/AID.2017.0030.
 9. Thomas T. Ward, David Rimland, Carol Kauffman, Mark Huycke, Thomas G. Evans, Leonid Heifets for the Veterans Affairs HIV Research Consortium, Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for Mycobacterium avium Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, Vol. 27, Issue 5, pp. 1278–1285. URL: DOI: 10.1086/514999.
 10. Dunne, J. Fessel, P. Kumar, G. Dickenson, P. Keiser, M. Boulous, M. Mogyros, A. C. White, P. Cahn, M. O'Connor, D. Lewi, S. Green, J. Tilles, C. Hicks, J. Bissett, M. M. E. Schneider, R. Benner. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus, *Clinical Infectious Diseases*, November 2000, Vol. 31, Issue 5, 15, pp. 1245–1252. URL: DOI: 10.1086/317468.
 11. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. Drug Resist Updat, 2012, Jun;15(3), pp.149-161. URL: DOI: 10.1016/j.drup.2012.04.001.
- References**
1. Zweijpenning S.M.H., van Ingen J., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. Semin. Respir. Crit. Care Med., 2018, Vol. 39, No. 03, pp. 336–342. URL: DOI: 10.1055/s-0038-1660864.
 2. Panteleev A.M., Dracheva, M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Kliniko-laboratornye osobennosti mikobakterioza u bol'nyh VICH-infekciej // Zhurnal infektologii., 2016. Vol. 8, No. 3, pp. 40–45 (In Russ.).
 3. Lauren F. Collins, Meredith E. Clement and Jason E. Stout. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients with Human Immunodeficiency. Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992–2015. Open Forum Infectious Diseases, 2017, Vol. 4, Issue 3, Summer. URL: DOI: 10.1093/ofid/ofx120.
 4. Heifets L. Susceptibility Testing of Mycobacterium avium Complex Isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, Vol. 40, No. 8, pp. 1759-1767.
 5. H.-B. Xu & R.-H. Jiang & L. Li. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, Vol. 33, pp.347-358. URL: DOI: 10.1007/s10096-013-1962-1.
 6. Gardner E.M., Burman W.J., DeGroote M.A., Hildred G., Pace N.R. Conventional and molecular epidemiology of macrolide resistance among new Mycobacterium avium complex isolates recovered from HIV-infected patients. Clin Infect Dis., 2005, Oct 1, 41(7), pp.1041-1044.
 7. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
 8. Smibert O.C., Trubiano J.A., Cross G.B., Hoy J.F. Short Communication: Mycobacterium avium Complex Infection and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Remain a Challenge in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. AIDS Res Hum Retroviruses, 2017, Dec;33(12):1202-1204. URL: DOI: 10.1089/AID.2017.0030.
 9. Thomas T. Ward, David Rimland, Carol Kauffman, Mark Huycke, Thomas G. Evans, Leonid Heifets for the Veterans Affairs HIV Research Consortium, Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for Mycobacterium avium Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, Vol. 27, Issue 5, pp. 1278–1285. URL: DOI: 10.1086/514999.
 10. Dunne, J. Fessel, P. Kumar, G. Dickenson, P. Keiser, M. Boulous, M. Mogyros, A. C. White, P. Cahn, M. O'Connor, D. Lewi, S. Green, J. Tilles, C. Hicks, J. Bissett, M. M. E. Schneider, R. Benner. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus, *Clinical Infectious Diseases*, November 2000, Vol. 31, Issue 5, 15, pp. 1245–1252. URL: DOI: 10.1086/317468.
 11. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D., Mouton J.W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. Drug Resist Updat, 2012, Jun;15(3), pp.149-161. URL: DOI: 10.1016/j.drup.2012.04.001.

Автор:

Савченко Михаил Андреевич – врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-85-56, e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (ЭПШТЕЙНА – БАРР И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ) У ДЕТЕЙ

Е.С. Гасилина¹, А.А. Франк¹, С.М. Китайчик², Н.П. Кабанова², Г.А. Бучина²,
Н.М. Бочкарева¹, О.В. Борисова¹, Н.С. Полежаева¹, Г.В. Санталова¹, Л.С. Целкович¹,
Р.Б. Балтер¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская областная детская инфекционная больница, Самара, Россия

Comparative evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy for infectious mononucleosis of mixed etiology (Epstein Barr and cytomegalovirus) in children

E.S. Gasilina¹, A.A. Frank¹, S.M. Kitaychik², N.P. Kabanova², G.A. Buchina², N.M. Bochkareva¹, O.V. Borisova¹,
N.S. Polezhaeva¹, G.V. Santalova¹, L.S. Tselkovich¹, R.B. Balter¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Children's Infectious Diseases Hospital, Samara, Russia

Резюме

Цель: провести сравнительную оценку эффективности иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) у детей, используя принципы доказательной медицины

Материалы и методы: проведена комплексная сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов у детей с инфекционным мононуклеозом смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной) в 3 группах детей, которые на фоне базисной терапии (патогенетической и симптоматической) получали иммуномодуляторы: I группа – 20 пациентов, получавших рекомбинантный интерферон α -2 β , II группа – 20 детей, получавших индуктор интерферона – меглюмина акридоната, и III группа – 20 детей, лечившихся синтетическим иммуномодулятором – инозином пранобексом. Группу сравнения (IV) составили 20 детей, получавших только базисную терапию.

Результаты: анализ ключевых показателей вмешательства по исходу «Длительность лихорадки менее 5 дней» показал наибольшую эффективность рекомбинантного интерферона α -2 β , менее эффективными были меглюмина акридоната и инозин пранобекс. По исходам «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» и «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» получены данные о преимуществе меглюмина акридоната. На втором месте по эффективности оказался рекомбинантный интерферон α -2 β . Все исследованные препараты не оказывают существенного влияния на выраженность гематологического синдрома. Показана целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной), отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находи-

Abstract

Objective: to conduct a comparative assessment of the effectiveness of immunomodulatory drugs in infectious mononucleosis of mixed etiology (EBV and CMV) in children, using the principles of evidence-based medicine

Materials and methods: a comprehensive comparative assessment of the effectiveness of immunomodulatory drugs in children with infectious mononucleosis EBV+CMV-etiology in 3 groups: group I-20 patients receiving recombinant interferon α -2 β , group II-20 children receiving interferon – meglumine inducer acridonacetate and group III-20 children treated with a synthetic immunomodulator-inosine pranobex. The comparison group (IV) consisted of 20 children who received basic therapy.

Results: Analysis of key intervention indicators for the outcome «fever Duration less than 5 days» showed the highest effectiveness of recombinant interferon α -2 β , less effective were meglumine acridonacetate and inosine pranobex. According to the outcomes «Reduction of lymph nodes by 2 or more times» and «Reduction of the liver and spleen by 2 or more times», data on the advantage of meglumine acridonacetate were obtained. The recombinant interferon α -2 β was the second most effective. All the studied drugs do not significantly affect the severity of the hematological syndrome. The expediency of using immunomodulatory therapy in infectious mononucleosis of EBV+CMV-etiology is shown, the deviation from the norm of the integral outcome indicator is significantly higher in the group of children who were on symptomatic therapy. The overall effectiveness of the studied immunomodulatory drugs with all clinical outcomes does not have statistically significant differences

Conclusion: the obtained data allow us to rationally approach the choice of immunomodulatory therapy, taking into account the effectiveness of clinical outcomes and the overall effectiveness of the drug.

лись на симптоматической терапии. Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов при всех клинических исходах не имеет статистически значимых различий.

Заключение: полученные данные позволяют рационально подойти к выбору иммуномодулирующей терапии с учетом эффективности по клиническим исходам и общей эффективности препарата.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, смешанная этиология (Эпштейна — Барр и цитомегаловирусная), дети, иммуномодулирующая терапия, сравнительная эффективность.

Введение

Герпетические инфекции являются одними из наиболее актуальных в инфекционной патологии, что обусловлено их широким распространением, многообразием путей передачи и чрезвычайно большим спектром клинических проявлений и осложнений. Европейским региональным бюро ВОЗ они отнесены к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [1, 2].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — часто встречающаяся клиническая форма герпес-вирусной инфекции [3], приводящая к возникновению иммунодефицитных состояний и формированию группы часто болеющих детей [4, 5].

Этиология ИМ разнообразна, представлена герпес-вирусами IV, V и VI типа и их сочетаниями. В современных условиях именно микст-инфекции встречаются наиболее часто [6].

Вопросы лечения данной формы герпетической инфекции не решены до конца, особенно в отношении иммуномодулирующей терапии. Мнения исследователей расходятся как в вопросе целесообразности ее применения вообще, так и в вопросе выборе препарата [7–9].

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна — Барр и цитомегаловирусной) (ЭБВ + ЦМВ-этиологии) у детей, используя принципы доказательной медицины.

Материалы и методы

Исследование проходило в Самарской областной детской инфекционной больнице в течение 2017–2018 гг.

Проведена комплексная сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов у детей с инфекционным мононуклеозом ЭБВ + ЦМВ-этиологии в 3 группах, сформированных методом случайной выборки, которые на фоне базисной терапии (патогенетической и симптоматической) получали иммуномодуляторы: I группа — 20 пациентов, получавших рекомбинантный интерферон α -2b, II группа — 20 детей,

Key words: infectious mononucleosis, mixed etiology (EBV+CMV), children, immunomodulatory therapy, comparative effectiveness.

получавших индуктор интерферона — меглюмина акридоната и III группа — 20 детей, лечившихся синтетическим иммуномодулятором — инозином пранобексом. Группу сравнения (IV) составили 20 детей, получавших только базисную терапию. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии включения: диагноз инфекционный мононуклеоз ЭБВ + ЦМВ этиологии, оценка тяжести заболевания как средняя, отсутствие признаков других инфекционных заболеваний и лечения противовирусными, антибактериальными и иммуномодулирующими препаратами в течение 1-го месяца перед госпитализацией, завершенность случая (выздоровление в результате лечения), возраст от 4 до 14 лет.

Для выявления этиологически значимого возбудителя ИМ использовали метод иммуноферментного анализа. Определяли в крови маркеры: ЭБВИ (JgM VCA, JgG EBNA), ЦМВИ (JgM, JgG). У всех детей была определена микст-инфекция — сочетание ВЭБ + ЦМВ.

Краткая характеристика использованных иммуномодулирующих препаратов

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (ИР). Препарат обладает иммуномодулирующими (усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням), противовирусными, антипролиферативными свойствами. Пациентам назначался препарат в виде суппозиторий для ректального применения в дозе 150 000, 500 000 МЕ в зависимости от возраста двукратно с интервалом 12 ч курсом на 10 дней с первого дня госпитализации.

Меглюмина акридоната (МА). Низкомолекулярный индуктор интерферона. Биологическая активность: противовирусная, иммуномодулирующая, противовоспалительная. Эффективен в отношении вирусов гриппа, герпеса и др. Прямое противовирусное действие: подавляет репродукцию, приводя к образованию дефектных вирусных частиц, повышает неспецифическую резистентность организма. Пациентам назначался препарат перорально 1 раз в сутки за 30 мин до еды в дозе: 4–6 лет

по 150 мг на прием, 7–11 лет по 300–450 мг на прием, старше 12 лет – 450–600 мг на прием по схеме 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е сутки.

Инозин пранобекс (ИПР). Синтетическое производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Восстанавливает функции лимфоцитов, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, ИЛ-1, ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов, потенцирует хемотаксис. Препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении цитомегаловирусов. Инозин пранобекс назначался пациентам в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3–4 приема. Продолжительность лечения – 10 дней.

Эффективность изучаемых иммуномодуляторов оценивалась по клиническим исходам (табл. 1).

Таблица 1

Клинические исходы

Клинические исходы	Макс. значение	Мин. значение
Длительность лихорадки менее 5 дней (ДФЛ)	5	2
Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз (СЛУ)	5	2
Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз (СПС)	5	2
Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз (УСМ)	5	2

Ключевыми показателями вмешательства были:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения. Рассчитывали как $A/(A+B)$, где А – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, В – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода.

ЧИК – частота исходов в группе сравнения. Рассчитывали как $C/(C+D)$, где С – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, D – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода.

ОР – относительный риск (отношение рисков) – соотношение частоты изучаемых исходов среди больных, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата. Рассчитывали как ЧИЛ/ЧИК, что позволяет определять силу связи между воздействием лекарства и изучаемым исходом. $ОР \geq 1,0$ – высокая вероятность исхода в результате лечения. $ОР < 1,0$ вероятность исхода снижается.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным препаратом, чтобы получить изучаемый исход у одного больного. Рассчитывали как $1/ЧИЛ-ЧИК$.

ОШ – отношение шансов. Показывает, во сколько раз вероятность изучаемого исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения, рассчитывали как $(A/B)/(C/D)$. $ОШ < 1$ соответствует низкой вероятности. $ОШ > 1$ соответствует высокой вероятности. $ОШ = 1$ означает такой же, как и в группе сравнения, результат.

Математическую обработку полученных данных проводили при помощи современного пакета статистического анализа SPSS Statistica версии 21. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office и CorelDraw-10.

В схему статистического исследования входили: проверка соответствия данных нормальному распределению; дескриптивная статистика с использованием непараметрических критериев для определения значимости различий (критерий χ^2); анализ таблиц сопряженности, системный многофакторный анализ с определением интегральных показателей [10].

Результаты и обсуждение

В результате анализа клинических исходов при применении различных иммуномодуляторов нами были составлены таблица сопряженности и рассчитаны ключевые показатели вмешательства (рис. 1; табл. 2, 3).

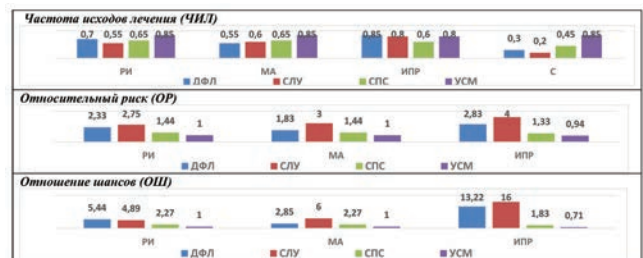


Рис. 1. Ключевые показатели эффекта вмешательства в изучаемых группах детей с ИМ ЭБВ + ЦМВ

Анализ исхода: «Наличие фебрильной лихорадки более 5 дней»

Фебрильная лихорадка ($38,0-39,5^\circ$) наблюдалась у 100% пациентов. В группе детей, находящихся на базовой терапии, у 6 (30,0%) пациентов данный синдром купировался к 5-му дню лечения. В группах, получавших иммуномодуляторы, процент положительного исхода был выше (РИ – 14/70,0%; МА – 11/55,0%; ИПР – 17/85,0%).

Длительность лихорадочного синдрома у всех наблюдавшихся детей составила: до суток – у 9 (11,3%); от 2 до 3 дней – у 13 (16,3%); от 4 до 5 дней – у 26 (32,4%); от 6 до 7 суток – у 24 детей (30,0%); более 8 суток – у 8 детей (10,0%).

Таблица 2

Сводная таблица сопряженности. Количество детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ с отрицательным и положительным результатами лечения в изучаемых группах

РИ – группа I n = 20		МА – группа II n = 20		ИПР – группа III n = 20		С – группа IV n = 20	
–	+	–	+	–	+	–	+
<i>Исход: «Длительность лихорадки менее 5 дней»</i>							
6	14	6	14	3	17	14	6
<i>Исход: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»</i>							
9	11	8	12	4	16	15	5
<i>Исход: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»</i>							
7	13	7	13	8	12	11	9
<i>Исход: «Уменьшение содержания мононуклеаров в 2 и более раз»</i>							
3	17	3	17	4	16	3	17

Таблица 3

Ключевые показатели эффекта вмешательства в изучаемых группах детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (ДИ 95%)	ЧБНЛ (ДИ 95%)	ОШ (ДИ 95%)	χ^2	p
<i>Исход: «Наличие фебрильной лихорадки менее 5 дней»</i>							
Группы I и IV	0,70	0,30	2,33 (1,69 – 3,24)	3 (2,50) (2 – 7)	5,44 (2,85 – 10,46)	30,4	0,0005
Группы II и IV	0,55	0,30	1,83 (1,28 – 2,66)	4 (4,00) (1 – 9)	2,85 (1,53 – 5,33)	11,8	0,0014
Группы III и IV	0,85	0,30	2,83 (2,14 – 3,65)	2 (1,82) (1 – 4)	13,22 (6,27 – 28,31)	59,6	0,0005
<i>Исход: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,55	0,20	2,75 (1,78 – 4,37)	3 (2,86) (1 – 8)	4,89 (2,50 – 9,65)	24,66	0,0005
Группы II и IV	0,60	0,20	3,00 (1,96 – 4,71)	3 (2,50) (1 – 7)	6,00 (3,05 – 11,91)	31,69	0,0005
Группы III и IV	0,80	0,20	4,00 (2,76 – 5,85)	2 (1,67) (1 – 4)	16,00 (7,60 – 34,18)	69,62	0,0005
<i>Исход: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,65	0,45	1,44 (1,10 – 1,89)	5 (5,00) (3 – 11)	2,27 (1,24 – 4,18)	7,29	0,0078
Группы II и IV	0,65	0,45	1,44 (1,10 – 1,89)	5 (5,00) (3 – 11)	2,27 (1,24 – 4,18)	7,29	0,0078
Группы III и IV	0,60	0,45	1,33 (1,00 – 1,77)	7 (6,67) (1 – 18)	1,83 (1,01 – 3,35)	3,93	0,048
<i>Исход: «Уменьшение содержания мононуклеаров в 2 и более раз»</i>							
Группы I и IV	0,85	0,85	1,00 (0,89 – 1,13)	–	1,00 (0,43 – 2,32)	0,000	1,0005
Группы II и IV	0,85	0,85	1,00 (0,89 – 1,13)	–	1,00 (0,43 – 2,32)	0,000	1,0005
Группы III и IV	0,80	0,85	0,94 (0,83 – 1,08)	0 (0,20) (0 – 1)	0,71 (0,32 – 1,56)	0,55	0,4571

По данному исходу все препараты показали статистически значимую эффективность по сравнению с группой сравнения (ЧИЛ: РИ — 0,70; МА — 0,55; ИПР — 0,85; ЧИК — 0,20; $p < 0,05$ для всех препаратов). Показатель ОР для рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса был значимо выше единицы (2,33 при ДИ: 1,69 — 3,24; 1,83 при ДИ: 1,28 — 2,66; 2,83 при ДИ: 2,14 — 3,65 соответственно), что позволило определять силу связи между воздействием лекарств и изучаемым исходом как высокую. Показатель ОШ при применении всех изучаемых препаратов имел значение $> 1,0$, что соответствовало высокой вероятности купирования лихорадочного синдрома в первые 5 дней болезни при применении любого из изучаемых препаратов. Обращает на себя внимание, что по сравнению с группой IV при лечении иммуномодуляторами у каждого второго — четвертого больного можно ожидать положительный результат лечения (ЧБНЛ: рекомбинантного интерферона α — 2 β — 3 (2,50) при ДИ: 2 — 7; меглюмина акридоацетата — 4 (4,00) при ДИ: 1 — 9; инозина пранобекса — 2 (1,82) при ДИ: 1 — 4). То есть инозин пранобекс обладает наибольшей эффективностью.

При сравнении эффективности препаратов между собой показано, что в отношении исхода «Наличие фебрильной лихорадки менее 5 дней» эффективность всех рассматриваемых препаратов оказалась равной, о чем свидетельствуют значения показателя ОР, близкие к 1,0 (рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата 1,04 при ДИ: 0,87 — 1,25; рекомбинантного интерферона α -2 β и инозина пранобекса 0,91 при ДИ: 0,78 — 1,08; меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса 0,87 при ДИ: 0,74 — 1,04). Разность между показателями во всех группах статистически недостоверна (рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата: $\chi^2 = 0,1$, $p = 0,75$; рекомбинантного интерферона α -2 β и инозина пранобекса: $\chi^2 = 1,00$, $p = 0,32$; меглюмина акридоацетата и инозина пранобекса: $\chi^2 = 2,16$, $p = 0,14$).

Анализ исхода: «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз»

Увеличение лимфатических узлов шейной группы наблюдалось у всех детей от единичных, расположенных цепочкой, до спаянных между собой, образующих «пакеты»: до 1,0 см — у 27 детей (33,8%); от 1,0 до 2,0 см — у 43 детей (53,8%); от 2,5 до 3,0 см — у 8 детей (10,0%); более 3,5 см — у 2 детей (2,5%). Лимфатические узлы были плотными, безболезненными, не спаянными с окружающими тканями.

По исходу «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» у детей, лечившихся рекомбинантным интерфероном α -2 β , положительный результат был получен в 55,0% случаев, при лечении меглюмина акридоацетатом у 60,0% пациентов, в группе детей, получавших инозин пранобекс, благоприятный исход был у 80,0% детей. То есть эффективность всех рассматриваемых препаратов по сравнению с детьми, не получавшими иммуномодулирующую терапию, была высокой. Разность статистически достоверна (рекомбинантный интерферон α -2 β : $\chi^2 = 24,66$, $p = 0,0005$; меглюмина акридоацетат: $\chi^2 = 31,69$, $p = 0,0005$; инозин пранобекс: $\chi^2 = 69,62$, $p = 0,0005$). Показатели ОШ и ОР при применении всех исследуемых препаратов были значимо выше единицы (ОШ — рекомбинантный интерферон α -2 β : 4,89 при ДИ: 2,50 — 9,65; меглюмина акридоацетат: 6,00 при ДИ: 3,05 — 11,91; инозин пранобекс: 16,00 при ДИ: 7,60 — 24,18 и ОР — рекомбинантный интерферон α -2 β : 2,75 при ДИ: 1,38 — 4,37; меглюмина акридоацетат: 3,00 при ДИ: 1,96 — 4,71; инозин пранобекс: 4,00 при ДИ: 2,76 — 5,85), что дает возможность предполагать высокую вероятность сокращения лимфатических узлов при их применении. Число больных, которых необходимо лечить, для того, чтобы получить положительный исход у одного больного в группах I и II, было равно 3, что означает, что «сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» наблюдается у каждого третьего больного и свидетельствует о высокой эффективности данных препаратов. При использовании инозина пранобекса ЧБНЛ = 2 (ДИ: 1 — 4), то есть у каждого второго пациента может быть получен благоприятный исход.

Сравнение эффективности рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата между собой показало отсутствие значимых различий по ключевым показателям вмешательства ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,77$). Эффективность инозина пранобекса выше, чем рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоацетата, о чем говорят высокие значения ОР и ОШ, свидетельствующие о большей вероятности «сокращения лимфатических узлов в 2 и более раз» при применении инозина пранобекса (РИ: $\chi^2 = 11,22$, $p = 0,002$; МА: $\chi^2 = 8,60$, $p = 0,004$ разность статистически достоверна).

Анализ исхода: «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз»

У детей обследуемых групп имел место синдром гепатоспленомегалии. В большинстве случаев наблюдалось увеличение печени на 1,5 — 2,0 см ниже края реберной дуги, размер селезенки — от 1,5 до 3,0 см (табл. 4).

Таблица 4

Размеры увеличения печени и селезенки

Размер увеличения	Печень		Селезенка	
	Абс.	%	Абс.	%
До 1,0 см	21	26,3	7	8,8
От 1,5 до 2,0 см	40	50,0	36	45,0
От 2,5 до 3,0 см	10	12,5	33	41,2
Более 3,0 см	9	11,2	4	5,0
Всего	80	100	80	100

Биохимическое исследование крови проводилось у всех детей с целью оценки состояния печени и включало в себя определение общего белка и его фракций, активности АлАт, АсАт, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы.

Функциональные нарушения печени выявлены у 35 (43,9%) детей: повышение АлАт (от 46 до 488 ЕД/л), АсАт (от 40 до 283,0 ЕД/л). В 19,7% случаев определялось повышение тимоловой пробы от 4,3 до 16,8 ЕД. Уровень щелочной фосфатазы был повышен у 7 (8,8%) пациентов от 790 до 599,2 ЕД/л.

УЗИ-исследование органов брюшной полости в связи с выраженной гепатоспленомегалией, проводилось у 23 (28,8%) детей. У всех были обнаружены диффузные изменения печени и селезенки.

Благоприятный исход в отношении синдрома гепатоспленомегалии был получен с одинаковой частотой при применении всех изучаемых препаратов (РИ: 65%; МА: 65%; ИПР: 60%). По сравнению с показателями в группе детей, получавших базисную терапию (45%), получена достоверная разность в пользу иммуномодулирующей терапии (РИ: $\chi^2=7,29$, $p=0,0078$; МА: $\chi^2=7,29$, $p=0,0078$; ИПР: $\chi^2=3,93$, $p=0,05$).

Число больных, которых необходимо пролечить изучаемыми лекарственными средствами для предотвращения 1-го неблагоприятного исхода, равно для рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоната — 5 (ДИ: 3–11), а для инозина пранобекса — 7 (ДИ: 1–18). Другими словами, у каждого 5-го больного, леченного рекомбинантным интерфероном α -2 β и меглюмина акридоната, будет отмечаться положительный эффект терапии по сравнению с детьми, не лечившимися иммуномодуляторами. Что касается применения инозин пранобекса, то ЧБНЛ составило 7, то есть только у каждого 7-го больного можно ожидать быстрого сокращения печени и селезенки. То есть эффект в III группе несколько ниже.

Значения ОР при применении рекомбинантного интерферона α -2 β и меглюмина акридоната (1,44 при ДИ: 1,10–1,89 и 1,44 при ДИ: 1,10–1,89

соответственно) и ОШ (2,27 при ДИ: 1,24–4,18 и 2,27 при ДИ: 1,24–4,18) свидетельствовали о высокой вероятности быстрого сокращения печени и селезенки при лечении этими препаратами.

У детей, лечившихся инозином пранобексом ОР — 1,33 при ДИ: 1,00–1,77 и ОШ — 1,83 при ДИ: 1,01–3,35, были более близки к 1,0, что свидетельствует о том, что вероятность благоприятного исхода ниже, чем при лечении интерфероном и индуктором.

При анализе сравнительной эффективности оцениваемых препаратов разность по показателям ЧИЛ, ОШ и ОР между I и II группами статистически недостоверна ($\chi^2=0,09$, $p=0,77$), что позволяет сделать вывод об одинаковой эффективности рассматриваемых препаратов по исходу «сокращение печени и селезенки в 2 и более раз». Получена достоверная разность между I и III группами ($\chi^2=4,62$, $p=0,03$), которую можно трактовать в пользу применения рекомбинантного интерферона α -2 β .

Анализ исхода: «Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз»

Изменения периферической крови у наблюдавшихся детей были представлены лимфоцитозом и качественными изменениями моноклеаров (атипичные моноклеары от 5 до 60%). Более 30% атипичных моноклеаров в периферической крови было у 18 детей (22,9%), а у 15 из этих детей процент атипичных моноклеаров превысил 40.

Полученные данные демонстрируют отсутствие влияния рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоната и инозина пранобекса на содержание атипичных моноклеаров. Процент положительных исходов был высоким во всех группах, в том числе в группе сравнения. Разность между группами была статистически недостоверна ($p=1,00$; $1,00$; и $0,46$ соответственно).

Число больных, которых нужно лечить всеми препаратами, для всех препаратов по сравнению с группой сравнения равно нулю (0,00), что свидетельствует об отсутствии клинического эффекта от лечения.

Относительный риск для рекомбинантного интерферона α -2 β , меглюмина акридоната и инозина пранобекса составил 1,00 (ДИ: 0,89–1,13), 1,00 (ДИ: 0,89–1,13) и 0,94 (ДИ: 0,83–1,08), что говорит о равной вероятности снижения количества моноклеаров независимо от применяемой иммуномодулирующей терапии.

Полученные в ходе системного многофакторного анализа многофакторные математические модели (табл. 5, рис. 2) позволили оценить эффективность всех рассматриваемых препаратов по каждому клиническому исходу и эффективность в целом.

Таблица 5

**Результаты СМА эффективности РИ, МА
и ИПР у детей с ИМ ЭБВ+ЦМВ**

Составляющие модели	РИ	МА	ИПР
Длительность лихорадки менее 5 дней	1,18	1,22	1,11*
Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз	1,39	1,38	1,19*
Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз	1,24	1,31*	1,36*
Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз	0,96	1,02	1,00
Модель эффективности	1,19	1,23*	1,16*

* $p \leq 0,05$ между I(РИ) и II(МА) группами; I(РИ) и III(ИПР) группами;

** $p \leq 0,05$ между II(РИ) и III(ИПР) группами.

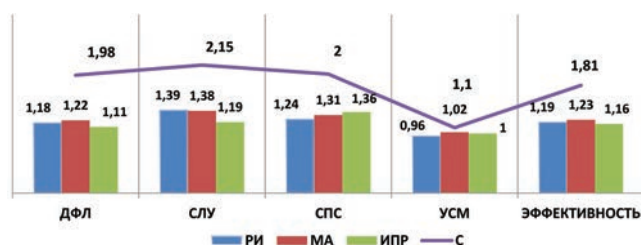


Рис. 2. Графическое изображение многофакторных математических моделей эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с ИМ ЭБВ + ЦМВ

По исходу «Длительность фебрильной лихорадки менее 5 дней» наиболее эффективным оказался инозин пранобекс ($MB = 1,11$, разность с рекомбинантным интерфероном $\alpha-2\beta$ и меглюмином акридоната статистически достоверна), менее эффективными были рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ и меглюмина акридоната ($MB = 1,18$ и $MB = 1,22$, разность между собой статистически недостоверна). Системный многофакторный анализ исхода «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» показал значимую эффективность инозина пранобекса в отношении сокращения лимфоузлов ($MB = 1,19$, разность с РИ и МА статистически достоверна). По исходу «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» наиболее эффективным оказался рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ ($MB = 1,24$). Что касается исхода «Уменьшение содержания моноклеаров в 2 и более раз», то клиническая эффективность всех иммуномодулирующих препаратов не доказана (MB рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta = 0,96$; MB меглюмина акридоната = $1,02$; MB инозина пранобекса = $1,00$). Разность между значениями MB статистически недостоверна.

Системный многофакторный анализ показал целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при ИМ ЭБВ + ЦМВ-этиологии, отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии ($MB = 1,81$). Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов с учетом всех клинических исходов выше при применении инозина пранобекса ($MB = 1,16$), на втором месте по эффективности был рекомбинантный интерферон $\alpha-2\beta$ ($MB = 1,19$), меньшая эффективность была у меглюмина акридоната ($MB = 1,23$).

Выводы

1. Анализ ключевых показателей вмешательства по исходу «Длительность лихорадки менее 5 дней» с высокой степенью достоверности показал, что все исследуемые препараты показали равную статистически значимую эффективность по отношению к группе сравнения с некоторым преимуществом инозина пранобекса.

2. По исходу «Сокращение лимфатических узлов в 2 и более раз» получены данные о более высокой эффективности инозина пранобекса, чем рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta$ и меглюмина акридоната, о чем говорят высокие значения ОР и ОШ, свидетельствующие о большей вероятности «сокращения лимфатических узлов».

3. По исходу «Сокращение печени и селезенки в 2 и более раз» получены данные о преимуществе рекомбинантного интерферона $\alpha-2\beta$. На втором месте по эффективности оказался меглюмин акридоната, менее эффективен был инозин пранобекс. Показатели «Относительный риск» и «Отношение шансов» свидетельствуют о низкой вероятности неблагоприятного исхода при применении интерферонов и их индукторов.

4. Все исследованные препараты не оказывают существенного влияния на выраженность гематологического синдрома. Показатели отношения шансов, относительного риска и числа больных, которых необходимо пролечить для получения одного положительного результата, демонстрируют высокую вероятность развития затяжного гематологического синдрома. Разность в эффективности препаратов математически не подтверждена.

5. Показана целесообразность применения иммуномодулирующей терапии при инфекционном моноклеозе ЭБВ + ЦМВ этиологии, отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии. Общая эффективность исследуемых иммуномодулирующих препаратов с учетом всех клинических исходов не имеет статистически значимых различий.

6. Полученные данные об эффективности препаратов позволят рационально подойти к выбору иммуномодулирующей терапии с учетом эффективности по клиническим исходам и общей эффективности препарата.

Литература

1. Боковой, Е.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей и родителей : учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов / Е.Г. Боковой, А.И. Егоров. — М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. — 226с.: ил.
2. Герпес-вирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод. рекомендации / авт.-сост. Н.В. Каражас [и др.]. — М.: Спецкнига, 2017. — 155 с.
3. Шарипова, Е.В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. — 2013. — Т.5, № 2. — С. 5—12.
4. Часто болеющий ребенок в практике педиатра / В.П. Вавилова [и др.]. — Кемерово, 2018. — 175 с.
5. Харламова, Ф.С. Роль герпетической инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Педиатрия. — 2017. — Т. 96, № 4. — С. 42—47.
6. Харламова, Ф.С. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2017. — Т. 95, № 16(2). — С.185—189.
7. Боковой, А.Г. Иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А.Г. Боковой [и др.] // Клинический вестник. — 2014. — № 3.
8. Мартынова, Г.П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона α -2 β в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г.П. Мартынова, Я.А. Богвилене, Л.А. Иккес // Инфекционные болезни. — 2018. — Т.16, № 2. — С. 54—61.
9. Тимченко, В.Н. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатрия. — 2018. — Т.9, № 6 — С. 77—82.
10. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. — Изд. 2-е перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 242 с.

References

1. Bokovoj E.G., Egorov A.I. Gerpесvirusnye infektsii u detej i roditel'ej: Uchebnoe posobie dlya studentov, vrachej-pediatrov, infektsionistov, immunologov. — M.: TSentr strategicheskoy kon'yunktury, 2014. — 226s.: il.
2. Gerpесvirusnye infektsii u detej (ehpidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika): metod. rekomendatsii / Avt.-sost. N.V. Karazhas [i dr.]. — M.: Spetskniga, 2017. — 155s.
3. Sharipova E.V. Gerpесvirusnye infektsii i infektsionnyj mononukleoz / E.V. Sharipova, I.V. Babachenko // Zhurnal infektsiologii. — 2013. — T.5, №2. — S.5-12.
4. Chasto boleuyushhij rebenok v praktike pediatri / V.P. Vavilova, A.M. Vavilov, T.A. Tarasov, A.A. CHerkaeva. — Kemerovo, 2018. — 175s.
5. Kharlamova F.S. Rol' gerpeticheskoy infektsii IV, V i VI tipov v infektsionnoj i somaticheskoy patologii u detej / F.S. Kharlamova, N.YU. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchajkin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova // Pediatriya. — 2017. — T.96, №4. — S.42-47.
6. Kharlamova F.S. Rezul'taty mnogoletnego izucheniya gerpесvirusnoj infektsii na kafedre infektsionnykh boleznej u detej RNIMU im. N.I. Pirogova / F.S. Kharlamova, N.YU. Egorova, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, E.V. Simonova, T.M. Lebedeva, N.A. Guseva, O.V. SHamsheva // Detskie infektsii. — 2017. — T.95, №16(2). — S.185-189.
7. Bokovoj A.G. Immunomodulyatory v kompleksnoj terapii infektsionnogo mononukleozu u detej / A.G. Bokovoj, I.V. Kovalev, L.F. Makaveeva, O.A. Volodina // Klinicheskij vestnik. — 2014. — №3.
8. Martynova G.P. Klinicheskaya ehffektivnost' kompleksnogo ispol'zovaniya rekombinantnogo interferona α -2 β v terapii infektsionnogo mononukleozu u detej / G.P. Martynova, YA.A. Bogvilene, L.A. Ikkes // Infektsionnye bolezni. — 2018. — T.16, №2. — S.54-61.
9. Timchenko V.N. VEHB-monomukleoz na gospital'nom ehtape: klinicheskaya kharakteristika i ehhtiotropnaya terapiya u detej razlichnogo vozrasta / V.N. Timchenko, S.L. Bannova, N.V. Pavlova, E.B. Pavlova, T.A. Kaplina, A.V. Fedorova, O.V. Bulina, A.L. Balashov, ZH.-K. KHakizimana // Pediatriya. — 2018. — T.9, №6 — Syu77-82.
10. Kotel'nikov G.P. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno-obosnovannaya meditsinskaya praktika: monografiya. — izd. 2-e pererab i dop. / G.P. Kotel'nikov, A.S. SHpigel'. — M.: GEHOTAR-Media, 2012. — 242 s.

Авторский коллектив:

Гасилина Елена Станиславовна — заведующая кафедрой детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Франк Анна Андреевна — аспирант кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: frankan@rambler.ru

Китайчик Сергей Михайлович — главный врач Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н., доцент; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru.

Кабанова Наталья Павловна — заместитель главного врача по педиатрии Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н.; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: natk1004@mail.ru

Бучина Галина Анатольевна — заведующая детским инфекционным отделением № 2 Самарской областной детской инфекционной больницы; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru

Бочкарева Наталия Михайловна — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(846)994-75-38, e-mail: nat.177@mail.ru

Борисова Ольга Вячеславовна — профессор кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru

Полежаева Наталья Сергеевна — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)9947538, e-mail: natali146@icloud.com

Санталова Галина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: galina.santalova@mail.ru

Целкович Людмила Савельевна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Балтер Регина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ж.-К. Хакизimana¹, Е.Б. Ястребова², В.Н. Тимченко¹, Д.А. Гусев^{2,3}, О.В. Булина¹

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

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

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

Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease

J.-C. Hakizimana¹, E.B. Yastrebova², V.N. Timchenko¹, D.A. Gusev^{2,3}, O.V. Bulina¹

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

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

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

Резюме

Цель: анализ клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ-инфекции и противовирусной терапии у детей на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением в отделении материнства и детства находилось 90 детей с ВИЧ-инфекцией, которые были распределены на 3 группы: 1-я группа — 35 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в первые 2 мес. жизни, 2-я группа — 25 чел. с установленным диагнозом в возрасте 6–12 мес. и 3-я группа (30 чел.) с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в возрасте старше 2 лет. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 8.0).

Результаты. Раннее выявление ВИЧ-инфекции и начало антиретровирусной терапии обусловили, отсутствие клинических проявлений болезни, низкий уровень РНК ВИЧ в крови и нормальные показатели CD4-лимфоцитов, что сохранялось в течение 3 лет наблюдения. Выявление ВИЧ-инфекции и старт антиретровирусной терапии в первые 6–12 мес жизни детей характеризовались клинической симптоматикой вплоть до поражения центральной нервной системы, высоким уровнем РНК ВИЧ в крови, умеренным снижением CD4-лимфоцитов, с нормализацией показателей через 3–6 мес лечения и через 3 года наблюдения. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей (старше 2 лет) характеризуется тяжелыми формами болезни с вторичными проявлениями — СПИД в 20,0 % случаев, низкими показателями CD4-лимфоцитов, поражением центральной нервной системы с формированием спастической диплегии, медленными темпами восстановления иммунитета. Применение препарата «Виферон», суппозитории ректальные в комбинированном лечении ВЭБ-моноклеоза и генерализованной формы ЦМВ-инфекции позволяет купировать в ранние сроки основные симптомы герпес-вирусных инфекций и нормализовать лабораторные показатели.

Abstract

Purpose of the study. Analysis of clinical and laboratory features of the course of HIV infection and antiviral therapy in children at different stages of the disease.

Materials and methods. Under supervision in the department of motherhood and childhood there were 90 children with HIV infection, which were divided into 3 groups: 1st group — 35 people, with a diagnosis of HIV infection in the first 2 months of life, group 2 — 25 people, with a diagnosis at the age of 6–12 months and the 3rd group (30 people) with a diagnosis of HIV infection over the age of 2 years. Statistical processing of the research results was carried out using the software package Statistica for Windows (version 8.0).

Research results. Early detection of HIV infection and the beginning of antiretroviral therapy (ARVT) led to the absence of clinical manifestations of the disease, low levels of HIV RNA in the blood and normal levels of CD4 lymphocytes, which persisted for 3 years of observation. The detection of HIV infection and the start of ART in the first 6–12 months of life of children was characterized by clinical symptoms up to CNS damage, high levels of HIV RNA in the blood, moderate decrease in CD4 lymphocytes, with normalization after 3–6 months of treatment and after 3 years of observation. Late diagnosis of HIV infection in children — over 2 years of age is characterized by severe forms of the disease with secondary manifestations — AIDS in 20,0 % of cases, low rates of CD4 lymphocytes, damage to the central nervous system with the formation of spastic diplegia, and slow recovery of immunity. The use of the drug Viferon, rectal suppositories in the combined treatment of EBV-mononucleosis and a generalized form of CMV infection allows the early treatment of the main symptoms of herpes virus infections and normalization of laboratory parameters.

Conclusion Our prospective study showed that mother-to-child transmission of HIV was realized due to the absence of the first stage of chemoprophylaxis (during pregnancy), and was also aggravated in 9 cases (10,0 %) by breastfeeding. The severity of the clinical manifestations of HIV infection, the levels of CD4-lymphocytes and HIV RNA in the blood directly depend on the period of detection and the initiation of ART

Заключение. Проведенное нами проспективное исследование показало, что передача ВИЧ от матери ребенку реализовалась по причине отсутствия проведения первого этапа химиопрофилактики (во время беременности), а также усугублялась в 9 случаях (10,0 %) грудным вскармливанием. Выраженность клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровни CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови напрямую зависят от срока выявления и начала антиретровирусной терапии у детей. Включение в этиопатогенетическую терапию коморбидных герпес-вирусных заболеваний (ВЭБ-моноклеоз, генерализованная форма ЦМВ-инфекции) человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарата «Виферон» суппозитории ректальные) является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, клинические проявления, антиретровирусная терапия.

Введение

По данным Федерального научного центра по профилактике и борьбе со СПИД, за весь период наблюдения к концу 2018 г. родилось 191 882 живых ребенка от ВИЧ-инфицированных матерей, из них у 10 882 чел. подтверждена ВИЧ-инфекция, из них 89,0% получают антиретровирусную терапию (АРВТ), 4,0% погибли от СПИД [1, 2].

У ВИЧ-инфицированных детей в случае поздней диагностики заболевания или при отсутствии проведения АРВТ возрастают риски развития вторичных инфекций, в том числе с тяжелыми осложнениями и летальными исходами [1, 3]. В структуре вторичной патологии у детей часто регистрируются поражения нервной системы различной этиологии (50–90%), туберкулез (14–65%), кандидоз слизистой оболочки полости рта (28–67%), герпес-вирусные инфекции (10–70%), в том числе простой герпес (3–5%) и Эпштейна – Барр-вирусная инфекция (2–5%), хронический вирусный гепатит С (5–22%) [4, 5]. Частота сопутствующих заболеваний на стадии СПИД представлена следующим образом: болезни нервной системы – 80–90%, болезни кожи различной этиологии (грибковая, вирусная, бактериальная) – 90–95%, пневмоцистная пневмония – 33%, респираторные вирусные инфекции дыхательных путей – 32–40%, токсоплазмоз головного мозга – 10–50%, генерализованная цитомегаловирусная инфекция – 10–20% [1, 5, 6]. В России за все годы наблюдения умерло 326 детей (4,0%) с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, в Санкт-Петербурге – 18 детей (4%). Непосредственными причинами смерти детей в городе явились: пневмоцистная пневмония – 9 чел. (50,0%), генерализованная цитомегаловирусная инфекция – 5 чел. (27,6%), токсоплазмоз головного мозга – 1 чел. (5,6%), криптоспориоз – 1 чел. (5,6%), атипичный микобактериоз – 1 чел. (5,6%), лимфобластная лимфома – 1 чел. (5,6%) [7–8].

in children. The inclusion of human recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (Viferon rectal suppositories) in the etiopathogenetic therapy of comorbid herpes virus diseases (EBV-mononucleosis, a generalized form of CMV infection) is effective and safe.

Key words: HIV-infection, children, clinical implications, HAART.

Особое внимание уделяется АРВТ у детей, т.к. для ее эффективного проведения препараты должны быть эффективными, нетоксичными, удобными в приеме [3, 4, 6, 9–11].

Цель исследования — анализ клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ-инфекции и противовирусной терапии детей на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование на базе отделения материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Под наблюдением врачей-педиатров находилось 90 детей с ВИЧ-инфекцией, которые были распределены на 3 группы: 1-я группа – 35 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в первые 2 мес. жизни, 2-я группа – 25 чел. с установленным диагнозом в возрасте 6–12 мес. и 3-я группа – 30 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в возрасте старше 2 лет.

Проведена оценка основных клинических и лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции у детей к моменту установления диагноза, а также динамика показателей РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови исследуемых пациентов на старте АРВТ и через 3 мес., 6 мес., 12 мес., 24 мес. и 36 мес. от начала лечения. Всем детям была назначена АРВТ, схема подбиралась согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, 2017 [9]. Кроме того, проводилась диагностика оппортунистических инфекций и их лечение [12].

Стадии заболевания детям выставлялись, учитывая Российскую классификацию ВИЧ-инфекции, 2006. Диагноз «ВИЧ-инфекция» у детей устанавливался согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, 2017 [9]. Качественная ПЦР ДНК ВИЧ проводилась при помощи отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и

коммерческой тест-системы фирмы «Roche» — «Amplicor HIV-1 Monitor test». У детей в возрасте старше 18 мес. ВИЧ-инфекция подтверждена выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях ИФА и иммуноблота. Определение уровня CD4 лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлюориметре FACS CALIBUR («Becton Dickinson», США) с использованием трехцветных реагентов TriTEST CD3/CD4/CD8 («Becton Dickinson», США). Диагностику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общий уровень билирубина, глюкоза, креатинин, амилаза) проводили при помощи стандартной методики и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor.

В свою очередь, исследования крови методом ПЦР ДНК CMV, ДНК EBV выполнялись тест-системами ИнтерЛабСервис, Россия, постановка методом ИФА на антитела к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр проводилась с использованием диагностикумов фирмы «Вектор-Бест», Россия.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 8.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

Результаты и обсуждение

Анализируемые 90 детей с ВИЧ-инфекцией распределились по стадиям (Российская классификация, 2006) следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей с ВИЧ-инфекцией по стадиям, n=90

Стадии ВИЧ-инфекции	Абс. (%)
2А	40 (44,5)
2Б	17 (18,9)
2В	3 (3,3)
4А	11 (12,2)
4Б	13 (14,4)
4В	6 (6,7)

Из 90 детей 56 чел. (62,2%) составили мальчики и 34 чел. (37,8%) — девочки. Причинами перинатального инфицирования ВИЧ явились: в 65 случаях (72,2%) — отсутствие пренатального наблюдения, а значит, и проведения химиопрофилактики (ХП) на этапе беременности, а также активное употребление внутривенных наркотиков. АРВТ 16 женщин (17,8%) начинали во время беременности, но самостоятельно прервали, 9 чел. (10,0%) отказались от проведения лечения. Кроме того, в 9 слу-

чаях (10,0%) отмечены эпизоды кормления младенцев грудным молоком. 38 детей (42,2%) родились недоношенными, что также относится к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

В данном исследовании преобладали дети с острой ВИЧ-инфекцией к моменту установления диагноза (66,7%), в свою очередь, в 6,7% случаев пациенты находились на стадии СПИД. Всем детям была назначена АРВТ. Схемы стартовой терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Стартовые схемы АРВТ детей с ВИЧ-инфекцией, n=90

Схема АРВТ	Абс. (%)
Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	27 (30,0)
Зидовудин + ламивудин + невирапин	17 (18,9)
Абакавир + ламивудин + лопинавир/ритонавир	46 (51,1)

В связи с развитием анемии на фоне приема зидовудина у 11 детей произведена замена на абакавир, у 5 чел. возникла аллергия на невирапин, в связи с чем препарат был заменен на лопинавир/ритонавир, у 11 чел. — гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, у 5 чел. — рвота, что послужило поводом перехода на ралтегравир.

Основные схемы терапии детей с ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные схемы АРВТ детей с ВИЧ-инфекцией, n=90

Схемы АРВТ	Абс. (%)
Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	16 (17,8)
Зидовудин + ламивудин + невирапин	12 (13,3)
Абакавир + ламивудин + лопинавир/ритонавир	46 (51,1)
Абакавир + ламивудин + ралтегравир	13 (14,4)
Зидовудин + ламивудин + ралтегравир	3 (3,4)

Абсолютное большинство детей получают схему АРВТ с нуклеозидной основой абакавир + ламивудин (65,5%) и третьим компонентом 68,9% — лопинавир/ритонавир, 17,8% — ралтегравир и 13,3% — невирапин.

1-ю группу составили 25 мальчиков и 10 девочек. Диагноз установлен в среднем в $29,0 \pm 8,0$ дней жизни. В большинстве случаев (24 чел. — 68,6%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 3 женщины отказались от приема АРВТ и 8 чел. терапию получили в Цен-

тре СПИД, однако самостоятельно ее прервали. Трех детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,6 \pm 0,8$ кг. Из 35 новорожденных 12 чел. (34,3%) были недоношенными и рожденными на сроке $35,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Стадии ВИЧ-инфекции оказались у 28 чел. (80,0%) 2А и у 7 чел. (20,0%) 2Б. Клинические проявления к моменту установления диагноза: у 4 чел. — гепатоспленомегалия, 3 чел. — дерматит (эритематозная макуло-папулезная сыпь на теле) (табл. 4).

Таблица 4

**Структура клинической патологии
и лабораторных показателей у детей
с ВИЧ-инфекцией к сроку установления
диагноза, n=90**

Клинические проявления	Первая группа, n = 35, абс. (%)	Вторая группа, n = 25, абс. (%)	Третья группа, n = 30, абс. (%)
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	0*	7 (28,0)	21 (70,0)**
Рецидивирующие ОРВИ	0*	5 (20,0)	15 (50,0)**
Гепатомегалия	4 (11,4)	4 (16,0)	21 (70,0)**
Спленомегалия	4 (11,4)	4 (16,0)	20 (66,7)**
Дерматит	3 (8,6)	6 (24,0)	10 (33,3)**
Рецидивирующие гнойные инфекции	0	3 (1,2)	4 (13,3)**
Анемия	0*	6 (24,0)	12 (40,0)**
Тромбоцитопения	0*	4 (16,0)	10 (33,3)**
Гипотрофия	0*	7 (28,0)	11 (36,7)
Задержка психического и моторного развития	0*	5 (20,0)	16 (53,3)**
Орофарингеальный кандидоз	0*	7 (28,0)	9 (30,0)
ВЭБ-моноклеоз	1 (2,9)*	3 (12,0)	6 (20,0)**
ЦМВ-инфекция	0*	3 (12,0)	6 (20,0)
Менингоэнцефалит	0*	3 (12,0)	4 (13,3)

* — достоверность различий между первой, второй и третьей группами,

** — достоверность различий между третьей, первой и второй группами, $p < 0,05$.

С 29-го дня жизни детям назначена АРВТ по схеме зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир (18 чел.) и зидовудин + ламивудин + невирапин (17 чел.). С 3 месячного возраста у 6 детей произошла замена зидовудина на абакавир в связи с анемией, у 5 детей — на лопинавир/ритонавир в связи с аллергией. Эффективность АРВТ представлена на рисунке 1.

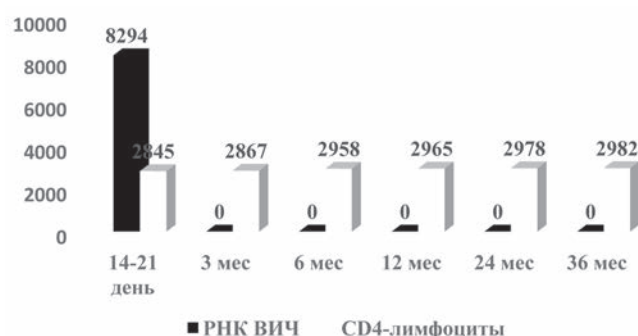


Рис. 1. Динамика показателей РНК ВИЧ в крови (коп/мл) и CD4-лимфоцитов (кл/мкл) на фоне АРВТ в 1-й группе, n = 35

Через 24 мес. и 36 мес. АРВТ уровень РНК ВИЧ в крови был ниже уровня определения, а уровень CD4-лимфоцитов, соответственно, составил $2978 \pm 23,3$ кл/мкл и $2982 \pm 34,3$ кл/мкл.

У 7 детей к возрасту 24 мес. на лопинавир/ритонавир (30,4%) сформировалась гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, что послужило поводом для перевода на ралтегравир 100 мг.

2-ю группу составили 14 мальчиков и 11 девочек. Диагноз установлен в среднем в $8,0 \pm 2,0$ месяцев. В большинстве случаев (19 чел. — 76,0%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 2 женщины отказались от приема АРВТ и в 4 случаях терапия была получена в Центре СПИД и самостоятельно прервана. Двоих детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,7 \pm 0,8$ кг. Из 25 новорожденных 10 чел. (40,0%) были недоношенными и рожденными на сроке $34,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Стадии ВИЧ-инфекции оказались: у 12 чел. (48,0%) — 2А, 10 чел. (40,0%) — 2Б, 3 чел. (12,0%) — 2В стадия. Клинические проявления к моменту установления диагноза представлены в таблице 4. У 3 детей выявлены герпетическая инфекция, ВЭБ-моноклеоз, а также генерализованная врожденная цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция с пора-

жением ЦНС, легких, печени и кишечника. Средний возраст начала АРВТ составил $9,0 \pm 1,5$ месяцев жизни. Основная схема терапии в этой группе детей включала в себя абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир и назначена 22 детям (88,0%). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA В* 5701). В свою очередь, 3 детям (12,0%) назначена комбинация препаратов — зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир в связи с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови и клиническими проявлениями поражения ЦНС.

Средний уровень РНК ВИЧ в крови детей до назначения АРВТ составлял $1549\ 741 \pm 143047$ коп/мл, а через 6 мес. и 12 мес. на фоне терапии у всех детей концентрация РНК ВИЧ была менее 40 коп/мл ($p < 0,05$). Показатели CD4-лимфоцитов до начала терапии у детей — 865 ± 257 кл/мкл, через 3 мес. — 1021 ± 142 кл/мкл, через 6 мес. — 1450 ± 245 кл/мкл и через 12 мес. — 1733 ± 136 кл/мкл ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). В результате проведения АРВТ в течение 12 мес. достигнута неопределяемая вирусная нагрузка и нарастание в 2 раза уровня CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными показателями.

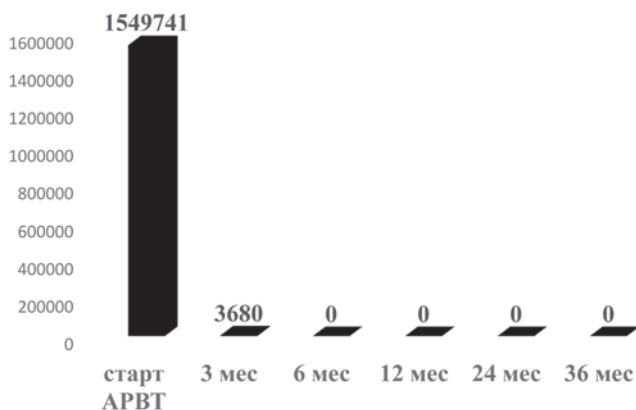


Рис. 2. Динамика показателей РНК ВИЧ в крови (коп/мл) и CD4-лимфоцитов (кл/мкл) на фоне АРВТ в 1-й группе, n = 35

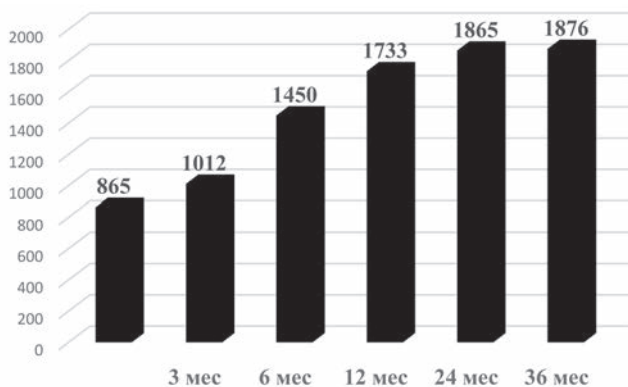


Рис. 3. Динамика CD4 — лимфоцитов на фоне АРВТ у детей во 2-й группе, кл/мкл, n = 25

Через 12 мес. АРВТ с использованием зидовудина у 2 детей диагностирована анемия, в связи с чем произведена замена на абакавир. У 5 чел. (20%) отмечались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия и у 2 чел. (6,7%) — рвота, что послужило поводом для перевода их на ралтегравир 100 мг.

3-ю группу составили 17 мальчиков и 13 девочек. Диагноз установлен в среднем в $2,5 \pm 0,4$ лет. В большинстве случаев (22 чел. — 73,3%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 4 женщины отказались от приема АРВТ и в 4 случаях терапия получена в Центре СПИД и самостоятельно прервана. Четырех детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,6 \pm 0,7$ кг. Из 30 новорожденных 16 чел. (53,3%) были недоношенными и рожденными на сроке $34,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Грудное вскармливание отмечалось в 5 случаях (16,7%). Стадии ВИЧ-инфекции оказались у 11 чел. (36,7%) — 4А, у 13 чел. (43,3%) — 4Б и у 6 чел. (20,0%) — 4В. Клинические проявления к моменту установления диагноза представлены в таблице 4. У 6 детей установлены ВЭБ-мононуклеоз и генерализованная форма врожденной ЦМВ-инфекции с поражением ЦНС, легких, печени и кишечника (у 2 чел. затем сформировалась спастическая диплегия); у 1 чел. — туберкулез легких, печени, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов. Средний возраст начала АРВТ составил $2,5 \pm 0,4$ лет жизни. Основная схема терапии в этой группе детей включала в себя абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир и назначена 24 чел. (80,0%). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA В* 5701). В свою очередь, 6 чел. (20,0%) получали комбинацию препаратов — зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир в связи с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови и клиническими проявлениями поражения ЦНС (4 чел., у 2 чел. — в связи с положительным тестом (HLA В* 5701)). Динамика уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ представлены на рисунках 4, 5.

У 12 чел. на фоне проведения АРВТ отмечались нежелательные явления. Анемия через 12 мес. на фоне зидовудина диагностирована у 3 чел., в связи с чем произведена замена на абакавир. У 6 чел. (20%) отмечались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия и у 3 чел. (10,0%) — рвота, что послужило поводом для перевода их на ралтегравир 100 мг.

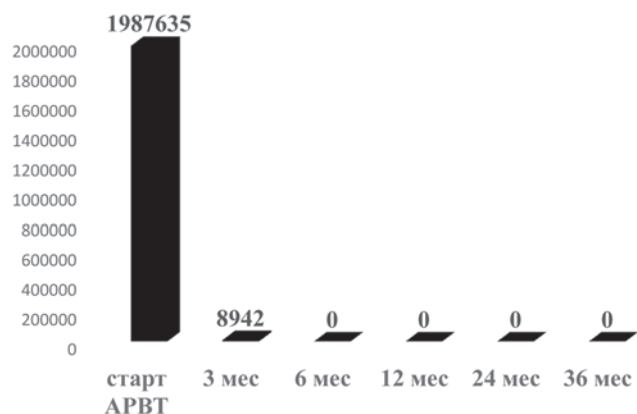


Рис. 4. Динамика РНК ВИЧ в крови на фоне АРВТ у детей в 3-й группе, коп/мл, n = 30

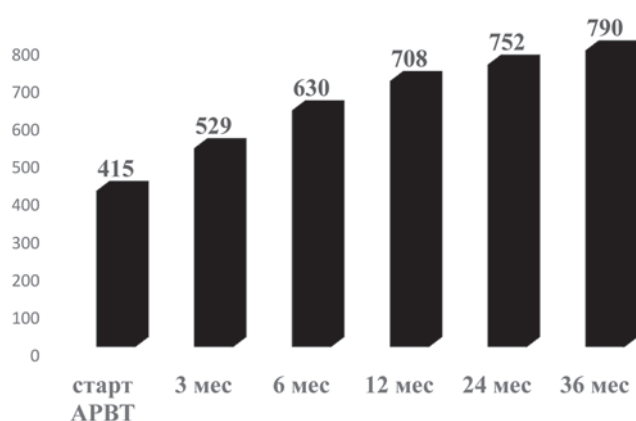


Рис. 5. Динамика CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ у детей в 3-й группе, кл/мкл, n = 30

Подводя итог полученным результатам, очевидно, что во всех 3 исследуемых группах ВИЧ-инфицированных детей их заражение было связано с отсутствием или неполноценным проведением химиопрофилактики женщинам во время беременности, что усугублялось еще и кормлением детей грудным молоком, соответственно, 5,7% в 1-й, 8,0% — во 2-й и 13,3% — в 3-й группе пациентов). Нельзя не отметить достоверные различия по клиническим симптомам ВИЧ-инфекции с минимальной выраженностью в 1-й группе и тяжелыми проявлениями, особенно в 3-й группе ($p < 0,05$), в которой продолжительность естественного течения заболевания достигала более 2 лет, а не максимум 2 месяца, как в 1-й группе. Отмечены и достоверные различия по уровню РНК ВИЧ в крови к моменту установления диагноза и начала АРВТ — если в первой группе средние показатели были чуть выше 8 тыс. коп/мл, то в третьей группе — почти 2 млн коп/мл ($p < 0,05$). Показатели CD4-лимфоцитов на старте АРВТ различались по группам — от 2845 в 1-й до 415 кл/мкл — в 3-й группе, т.е. более чем в 6 раз ($p < 0,05$). Выбор АРВТ принципиально не зависел от длительности забо-

левания. Однако, например, выраженные гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) могли влиять на выбор препаратов в схеме АРВТ. Независимо от длительности заболевания на фоне АРВТ могут развиваться определенные нежелательные явления, что нашло отражение в исследовании (анемия, аллергическая реакция, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), что отмечалось по группам в 30,4, 26,7 и 30% соответственно.

Комбинированная этиотропная терапия ВЭБ-мононуклеоза проводилась 10 пациентам (1 пациент из 1-й, 3 — из 2-й и 6 из 3-й группы в возрасте 1 — 4 лет (средний возраст $3,6 \pm 0,8$ лет)) препаратами ацикловир per os из расчета 20 мг/кг 4 раза в сутки в течение 5 дней и препаратом Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ ежедневно через 12 ч в течение 5 дней.

Анализ лечения ВЭБ-мононуклеоза показал: температура тела нормализовалась на 3-и сут лечения, синдром интоксикации и лимфаденопатия — на 7-е сут, острый тонзиллит купирован к 4-м сут, экзантема — к 3-м сут терапии. Гепатоспленомегалия сохранялась в течение 15 сут, показатели АСТ/АЛТ нормализовались к 12-м сут, тимоловой пробы — через 7 сут от начала лечения.

Комбинированное этиотропное лечение 9 пациентов (3 ребенка из 2-й и 6 из 3-й исследуемой группы, средний возраст составил $3,4 \pm 0,6$ лет) с генерализованной формой ЦМВ-инфекции проводилось ганцикловиром 5 мг/кг 2 раза в сут внутривенно капельно в течение 14 сут и препаратом Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ по схеме: первые 5 сут ежедневно по одной свече через 12 ч, в последующие 3 нед. — 3 раза в неделю через день по одной свече два раза в сутки. В результате проведенного лечения у всех детей отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: купирование синдрома цитолиза (уровень АЛТ $24,5 \pm 4,6$ ммоль/л), клиническое и рентгенологическое разрешение пневмонии, улучшение неврологической симптоматики, а также исчезновение проявлений менингоэнцефалита, нормализация в крови гемоглобина ($120,3 \pm 6,5$ г/л) и тромбоцитов ($209,6 \pm 11,3 \times 10^9$ /л). В анализе крови через 1 мес. и 3 мес. от начала лечения не определялся ДНК CMV.

Заключение

Проведенное нами проспективное исследование показало, что передача ВИЧ от матери ребенку реализовалась по причине отсутствия проведения первого этапа химиопрофилактики (во время беременности), а также усугублялась в 9 случаях (10,0%) грудным вскармливанием. Дети, рожденные с ВИЧ-инфекцией, в 42,0% (38 чел.) были недоношенными.

АРВТ ВИЧ-инфекции у детей проводилась с учетом длительности заболевания к моменту начала лечения. Базовая схема АРВТ содержит нуклеозидные препараты (абакавир + ламивудин) в комбинации с третьим препаратом — лопинавир/ритонавир, ралтегравир, невирапин.

Раннее выявление ВИЧ-инфекции и немедленное начало АРВТ обуславливали отсутствие клинических проявлений, низкий уровень РНК ВИЧ в крови, нормальные показатели CD4-лимфоцитов, сохраняющиеся в течение 3 лет наблюдения за детьми на фоне АРВТ с подавленной вирусной нагрузкой.

Выявление ВИЧ-инфекции и старт АРВТ в первые 6–12 мес. жизни детей характеризовались клинической симптоматикой вплоть до поражения ЦНС, высоким уровнем РНК ВИЧ в крови, умеренным снижением CD4-лимфоцитов, с нормализацией показателей через 3–6 мес. лечения и через 3 года наблюдения.

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей (старше 2 лет) и несвоевременное начало лечения характеризовались тяжелыми формами с вторичными проявлениями — СПИД в 20,0% случаев, низкими показателями CD4-лимфоцитов, поражением ЦНС с формированием спастической диплегии, медленными темпами восстановления иммунитета.

Включение в этиопатогенетическую терапию коморбидных герпес-вирусных заболеваний (ВЭБ-моноклеоз, генерализованная форма ЦМВ-инфекции) человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарата Виферон суппозитории ректальные) является эффективным и безопасным [11].

Литература

1. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть III. Соматические заболевания и расстройства / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. — 252 с.
2. Латышева, И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008–2017 годах. Информационный бюллетень / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин. — М., 2018. — 44 с.
3. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. — М., 2017. — 47 с.
4. Воронин, Е.Е. Дети с ВИЧ-инфекцией — особая группа пациентов / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева, К. Муссини // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 3. — С. 71–75.
5. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 31 с.
6. Ястребова, Е.Б. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции и пути их решения в Санкт-Петербурге / Е.Б. Ястребова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — Т.11, № 1. — С. 31–37.
7. Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей. Клинические рекомендации (протокол лечения). — М.: МЗ РФ, 2016. — 65 с.
8. Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2016. — <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. HIV 2014/15. Under edition of C. Hoffman, J. Rockstroh Medizin Fokus, 2014. 924 p.
10. PENTA Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med 2015 Feb 3. — 42 p.
11. Тимченко В.Н. Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих герпес-вирусных заболеваний у детей / В.Н. Тимченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т.15, № 2. — С. 25–32.
12. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков. — М.: МЗ РФ и Национальная вирусологическая ассоциация, 2013.

References

1. Comorbid conditions in HIV infection. part III. Somatic diseases and disorders. N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin. - St. Petersburg: Baltic medical educational center, 2019.-252 pp.
2. Latysheva I. B., Voronin E. E. Monitoring and evaluation of measures to prevent mother-to-child transmission of HIV in the Russian Federation in 2008-2017. Newsletter. 2018, 44p.
3. HIV infection in children» Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation, 2017, M., 47p.
4. Voronin E. E., Latysheva I. B., Mussini K. Children with HIV infection are a special group of patients. Epidemiology and infectious diseases. Topical issue. 2018. No. 3. Pp. 71-75.
5. HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal district of the Russian Federation in 2017: analytical review.-SPb.: Pasteur research Institute, 2018. 31p.
6. Yastrebova E. B., Samarin A.V., Fertig E. K., L. gutova V. Pediatric aspects of HIV and ways of their solution in Saint-Petersburg. Journal of HIV infection and immunosuppression, 2019, vol. 11, no 1: 31-37.
7. Diagnosis of HIV infection and use of antiretroviral drugs in children, Clinical recommendations (treatment Protocol) of the Ministry of health of the Russian Federation, 2016, M., 65 p.
8. Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. HIV 2014/15. Under edition of C. Hoffman, J. Rockstroh Medizin Fokus, 2014. 924 p.
10. PENTA Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med 2015 Feb 3. — 42 p.
11. Timchenko V. N., Yastrebova E. B., Bulina O. V., Vyzhlova E. N. Modern etiotropic therapy of HIV infection and concomitant herpesvirus diseases in children. Infectious diseases, 2017, Vol. 15, No. 2. Pp. 25-32.
12. National clinical guidelines for HIV diagnosis and treatment- infections in children and adolescents / MOH of the Russian Federation and the national virological Association, 2013. — Moscow, 2013.

Авторский коллектив:

Хакизimana Жан-Клог — аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-904-519-30-12, e-mail: hakizimanajeanclaude17@gmail.com

Ястребова Елена Борисовна — профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)407-83-32, +7-911-937-25-49, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)295-61-88, e-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Булина Оксана Владимировна — доцент кафедры реабилитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-421-85-11, e-mail: detinfection@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.В. Степенко, А.Я. Миндлина

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

Current epidemiological characteristics of pertussis in the Russian Federation

A.V. Stepenko, A.Ya. Mindlina

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

Резюме

Введение. Несмотря на повсеместное достижение и поддержание с 2012 г. в Российской Федерации необходимых уровней охвата профилактическими прививками от коклюша (>95 %), в последние годы в стране наблюдается неуклонный рост заболеваемости коклюшем, причем треть заболевших детей имеют полный курс вакцинации в анамнезе. Наблюдаются высокие уровни заболеваемости коклюшем среди всех групп детского населения, что является серьезной проблемой для здравоохранения.

Материалы и методы. Проанализированы многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости коклюшем в различных возрастных группах населения, прививочный анамнез у заболевших коклюшем и частота применения различных методов лабораторной диагностики для постановки диагноза. Проведен корреляционный анализ связи между своевременностью охвата вакцинацией и заболеваемостью коклюшем посредством расчета коэффициента Пирсона. Достоверность различий в уровнях заболеваемости определялась с помощью методов доверительных интервалов и расчета критерия t .

Результаты. В Российской Федерации и в Москве самые высокие уровни заболеваемости отмечаются в группе детей до 1 года, сохраняются высокие уровни заболеваемости среди детей 1–6 лет, подлежащих вакцинации. В структуре заболеваемости 30–40 % из всех зарегистрированных случаев заболеваний коклюшем относятся к группе детей от 7 до 14 лет, причем в этой возрастной группе каждый второй ребенок является привитым, а в группе детей 15–17 лет, заболевших коклюшем, доля привитых превышает 60 %, что свидетельствует об угасании специфического иммунитета с возрастом и подтверждает необходимость оптимизации тактики иммунопрофилактики с введением в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации бустерных доз вакцинации от коклюша.

Выводы. На основании проведенного исследования сделаны выводы, что сохранение высоких уровней заболеваемости среди детей младшего возраста и увеличение заболеваемости среди школьников, подростков и взрослых связано с непродолжительностью иммунитета после вакцинации или после перенесенного заболевания. Для снижения заболеваемости коклюшем необходимо

Abstract

Introduction. Despite the fact that since 2012 the necessary level of vaccination coverage (>95 %) has been achieved and maintained in the Russian Federation, there has been a steady increase in the incidence of pertussis over the past five years. Meanwhile, one third of pediatric patients with pertussis infection had received a complete course of the pertussis vaccine. Pertussis incidence rates are high in all groups of pediatric population, which is a serious healthcare problem.

Materials and methods. The factors analyzed in the study included changes in the incidence rates of pertussis over time (over years and within a year) in different age groups, history of immunization in patients with pertussis infection and laboratory test methods used to make this diagnosis. A correlation analysis of the relationship between the timeliness of vaccination coverage and the incidence of pertussis was carried out by calculating the Pearson's correlation coefficient. The significance of differences in the incidence rates was determined by estimating the confidence intervals and calculating the t -test.

Results. In the Russian Federation and the city of Moscow, the highest incidence rates are observed in infants, and are still high in children 1 to 6 years of age that are subject to vaccination. 30–40 % of all reported cases of whooping cough are observed in children from 7 to 14 years of age. In this group, every second child has a history of immunization, while in adolescents 15–17 years of age the proportion of immunized patients with pertussis infection is over 60 %. This suggests a reduction in the specific immune response over time and the need for introduction of booster immunization with pertussis vaccine into the National Immunization Calendar of the Russian Federation in order to improve the immunization effectiveness.

Conclusions. The study allowed to make a conclusion that high incidence rates in preschool children and increased incidence rates in school children, adolescents and adults are related to short-time duration of immune response after immunization or pertussis infection. In order to reduce the incidence of pertussis, it is necessary to keep the vaccination coverage at the level of not less than 95 %, to carry out regular re-vaccinations in children aged 6–7 years, adolescents aged 14 years as well as to use decennial booster doses in adults.

мо как поддержание охвата прививок на уровне не ниже 95 %, так и введение возрастных ревакцинаций детей в возрасте 6–7 лет, подростков в 14 лет и ревакцинации взрослых каждые 10 лет.

Ключевые слова: коклюш, вакцинация, бустерная доза, длительный кашель.

Введение

Несмотря на широкий повсеместный охват специфической иммунизацией, проводимой на протяжении более 50 лет, коклюш остается актуальной и серьезной проблемой для мирового здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в 2017 г. в мире было зарегистрировано 143 963 случая коклюша, и по итогам 2017 г. заболеваемость коклюшем в Европейском союзе превысила уровень 2016 г. в 3 раза [1].

По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США, диагностируется и регистрируется только 5–10% всех случаев коклюша [2]. ВОЗ в 2018 г. представила сведения о 151 074 подтвержденных случаях коклюша (на 5% больше, чем в 2017 г.). Однако публикация, моделирующая случаи коклюша и смертность от него с данными за 2014 г., оценивает, что в мире насчитывалось 24,1 миллиона случаев коклюша и 160 700 смертей среди детей в возрасте до 5 лет. Более половины случаев смерти от коклюша (85 900 [53%]), по оценкам авторов, относятся к группе детей до 1 года [3].

В настоящее время совокупный охват трехкратной вакцинацией от дифтерии-столбняка-коклюша (ДТРЗ) составляет более 85% по всему миру, однако в последнее десятилетие интенсивность эпидемического процесса и показатели заболеваемости коклюшем растут во многих странах, даже в тех, которые имеют стабильный и высокий охват вакцинацией, превышающий рекомендуемый [4, 5]. Подобная ситуация может быть связана как с улучшением диагностики, благодаря применению новых методов диагностики, так и со снижением иммунной защиты от вакцинации со временем у людей, которые были привиты в младенчестве [6]. Обзор опубликованных данных о продолжительности иммунитета показывает, что приобретенный после болезни иммунитет против коклюша ослабевает через 4–20 лет, а защитный иммунитет после вакцинации — через 4–12 лет [7, 8].

Кроме того, современные исследования указывают на то, что широко распространенная вакцинация в соответствии с существующим графиком вакцинации переместила основную массу случаев коклюшной инфекции в более старшие возрастные группы: группу школьников, подростков и взрослых, у которых редко развивается тяжелая и опасная для жизни форма коклюша, но которые

Key words: pertussis, vaccination, booster dose, persistent cough.

поддерживают циркуляцию возбудителя коклюша и передают заболевание детям, не защищенным вакцинацией из-за малого возраста [9]. При отсутствии иммунитета вероятность заболеть после тесного контакта с больным достигает 100% (индекс контагиозности колеблется в пределах 70–100%). По статистике более чем в 80% случаев коклюш детям первого года жизни передается в семейных очагах, а источником инфекции являются старшие братья и сестры, родители и близкие родственники [10].

Вакцинопрофилактика — одна из самых эффективных и экономически целесообразных мер медицинского вмешательства, существующих в настоящее время. При сравнительно небольших материальных затратах достигается значительный положительный результат, отражающийся на здоровье и благополучии всего населения. Иммунизация ежегодно предотвращает миллионы случаев заболеваний управляемыми инфекциями, а также обусловленные этими заболеваниями смертность и инвалидность. При этом финансовые затраты значительно меньше, чем стоимость лечения. По ориентировочным расчетам в Российской Федерации экономический ущерб только от коклюша за 2017 г. составил 185 млн рублей, а в 2018 г. превысил значение в 600 млн рублей. По рейтингу экономической значимости среди инфекционных заболеваний в Российской Федерации коклюш поднялся с 20-го места в 2017 г. на 14-е в 2018 г. [11].

Материалы и методы

Комплексный эпидемиологический анализ проводился по ряду признаков: заболеваемость в различных возрастных группах населения, периодичность, сезонность, заболеваемость привитых и непривитых против коклюша.

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости коклюшем по Российской Федерации в целом и по отдельным регионам, проанализировано распределение заболеваемости населения по возрастным группам и оценен удельный вес каждой возрастной группы в структуре заболеваемости Российской Федерации и в городе Москве. Выборка данных проводилась из формы федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (№ 2) за 2012–2019 гг.

Проведена оценка охвата детского населения профилактическими прививками от коклюша и анализа своевременности проведения вакцинации в Российской Федерации в 2012–2019 гг. Для оценки использовались данные из форм федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (№ 5) и «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (№ 6) за 2012–2019 гг.

Проанализирована частота применения различных методов лабораторной диагностики, использованных для подтверждения диагноза «Коклюш», проведен анализ своевременности и полноты вакцинации от коклюша, выявлены причины отсутствия вакцинации у заболевших коклюшем в г. Москве с 2012 по 2017 г. Для выполнения этой задачи было проанализировано 6003 эпидемиологические карты, заполненные по экстренным извещениям на подозрение на заболевание коклюшем в г. Москве в 2012–2017 гг. Выборка проводилась из общегородской базы данных случаев инфекционных и паразитарных заболеваний АИС «ОРУИБ».

Выполнен корреляционный анализ связи между своевременностью охвата вакцинацией в декретированном возрасте и заболеваемостью коклюшем с 2006 по 2018 г. в Российской Федерации. Для этого использовались данные по заболеваемости из формы федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (№ 2) и данные по привитости от коклюша декретированных групп из формы федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (№ 5) за 2006–2018 гг. Целью анализа было выявление статистической значимости корреляционной связи между двумя количественными показателями: заболеваемостью коклюшем и привитостью детского населения в Российской Федерации с 2008 по 2017 г., для чего был применен метод квадратов (коэффициент линейной корреляции Пирсона), предполагающий, что выборки распределены по нормальному закону, при уровне значимости $p < 0,05$. Оценка достоверности коэффициента ранговой корреляции проводилась с помощью критерия t , критическое значение коэффициента корреляции взято из таблицы «Значения (критические) коэффициента корреляции Пирсона r для различных уровней зависимости и различного числа степеней свободы (размеров выборки)».

Оценка достоверности различий показателей заболеваемости проводилась с помощью доверительных границ (интервалов). Уровень значимости полученных данных определялся с помощью расчета критерия t , достоверность критерия t определялась по таблице Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Высокие уровни заболеваемости отмечались в начале и середине XX в. во многих странах. В США, Канаде и Англии заболеваемость коклюшем в довакцинальный период, по официальным данным, была в пределах от 100 до 380 на 100 тысяч населения, а максимальные показатели были в Дании — более 1000 случаев на 100 тысяч населения в год [12].

Анализ заболеваемости коклюшем в Советском Союзе показал, что заболеваемость коклюшем в допрививочный период так же, как и во всем мире, была значимо высокой — цифры колебались от 175 до 475 на 100 000 с периодическими подъемами и спадами (максимальная отметка заболеваемости 475 случаев на 100 000 населения была в 1958 г. накануне введения массовой иммунизации детского населения от коклюша вакциной АКДС и сопровождалась высокой летальностью 0,25% в структуре общей смертности, или 6 на 100 тыс. населения, преимущественно среди детей первого года жизни).

В 1935–1940 гг. на детей в возрасте от 1 года до 3 лет приходилось от 40,3% до 80%, в группе 4–7 лет — от 16,2% до 25,3% всех случаев заболевания коклюшем [13]. Суммарная летальность в эти годы была на уровне 3,6%, а среди детей до 1 года показатель смертности составил 9,1% (1940 г.).

По уровню заболеваемости среди инфекционных заболеваний в 1941–1942 гг. коклюш в СССР занимал второе место после кори, а в 1943 г. уже вышел на первое. Заметный рост заболеваемости коклюшем в 1950-е гг. (415,0 — 475,0 на 100 тыс. населения), по-видимому, был связан с улучшением качества диагностики.

Широкомасштабная иммунизация против коклюша, проведенная с использованием цельноклеточной вакцины, начатая с 1950-х гг. во многих промышленно развитых странах и введенная в СССР в 1958 г., обусловила значительное снижение уровня заболеваемости и смертности от данной инфекции. В то же время у детей с наличием неврологической патологии вакцинация в ряде случаев приводила к ухудшению состояния здоровья, что повлекло многочисленные отказы родителей от вакцинации АКДС, и в 1980–1990-е гг. был вновь отмечен резкий рост заболеваемости. Расширение перечня противопоказаний к вакцинации АКДС, введение индивидуальных подходов к профилактическим прививкам, активная позиция врачей к иммунизации детей предзнаменовали период относительной стабилизации заболеваемости на фоне роста охвата прививками, который к настоящему времени достиг повсеместно в мире 85% и 95% на всей территории Российской Федерации (с 2012 г.).

При анализе полученных данных нами было выявлено, что благодаря успехам вакцинопрофилактики заболеваемость коклюшем снизилась в сотни раз по сравнению с довакцинальным периодом и в Российской Федерации к 2007 г. приблизилась к уровню заболеваемости в Европейском регионе (в 2007 г. заболеваемость составила 5,7 на 100 тыс. населения в России и 5,5 на 100 тыс. населения в Европейском регионе), хотя еще остается несколько выше. При ранжировании заболеваемости в странах Европы за 2012–2017 гг. заболеваемость коклюшем в Российской Федерации находится на 25-м месте (рис. 1).

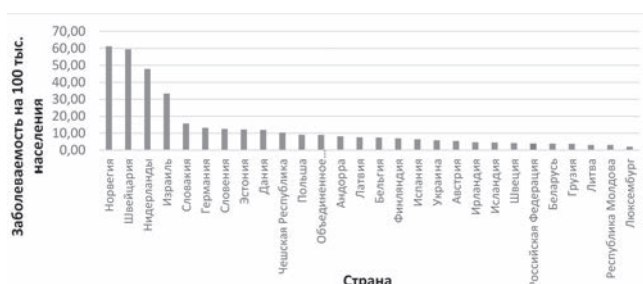


Рис. 1. Заболеваемость коклюшем на 100 000 населения (среднегодовое значение за 2012–2017 гг.)

При анализе данных форм государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (№2) за 2012–2019 гг. выявлено, что число заболевших коклюшем в Российской Федерации в 2019 г. увеличилось на 38% и составило 14 406 человек. Еще больший подъем заболеваемости произошел в 2018 г., количество случаев коклюша составило 10 423, показатель заболеваемости — 7,1 на 100 тыс. населения (при среднегодовом показателе 2012–2018 гг., равной 4,6 на 100 тыс. населения), по сравнению с 2017 г. уровень заболеваемости коклюшем вырос почти на 50%.

Проведенный анализ заболеваемости коклюшем в Российской Федерации за период 2012–2018 гг. показал, что заболевание регистрируется практически во всех субъектах страны, но заболеваемость распределена неравномерно. Наибольший рост заболеваемости в 2018 г. по сравнению с 2017 г. отмечен в Республике Крым и в Новгородской области (в 10 раз), Красноярском крае (в 7 раз) и в Пермском крае (в 5 раз). Город Москва занимает по приросту заболеваемости 41-е место.

Наибольшее число случаев в 2017–2018 гг. зарегистрировано в г. Москве, однако наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в 2017 г. в Республике Саха (Якутия), г. Санкт-Петербурге, Астраханской, Иркутской, Воронеж-

ской областях, в Приморском крае. В 2018 г. в 2 регионах (г. Санкт-Петербурге и Воронежской области) отмечен уровень заболеваемости, превышающий показатели в г. Москве. При этом в 2018 г. не было зарегистрировано ни одного случая заболевания коклюшем в 4 регионах Российской Федерации: Ненецком автономном округе, Карачаево-Черкесской Республике, Еврейской автономной области, Чукотском автономном округе, что, скорее всего, обусловлено недостатками регистрации и организации лабораторной диагностики.

Следует отметить, что по-прежнему коклюш сохраняет черты инфекционных болезней, относящихся к неуправляемым: в многолетней динамике заболеваемости коклюшем наблюдается синхронность колебаний заболеваемости в годы подъема и годы спада во всех возрастных группах. По суммарному рангу за последние 10 лет наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены в г. Москве и Московской области, г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области, Ярославской области, Тверской области и Мурманской области. В 2016 г. было зарегистрировано 17 территорий с превышением спорадического уровня заболеваемости коклюшем, в 2017 г. — 16 территорий.

Анализ возрастной структуры заболеваемости соответствует международным данным. В структуре заболеваемости доля детей до 17 лет в 2012–2018 гг. составляет 96–97%, при этом обращает на себя внимание, что в среднем 35–40% из всех зарегистрированных случаев заболеваний коклюшем (каждый третий случай) относятся именно к группе детей от 7 до 14 лет (рис. 2). По-прежнему, самые высокие уровни заболеваемости коклюшем в 2012–2018 гг. выявлены в группе детей до 1 года. Заболеваемость в группах 1–2 года, 3–6 лет и 7–14 лет находится на одном уровне и в разы ниже, чем заболеваемость у детей первого года жизни, поскольку коклюшная инфекция у детей дошкольного и школьного возраста недооценена из-за преобладания легких и стертых или атипичных форм заболевания, что практически всегда наблюдается у детей, имеющих в анамнезе курс иммунизации от коклюша.

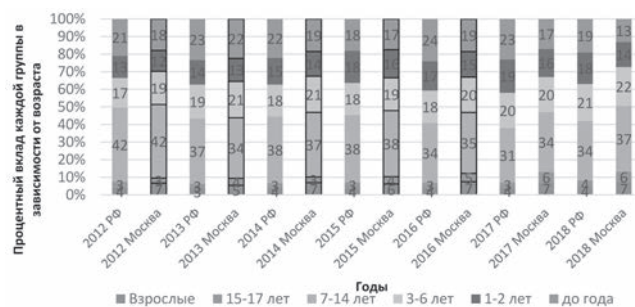


Рис. 2. Удельный вес заболевших коклюшем по возрастным группам в Российской Федерации и в г. Москве в 2012–2018 гг.

При этом такие цифры получены на фоне следующих показателей охвата профилактическими прививками против коклюша: в 2015 г. было вакцинировано в 12 месяцев 96,8% и ревакцинировано в 24 месяца 96,4% детей, в 2016 г. было вакцинировано в 12 месяцев 96,7% и ревакцинировано в 24 месяца 96,4% детей, в 2017 и 2018 гг. было вакцинировано в 12 месяцев и ревакцинировано в 24 месяца 97% детей. В 2019 г. показатель несколько снизился — 96,6% вакцинировано в 12 месяцев и 96,3% детей ревакцинировано в 24 месяца. Отдельно следует отметить, что в 2018 г. в 2 регионах — в Ненецком автономном округе и Чеченской Республике — уровень охвата вакцинацией в 12 месяцев был ниже необходимого — 88% и 93% соответственно.

Своевременность прививок представляет долю лиц, получивших определенное число доз вакцины до достижения декретированного возраста, среди всех лиц декретированного возраста и отражает своевременность проведения вакцинации в соответствии со сроками, установленными календарем прививок. При анализе статистических форм выявлено, что на первом году жизни своевременно вакцинированы в 2014–2016 гг. менее 50% детей, необходимый уровень в 95% в некоторых регионах не достигается даже к 2 годам, а в 2017 и 2018 гг. в первые 6 месяцев жизни вакцинировано от коклюша менее 1% детей, что имеет следствием высокую заболеваемость в этой возрастной группе. Такая же ситуация наблюдается и с охватом ревакцинаций детей 2 лет от коклюша, что способствовало повышению заболеваемости коклюшем в Российской Федерации.

Для достижения удовлетворительного уровня коллективного иммунитета своевременное начало введения прививок детям грудного возраста должно быть не менее чем у 75% детей, охват законченной вакцинацией (три прививки АКДС-вакциной) и ревакцинацией должен быть у 95% детей в возрасте 12 и 24 месяцев жизни соответственно, а к 3 годам — не менее чем у 97–98%. Расчет корреляционной связи между охватом вакцинацией в декретированном возрасте и заболеваемостью коклюшем с 2006 по 2018 г. выявил достоверную обратную зависимость ($r = -0,73$, $t > 3$, $p < 0,05$) (рис. 3). Отсюда с вероятностью выше 95% можно утверждать, что зависимость между охватом населения прививками от коклюша и заболеваемостью имеет сильную обратную связь, т.е. чем меньше процент привитых, тем выше уровень заболеваемости. Например, вместе со снижением охвата прививками детей до 12 месяцев даже менее чем на 1% (97,2% в 2008 и 2009 гг., 97% в 2010 г., 96,8% в 2011 г.) наблюдается

подъем заболеваемости коклюшем: 2,5 на 100 тыс. населения в 2008 г., 2,86 на 100 тыс. населения в 2009 г., 3,38 на 100 тыс. населения в 2010 г., 3,34 на 100 тыс. населения в 2011 г., 5,05 на 100 тыс. населения в 2012 г.

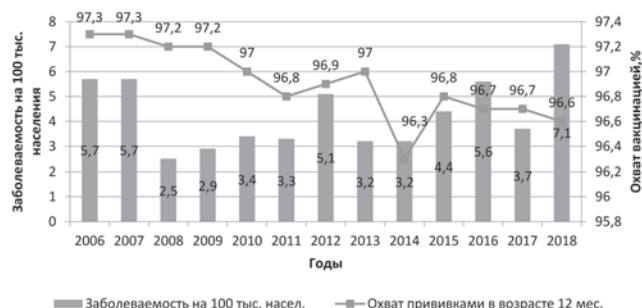


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости коклюшем (на 100 тыс. нас.) и охват детей в возрасте 12 мес. профилактическими прививками от коклюша (%) в Российской Федерации за период 2006–2018 гг.

При проведении анализа заболеваемости коклюшем по Российской Федерации в целом и по отдельным территориям страны было выявлено, что эпидемический процесс коклюшной инфекции в Москве на протяжении всего периода наблюдения за данной инфекцией характеризуется более высоким уровнем заболеваемости по сравнению со средними показателями по стране, что, скорее всего, связано с большей настороженностью педиатров и терапевтов, активной клинической диагностикой и лучшим, чем в других регионах, этиологическим подтверждением.

Город Москва является городом-миллионником, занимающим второе место по численности населения среди городов Европы, ведь только по официальным данным Росстата население города Москвы в 2017 г. составило более 12 миллионов человек, при этом в жизнь московской агломерации втянуто порядка сорока миллионов жителей Российской Федерации, то есть это одна из крупнейших городских агломераций мира (в зависимости от методов подсчета населения занимает 15–18-е место).

Анализ возрастной структуры заболевших коклюшем в Москве аналогичен данным, полученным по Российской Федерации, с тем лишь исключением, что полученные значения по заболеваемости значительно выше: самые высокие уровни в 2012–2018 гг. были выявлены в группе детей до 1 года, заболеваемость в группах 1–2 года, 3–6 лет и 7–14 лет на одном уровне (рис. 4). При этом 35% случаев выявлены у школьников 7–14 лет (см. рис. 2).

Еще одной современной эпидемиологической особенностью течения коклюшной инфекции в городе Москве является сезонность, которая различается для разных возрастных групп. Так, в группе

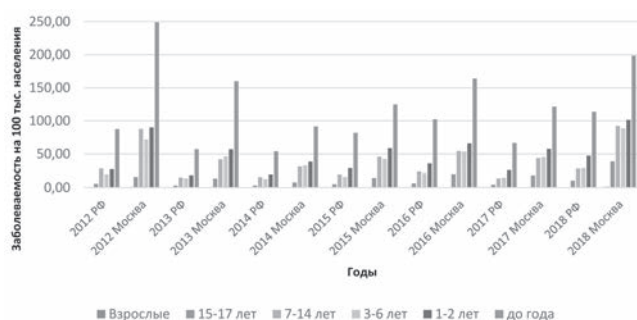


Рис. 4. Заболеваемость коклюшем по возрастным группам в Российской Федерации и Москве в 2012–2018 гг.

детей до 1 года подъем заболеваемости начинается в апреле — мае, в то время как в группе детей 3–6 лет рост числа заболевших смещается на июль, достигая максимальных значений в октябре — ноябре, как и в группе 7–14 лет, что связано, по-видимому, с образованием организованных коллективов (рис. 5).

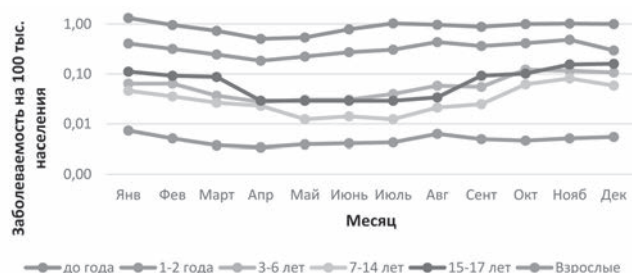


Рис. 5. Типовая кривая сезонности заболеваемости по возрастным группам коклюшем в Москве в 2012–2017 гг.

На фоне массовой иммунизации у значительной части заболевших лиц инфекционный процесс протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, особенно у подростков и взрослых, а также ранее вакцинированных детей. Клиническая картина атипичной формы коклюша трудно распознаваема, и в таком случае лабораторная диагностика коклюша является важным звеном в системе противоэпидемических мероприятий.

В настоящее время в качестве стандарта лабораторной диагностики коклюша в мире все шире применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Однако обращает на себя внимание, что в городе Москве в 2012–2017 гг. только в группе детей до 1 года в половине случаев при постановке диагноза активно применялся метод полимеразной цепной реакции. Применение этого метода является целесообразным, поскольку он является высокочувствительным, специфичным и быстрым, позволяющим выдать результат уже в течение нескольких часов даже на фоне

приема антибиотиков. ПЦР позволяет определить наличие коклюшного токсина, даже если в пробе присутствует всего несколько молекул ДНК, что важно на ранних стадиях заболевания.

По-прежнему широко применяется для диагностики коклюша в Российской Федерации бактериологический метод (рис. 6), однако процент подтверждаемости диагноза в стационарах и лабораториях города, по данным литературы и проведенного исследования, не превышал 40%. При анализе наших данных выявлено, что этот метод используется часто в группах детей 1–2 лет и 3–6 лет, но его применение целесообразно только в первые две недели заболевания, в связи с чем часто получают ложноотрицательные результаты, причем практически во всех анализируемых случаях исследование было выполнено однократно. Из этого можно сделать вывод, что коклюш встречается по крайней мере в три раза чаще в этой возрастной группе, чем подозревается и рутинно выявляется.

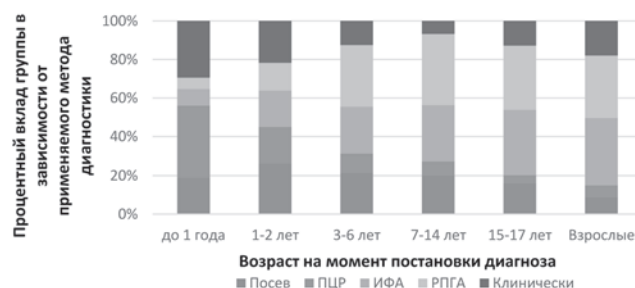


Рис. 6. Используемые лабораторные методы для постановки диагноза коклюша в разных возрастных группах в 2012–2017 гг. (типовой график)

Для заболевших коклюшем старше 7 лет чаще всего применялись серологические методы ИФА и РПГА, которые в группе взрослых составили до 90% от всех выполненных анализов, однако обязательным условием для этих методов является исследование парных сывороток, что практически не выполняется. Однако метод ИФА эффективен для анализа уровня гиподиагностики коклюшной инфекции.

Необходимо отдельно выделить, что зачастую коклюш не протекает как моноинфекция: в проведенном нами исследовании были выявлены случаи, когда коклюш протекает в сочетании с вирусными и вирусно-бактериальными патогенами. Из сопутствующих коклюшу заболеваний наиболее значимыми являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Частота такого сочетания была одинаково велика у детей как младшего, так и старшего возраста, однако можно предположить, что реальный уровень сочетанных форм коклюша и острых респираторных заболеваний значительно выше, поскольку, по полученным данным из эпидемиологических карт за 2012–2017 гг.

дополнительные лабораторные исследования на прочие респираторные инфекции при постановке диагноза «Коклюш» проводились лишь в единичных случаях.

Сравнительный анализ заболеваемости по возрастным группам в городе Москве показал достоверное преобладание старшей возрастной группы среди привитых больных и, напротив, младшей (до 18 месяцев) — среди непривитых ($p < 0,001$). Согласно анамнестическим данным, в проведенном нами исследовании менее 5% заболевших коклюшем детей до 1 года имели хотя бы одну прививку (рис. 7), причем отсутствие вакцинации по медицинским показаниям для данной группы было только в 10% случаев, а в остальных причиной отсутствия вакцинации равнозначно был отказ родителей или возраст ребенка менее 3 месяцев. Из всех заболевших коклюшем детей до 1 года, по которым были направлены экстренные извещения, 40% не достигли возраста 3 месяцев, в котором рекомендована первая доза коклюшной вакцины, согласно Национальному календарю профилактических прививок в Российской Федерации.

В соответствии с Национальным календарем прививок в Российской Федерации, вакцинацию против коклюша в России проводят в несколько этапов. Первую, вторую и третью вакцинацию против коклюша проводят в составе 3 доз привив-



Рис. 7. Прививочный анамнез у заболевших коклюшем в 2012–2017 гг., г. Москва (типовой график)

ки АКДС, начиная в возрасте 3 месяцев и перерывом в 4–6 недель между введениями доз. Ревакцинацию осуществляют через год, когда ребенку исполняется 18 месяцев. Иммунитет к заболеванию вырабатывается постепенно после получения очередной дозы вакцины, поэтому в первые месяцы жизни дети не защищены от болезни. В связи с этим в ряде стран (США, Канада, Франция, Япония, Германия) возраст первой вакцины снижен до 2 месяцев, а согласно позиции ВОЗ, первую дозу препарата рекомендуется вводить в возрасте 6 недель, вторую — в 10 недель и третью — в 14 недель (из 197 стран, о которых имеются данные, 129 начинают вакцинацию с возраста 6 недель — 2 месяцев). В некоторых странах (в частности, в Англии,

в Израиле) уже введена вакцинация будущих мам на поздних сроках беременности [14, 15].

Из причин отсутствия вакцинации против коклюша у заболевших коклюшем детей 3–6 лет значимой проблемой являются отказы от вакцинации: в Москве среди общего числа невакцинированных детей, переболевших коклюшем, не были привиты по причине отказа родителей в 2012 г. 60% детей, в 2013 г. — 73%, в 2014 г. — 57%, в 2015 г. — 62%, в 2016 г. — 58%, в 2017 г. — 43,2%. Наименьшую долю среди причин отсутствия вакцинации занимают медицинские отводы (10–15%).

Из причин отсутствия вакцинации против коклюша у заболевших детей 7–14 лет в 2012 г. практически одинаковую долю занимают медицинские отводы и отказы родителей, но в последующие годы число медицинских отводов от вакцинации начинает снижаться и доля отказов родителей значительно превалирует над медицинскими отводами: в Москве в этой возрастной группе не были привиты по причине отказа родителей в 2013 г. 46%, в 2014 и в 2015 гг. 54%, в 2016 г. 39% детей, а в 2017 г. число отказов в данной группе достигает 64%.

С увеличением возраста заболевших в исследуемой группе прямо пропорционально возрастает доля привитых среди лиц с подтвержденным диагнозом «Коклюш»: для группы 3–6 лет каждый третий случай приходится на привитого ребенка, среди детей 7–14 лет доля полностью привитых среди заболевших в Москве оказалась близкой к 50% (в 2012 г. — 57%, в 2013 г. — 49%, в 2014 и 2015 гг. — 43%, в 2016 г. — 37%, в 2017 г. — 19%), а получившими полный вакцинальный комплекс (три прививки + ревакцинация) среди заболевших коклюшем старше 15 лет было более 60% детей. Таким образом, проведенный нами анализ показал, что к 6 годам поствакцинальный иммунитет угасает, в связи с чем необходимо введение бустерной вакцинации от коклюша перед поступлением в школу детям в возрасте 6–7 лет, а также подросткам в возрасте 14 лет.

Результаты проведенного нами исследования подтверждаются данными из литературных источников и других научных публикаций. К примеру, одним из способов оценки эффективности вакцинации населения является серологический мониторинг за уровнем коллективного противокклюшного иммунитета у привитых АКДС-вакциной в «индикаторных» группах детей в возрасте 3–4 лет, не переболевших коклюшем, с документированным вакцинальным анамнезом и сроком от последней прививки не более 3 мес. Защищенными от коклюша считаются лица, в сыворотках крови которых определяются агглютинины в титре 1:160 и выше, а критерием эпидемиологического благополучия — выявление не более

10% лиц в обследуемой группе детей с уровнем антител менее 1:160. Установлено, что через 3 года после ревакцинации 53,8% детей 5–7 лет имели низкий уровень противококлюшных антител, а значит, не были защищены от коклюша. Через 4 года процент таких детей увеличился до 68,4%, а через 5 лет — до 74,3%, что свидетельствовало об утрате ими поствакцинального иммунитета. Через 6–7 лет после ревакцинации привитые дети 8–10 лет в 43,7–45,3% случаев уже имели в анамнезе перенесенный коклюш [16].

Согласно представленному в августе 2018 г. на всероссийском совещании «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики» обзору международного опыта, плановая ревакцинация против коклюша у детей в возрасте 4–6 лет включена в национальные календари профилактических прививок 51 страны (в том числе США, Канады, большинства стран Евросоюза и ряда стран СНГ). Третья ревакцинация в возрасте 9–17 лет проводится в 39 странах. По данным мониторинга за коклюшной инфекцией, полученным из этих стран, выявлено, что уже после первой ревакцинации значительно снижается заболеваемость среди детей 4–10 лет, а за счет эпидемиологического эффекта — и у детей грудного возраста [17]. Это является одним из важных аргументов в пользу введения дополнительных бустерных доз вакцинации от коклюша в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.

Заключение

Таким образом, несмотря на высокий охват вакцинацией детей младшего возраста, практически на всей территории Российской Федерации, наблюдается рост заболеваемости коклюшем в ряде регионов. Необходимый уровень охвата вакцинацией от коклюша детского населения достигается только к 3 годам. Дети 1–6 лет остаются эпидемиологически значимыми группами населения по риску заболевания коклюшем, несмотря на высокий охват прививками. Среди детей, заболевших коклюшем, большую долю занимают дети 7–14 лет (35–40%). В основном, болеют невакцинированные дети, но треть случаев приходится на привитых, поэтому очевидно, что протективный иммунологический фон, создаваемый прививками, предохраняет от развития заболевания коклюшем только в первые годы после проведенной иммунизации. Рост заболеваемости школьников, атипичное течение коклюша у подростков и взрослых, сложности его диагностики имеют следствием высокий уровень заболеваемости коклюшем детей в возрасте до 1 года, еще не защищенных вакцинацией, а также способствуют распространению инфекции и поддерживают циркуляцию возбудителя.

Кроме того, учитывая тот факт, что информативность бактериологического метода крайне низкая, особенно если анализ был проведен однократно, как видно из анализа карт, можно предположить, что реальные уровни заболеваемости коклюшем намного выше. Необходимо внедрять в практическое здравоохранение ПЦР как основной метод обследования при подозрении на коклюш. Адекватная верификация диагноза у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых необходима для решения вопроса о введении ревакцинации.

Для дальнейшего снижения заболеваемости коклюшем необходимо поддерживать охват своевременной вакцинацией и ревакцинацией против коклюша детей на всей территории Российской Федерации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок на уровне не ниже 95%. Возможное совершенствование современных схем вакцинации сводится к снижению возраста введения первой вакцины от коклюша до 6 недель с последующими введениями прививок с интервалом в 4 недели, введению дополнительной ревакцинирующей дозы детям в 6–7 лет, подросткам в 14 лет и взрослым каждые 10 лет с целью защиты от заболевания коклюшем, что применяется в ряде зарубежных стран и доказало свою эффективность.

Литература

1. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией. // Эпидемиологическая справка ВОЗ, 2017; 1:1–13. Доступно по: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/338099/EpiBrief_1_2017_RU.pdp Ссылка активна на 20 марта 2020.
2. Pertussis // World Health Organization. Доступно по: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html> Ссылка активна на 20 марта 2020.
3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9):974–980. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
4. Plotkin S.A. The pertussis problem. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 58(6):830 – 833.
5. Jackson D.W., Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. // *Epidemiol Infect*. 2013; 142: 1 – 13.
6. Таточенко, В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13(2). — С.78–82.
7. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiological Record*. 2015; 90(35):433–460. Доступно по: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1> Ссылка активна на 20 марта 2020.
8. Субботина, К.А. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях / К.А. Субботина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18 (2). — С. 27–33. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>
9. Van der Lee S, Stoof SP, van Ravenhorst MB, et al. En-

hanced Bordetella pertussis acquisition rate in adolescents during the 2012 epidemic in the Netherlands and evidence for prolonged antibody persistence after infection. *Eurosurveillance*. 2017 Nov;22(47):pii=17-00011. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.47.17-00011>

10. Николаева, И.В. Коклюш: Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики / И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 60(5). — С. 162 — 167.

11. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г. Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf. Ссылка активна на 20 марта 2020.

12. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr. Probl. Pediatr*. 1984;14:1-78.

13. Северина, Е.А. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика / Е.А. Северина, А.Я. Миндлина // Лечащий врач. — 2012. — Т. 10. — С. 36 — 40.

14. Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS., Brito C.A. De Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies/ *Journal of Immunology Research*. 2019Feb;2019:7134168. <https://doi.org/10.1155/2019/7134168>

15. Sobanjo-Ter Meulen A, Duclos P, McIntyre P, et al. Assessing the evidence for maternal pertussis immunization: a report from the Bill & Melinda Gates Foundation Symposium on Pertussis Infant Disease Burden in Low- and Lower-Middle-Income Countries. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):123 — 133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838664> Accessed: 22 Mar 2020.

16. Селезнева, Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях / Т.С. Селезнева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — Т. 2. — С. 45 — 47.

17. Сухинин, М.В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики / М.В. Сухинин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 6 (25). — С. 17 — 21.

References

1. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region // WHO EpiBrief, 2017; 1:1 — 13. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/338099/EpiBrief_1_2017_RU.pdf Accessed: 22 Mar 2020.

2. Pertussis // World Health Organization. Доступно по: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html> Accessed: 22 Mar 2020.

3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9):974-980. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)

4. Plotkin S.A. The pertussis problem. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 58(6):830 — 833.

5. Jackson D.W., Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. // *Epidemiol Infect*. 2013; 142: 1 — 13.

6. Tatochenko, V. K. Pertussis — Infection not under Complete Control / V. K. Tatochenko // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014. — Т. 13(2). — С. 78—82.

7. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiological Record*. 2015; 90(35):433—460. Доступно по: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1> Accessed: 22 Mar 2020.

8. Subbotina, K.A. Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions / K.A. Subbotina, I.V. Feldblum, E.A. Kochergina, et al. // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. — 2019. — Т. 18 (2). — С. 27-33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>

9. Van der Lee S, Stoof SP, van Ravenhorst MB, et al. Enhanced Bordetella pertussis acquisition rate in adolescents during the 2012 epidemic in the Netherlands and evidence for prolonged antibody persistence after infection. *Eurosurveillance*. 2017 Nov;22(47):pii=17-00011. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.47.17-00011>

10. Nikolaeva, I.V. Pertussis: Topical issues of epidemiology, diagnosis, and prevention. / I.V. Nikolaeva, A.D. Tsaregorodtsev // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. — 2015. — Т. 60(5). — С. 162-167.

11. Gosudarstvennyj doklad o sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu. Available from: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf. Accessed: 22 Mar 2020.

12. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr. Probl. Pediatr*. 1984;14:1-78.

13. Severina, E.A. Sovremennye tendencii zaboлеваemosti kokljushem, lechenie i profilaktika / E.A. Severina, A.Ja. Mindlina // *Lechashij vrach*. — 2012; Т. 10. — С. 36-40.

14. Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS., Brito C.A. De Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies/ *Journal of Immunology Research*. 2019Feb;2019:7134168. <https://doi.org/10.1155/2019/7134168>

15. Sobanjo-Ter Meulen A, Duclos P, McIntyre P, et al. Assessing the evidence for maternal pertussis immunization: a report from the Bill & Melinda Gates Foundation Symposium on Pertussis Infant Disease Burden in Low- and Lower-Middle-Income Countries. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):123 — 133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838664> Accessed: 22 Mar 2020.

16. Selezneva, T.S. Monitoring immunostrukturny detskogo naselenija k kokljushu v sovremennyh uslovijah / T.S. Selezneva // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2009; Т. 2. — С. 45-47.

17. Suhinin, M.V. Kokljush. Trebuetsja novaja strategija diagnostiki i vakcinoprofilaktiki / M.V. Suhinin // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. — 2015; Т. 6(25). — С. 17-21.

Авторский коллектив:

Степенко Алена Вячеславовна — ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здравоохранения им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-916-645-39-92, e-mail: astepenkov@rambler.ru

Миндлина Алла Яковлевна — профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здравоохранения им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., доцент; тел.: +7-916-935-38-51, e-mail: mindlina@list.ru

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.В. Фридман¹, С.М. Харит^{1,2}, В.В. Васильев¹, Н.В. Рогозина¹, А.А. Гринева¹

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Practical recommendations for vaccination of patients with intrauterine infection

I.V. Fridman¹, S.M. Kharit^{1,2}, V.V. Vasiliev¹, N.V. Rogozina¹, A.A. Grineva¹

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

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вакцинопрофилактика — одно из самых эффективных и экономически выгодных средств снижения инфекционной заболеваемости. Однако эффективность вакцинопрофилактики определяется огромным числом различных факторов: пол, возраст, генетические особенности, определяющие уровень иммунного ответа, наличие коморбидных состояний. Помимо этого, существенная роль в эффективности вакцинации принадлежит самой вакцине. В последние годы особое внимание уделяется выявлению у детей внутриутробной или врожденной инфекции, частота которой достигает 52,2%. Наиболее частыми клиническими проявлениями внутриутробной инфекции бывают инфекции, поражение центральной нервной системы, печени, мочеполовой системы, кроветворной системы. Появление признаков внутриутробной инфекции часто приводит к тому, что детей своевременно не вакцинируют. В то же время показано, что пациенты с внутриутробной инфекцией, в том числе недоношенные дети, дети с гипотрофией, иммунодефицитными состояниями, погибают от управляемых инфекций достоверно чаще, чем их сверстники без коморбидных состояний. В данной статье сформулированы возможности вакцинации пациентов с внутриутробной инфекцией, позволяющие иммунизировать детей с различным состоянием здоровья в соответствии с календарем прививок и дополнительными вакцинальными препаратами по селективным показаниям.

Ключевые слова: дети с врожденной внутриутробной инфекцией, вакцины, национальный календарь прививок, показания и противопоказания к вакцинации.

Введение

Вакцинопрофилактика рассматривается как одно из самых эффективных и экономически выгодных средств снижения инфекционной, а в ряде случаев соматической и онкологической заболеваемости, смертности, инвалидизации. Она оказывает огромное воздействие на демографию населения, на антибиотикорезистентность микроорганизмов [1]. Однако эффективность вакцино-

Abstract

Vaccination is one of the most effective and cost-effective means of reducing infectious diseases. However, the effectiveness of vaccination is determined by a huge number of different factors: gender, age, genetic characteristics that determine the level of the immune response, the presence of comorbid conditions. In addition, a significant role in the effectiveness of vaccination belongs to the vaccine itself. In recent years, special attention has been paid to the detection of intrauterine or congenital infections in children, the frequency of which reaches 52.2%. The most common clinical manifestations of intrauterine infections are infections, damage to the central nervous system, liver, genitourinary system, and hematopoietic system. The appearance of signs of intrauterine infections often leads to the fact that children are not vaccinated in a timely manner. At the same time, it was shown that patients with intrauterine infections, including premature babies, children with malnutrition, immunodeficiency states, die from controlled infections significantly more often than their peers without comorbid conditions. In this article, vaccination opportunities for patients with intrauterine infection are formulated, which allow immunizing children with various health conditions in accordance with the vaccination calendar and additional vaccines for selective indications.

Key words: children with congenital pre-natal infection, vaccines, the national calendar of inoculations, indications and contraindications to vaccination.

профилактики определяется огромным числом различных факторов. Сюда относятся ряд характеристик, касающихся самого индивидуума (пол, возраст, генетические особенности, определяющие уровень иммунного ответа, наличие коморбидных состояний). Если мы говорим о маленьких детях, то это — гестационный возраст, вес при рождении, наличие материнских антител, грудного вскармливания, инфекций, которые переносят

ла мать во время беременности, т.е. наличие врожденных инфекций у ребенка, другие вредные факторы, которые могли воздействовать на плод, антибиотики, которые получает мать или сам ребенок, состав микробиоты. В то же время существенная роль в эффективности вакцинации принадлежит самой вакцине, составу, методу введения [2].

В последние годы особое внимание уделяется выявлению у детей внутриутробной или врожденной инфекции (ВУИ), частота которой, по данным ряда авторов, достигает 52,2% [3]. Возбудители (токсоплазмоз, хламидиоз, краснуха, цитомегаловирусная, герпес-вирусная инфекция и др., объединенные термином «TORCH-синдром», вызывают сходные клинические проявления. Исход ВУИ может быть различным: недоношенность, аномалии развития, антенатальная гибель, задержка внутриутробного развития плода, плацентарная недостаточность, клинические проявления инфекции, персистирующая латентная инфекция, стойкие структурные дефекты многих органов и систем, особенно центральной нервной системы [4]. Внутриутробное инфицирование не всегда приводит к развитию манифестного инфекционного заболевания. В группу подозрительных на ВУИ рекомендуют включать новорожденных, у матерей которых неблагоприятный акушерский анамнез (спонтанные аборт, мертворождения, привычное невынашивание, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте, бесплодие); патологическое течение настоящей беременности и родов (угроза прерывания, невынашивание, неполная или преждевременная отслойка плаценты, многоводие, преждевременное отхождение вод); заболевания мочеполовой системы; инфекционные заболевания во время беременности с сыпью, желтухой, гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, катаральными явлениями, длительной гипертермией; иммунодефицитные состояния (в том числе ВИЧ/СПИД) [5]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ВУИ бывают инфекции, поражение ЦНС, печени, мочеполовой системы, кровеносной системы. Появление в первые 2 дня пиодермии, герпетических или розеолезных высыпаний, существенной гепатомегалии, желтухи при отсутствии гемолитической болезни, внутриутробная гипотрофия являются частыми симптомами. К дополнительным признакам относят: пороки развития или стигмы дисэмбриогенеза, микро- или гидроцефалия, лихорадка в первые сутки жизни, неврологические расстройства (в том числе судороги) через несколько дней после рождения, интерстициальная пневмония, миокардит или кардит, кератоконъюнктивит, катаракта или глаукома, изменения в периферической крови (тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ, лейкопения или

лейкоцитоз, нейтропения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз), изменения при нейросонографии (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга). Подозрительными на ВУИ являются симптомы интоксикации в раннем неонатальном периоде (7 дней): частые обильные срыгивания, рвота, большая первоначальная потеря массы тела, признаки угнетения ЦНС, выраженная мышечная гипотония, серый колорит кожи [3, 6]. Появление признаков ВУИ или настораживающих в отношении данной патологии приводит к тому, что детей своевременно не вакцинируют. В то же время показано, что недоношенные дети, дети с гипотрофией, иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ, погибают от управляемых инфекций достоверно чаще, чем их сверстники без коморбидных состояний [7–9]. Это определило формирование нового международного подхода к иммунизации детей с патологией — максимально ранняя и полная иммунизация [10–16].

Рекомендации по вакцинации детей с внутриутробной инфекцией

Все дети с внутриутробной инфекцией вакцинируются в государственных лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, прививочных кабинетах (центрах), а также в родильных домах или специализированном стационаре, где осуществляется выхаживание недоношенных детей, детей с другой патологией периода новорожденности. Сроки иммунизации определяются календарем прививок России и наставлениями к иммунобиологическим препаратам. Помимо плановой иммунизации в рамках национального календаря прививок, рекомендуется проведение прививок против менингококковой инфекции, гепатита А, ветряной оспы, ротавирусной инфекции. Все необходимые вакцины могут применяться в виде комбинированных и монопрепаратов одномоментно с учетом противопоказаний к каждому из них, инъекции должны проводиться в разные участки тела.

Плановая вакцинация может проводиться через месяц после стабилизации состояния ребенка при любом коморбидном состоянии, возможно проведение прививок на фоне базисной терапии по основному заболеванию, если это не иммуносупрессивная терапия. Противопоказаний к введению неживых вакцин в данной группе пациентов нет. Живые вакцины против кори, паротита, краснухи, ветряной оспы применяют не ранее чем через 3 месяца после введения препаратов крови, в том числе сыворотки, плазмы. Однако введение перечисленных препаратов не является противопоказанием к применению неживых вакцин, живой вакцины против полиомиелита, туберкулеза,

желтой лихорадки (если существуют показания для введения последней).

Перед прививкой все дети должны быть осмотрены врачом (фельдшером), проведена термометрия, уточнен анамнез, оценено эпидемиологическое окружение ребенка и решен вопрос о том, плановая или экстренная вакцинация предстоит. Это необходимо для уточнения показаний и противопоказаний к вакцинации. В поствакцинальном периоде осуществляется обязательный патронаж детей в течение 3 дней при применении неживых вакцин и 2 недель при использовании живых вакцин. После прививки рекомендуется измерение температуры 2 раза в день в течение 3 дней при применении неживых вакцин и 2 недель при введении живых вакцин. В случае, если ребенок не может быть привит (отсутствие компенсации по основному синдрому), оформляется медицинский отвод не более чем на 1 месяц, далее медицинский отвод должен быть пересмотрен. Длительные медицинские отводы подвергают риску инфекции ребенка с ВУИ, так как формируют чувство боязни прививок у родителей.

Тактика иммунизация детей с ВУИ определяется не этиологическим агентом, вызвавшим данную патологию, а преобладающим, сформировавшимся синдромом: поражение ЦНС, печени, иммунопатологическими проявлениями (аллергия, иммунологическая недостаточность с формированием повторных частых заболеваний, нейтропения, пороки развития и т.д.).

Вакцинация детей с поражением нервной системы (постгипоксической энцефалопатией, ДЦП, пороками развития нервной системы) включает в себя сочетанное, одномоментное введение всех необходимых вакцин. По показаниям возможно дифференцированное использование медикаментозных средств для профилактики обострения фоновой патологии (сосудистых, некоторых ноотропов, мочегонных, противосудорожных). Патогенетически не обосновано введение при иммунизации антигистаминных препаратов.

Вместо цельноклеточной коклюшной вакцины используется бесклеточная в составе пятикомпонентной, при наличии афебрильных судорог в анамнезе — АДС анатоксин.

Дети с поражением ЦНС быстрее утрачивают антитела при нарушении графика прививок — им следует максимально соблюдать режим вакцинаций и ревакцинаций.

Вакцинация детей с аллергическими проявлениями. Показано одномоментное введение всех необходимых вакцин. В поствакцинальном периоде рекомендуется гипоаллергенный быт и диета (не следует вводить прикормы 5–7 дней до и после прививок). При легких формах заболевания медикаментозная терапия не назначается; при средне-

тяжелых и тяжелых формах аллергических заболеваний пациент продолжает получать плановую терапию; при тяжелой форме противорецидивная терапия назначается, если не проводится плановый курс.

Вакцинация детей с поражением печени, связанным с внутриутробной инфекцией. Вакцинация начинается через 1 месяц после стабилизации состояния. В поствакцинальном периоде сохраняется медикаментозная терапия, если были назначены ранее гепатопротекторы и желчегонные средства. Перед вакцинацией необходим лабораторный контроль — определение трансаминаз (АЛТ и АСТ). Вакцинацию проводят при уровне трансаминаз не более чем в 3 раза выше нормальных показателей.

При затяжной желтухе, не связанной с гепатитом, обусловленной внутриутробной инфекцией, прививки проводят сразу после нормализации уровня билирубина.

Вакцинация пациентов с поражением почек. Необходим трехкратный контроль общего анализа мочи в течение месяца перед началом прививок, при нормальных результатах исследований пациент допускается к вакцинации. Все прививки проводятся под контролем общего анализа мочи (до и после вакцинации через 7–14 дней). В качестве поддерживающей терапии возможно применение уросептиков (фитосборы, химиопрепараты) до и после прививки в течение 2 недель.

Вакцинация детей с доброкачественной нейтропенией. Допустимо назначение инаktivированных вакцин при абсолютном числе нейтрофилов 500 клеток в мл и более, после вакцинации необходимо провести контроль числа нейтрофилов и при усугублении нейтропении назначить в поствакцинальном периоде рекомбинантный интерферон в каплях в нос или в свечах (по 1 в день), возможно применение дерината на протяжении 10 дней. Живые вакцины рекомендованы при абсолютном числе нейтрофилов 1000 клеток в мл и более.

Вакцинация часто и длительно болеющих детей. Рекомендуется одномоментное введение всех необходимых вакцин. Для предупреждения наслоения интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде детям первого года жизни назначают профилактический курс рекомбинантного интерферона в течение 10–14 дней.

В соответствии с представленными принципами на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней привито 113 детей с ВУИ, у которых в 63,7% преобладало поражение центральной нервной системы, в том числе у 3 — пороки развития центральной нервной системы, у 23,9% — поражение глаз, у 12,4% — поражение печени, у 6,1% — поражение почек, у 7,9% — добро-

качественная нейтропения, в 45,1% случаев отмечалось сочетание 2 и более синдромов. В 27 случаях отмечалась недоношенность 1–2 степени. При оценке сроков вакцинации оказалось, что БЦЖ-м вакцинация у недоношенных детей (вследствие низкой массы при рождении, тяжести состояния, бронхолегочной дисплазии и длительного нахождения на искусственной вентиляции легких), по сравнению с доношенными, существенно различалась (4 дня $\pm$ 1 день и 3,6 $\pm$ 0,6 мес.), сроки проведения первой прививки против дифтерии, столбняка, коклюша достоверно не различались. Дети получили первую прививку АКДС (Пентаксим, АДС) в 6–7 месяцев жизни. Ни в одном случае авторами не зарегистрированы поствакцинальные осложнения.

Наслоение интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде наблюдалось у 15 детей в виде острых респираторных заболеваний, с явлениями острого бронхита, отита (4 детей). У 5 человек на АКДС-вакцину развились общие вакцинальные реакции (у 4 детей – средней силы, у 1 сильная), у 1 ребенка – местная реакция в виде отека, гиперемии не более 4 см. Живыми вакцинами против кори, паротита, краснухи прививали детей в возрасте старше 12 месяцев через 1 и более месяцев после третьего введения АКДС (АаКДС). Ни у одного ребенка не отмечали вакцинальных реакций, однако у 12 детей на 7–10-й день после прививки были выявлены неосложненные острые респираторные заболевания.

Эффективность антителообразования оценивали по уровню антител к дифтерии, коклюшу и кори. После законченной вакцинации защитные титры антител к дифтерии были у всех детей, в 24% случаев не имелось защитных титров к коклюшу, что соответствует детям без внутриутробной инфекции и практически в 10% к кори, что соответствует данным, полученным для детей с поражением центральной нервной системы и, видимо, обусловлено преобладанием их в структуре обследованных.

Таким образом, иммунизация детей с различными проявлениями внутриутробной инфекции при соблюдении указанных рекомендаций достаточно безопасна и эффективна и может осуществляться в условиях прививочных кабинетов лечебно-профилактических учреждений.

Литература

1. Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей / под ред. академика РАМН Ю.В. Лобзина. – СПб., 2012. – 286 с.
2. P.Zimmermann, N. Curtisa. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. -2019. Clin Microbiol Rev 32:e00084-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-18>.
3. Диагностика, лечение и профилактика актуальных врожденных инфекций : учеб. пособие / В.В. Васильев [и др.]. – СПб., 2017. – 64 с.
4. Васильев, В.В. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по актуальным врожденным инфекционным заболеваниям / В.В. Васильев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 141–146.
5. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>
6. Васильев, В.В. Алгоритмы диспансерного наблюдения детей с врожденными инфекционными заболеваниями в поликлинических условиях / В.В. Васильев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 57–62.
7. Edwin Clark Montague et al. Respiratory Decompensation and Immunization of Preterm Infants. Pediatrics. 2016. DOI: 10/1542/peds.2015-4225
8. Ome aca F. et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity //Vaccine. 2018; 36(7):986-996.
9. Filteau S, Rowland-Jones S. Cytomegalovirus infection may contribute to the reduced immune function, growth, development, and health of HIV-exposed uninfected African children. Front Immunol. 2016; 7:257. DOI:10.3389/fimmu.2016.00257.
10. Moonsamy S, Suchard M, Madhi SA (2019) Effect of HIV-exposure and timing of anti-retroviral treatment on immunogenicity of trivalent live-attenuated polio vaccine in infants. PLoS ONE 14(4): e0215079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215079>
11. Hossein Molavi Vardanjani, Hodjat Borna, Ali Ahmadi Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against invasive pneumococcal disease among children with and those without HIV infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2019; 19: 685. Published online 2019 Aug 5. doi: 10.1186/s12879-019-4325-4. PMCID: PMC6683423 PMID: 31382917
12. Benard Omondi Ochieng, Sammy Khagayi, Vivienne Kamire & Daniel Kwaro (2019) Is maternal HIV infection a risk factor for delayed or missed infant measles vaccination in western Kenya?, AIDS Care, DOI: 10.1080/09540121.2019.1640852
13. Eleonora A M L Mutsaerts, Marta C Nunes, Sutika Bhikha, Benit T Ikulinda, Welekazi Boyce, Lisa Jose, Anthonet Koen, Andrew Moultrie, Clare L Cutland, Diederick E Grobbee, Kerstin Klipstein-Grobusch, Shabir A Madhi, Immunogenicity and Safety of an Early Measles Vaccination Schedule at 6 and 12 Months of Age in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Unexposed and HIV-Exposed, Uninfected South African Children, *The Journal of Infectious Diseases*, , jiz348, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz348>
14. Omphile E. Simani, Alane Izu, Marta C. Nunes, Avy Violari, Mark F. Cotton, Nadia Van Niekerk, Peter V. Adrian & Shabir A. Madhi (2019) Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines, Expert Review of Vaccines, 18:1, 95-104, DOI: 10.1080/14760584.2019.1547195
15. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations. Vaccine. 2018 Jun 7;36(24):3408-3410. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009. Epub 2018 Mar 30.
16. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al; Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Med. 2012;13:333–6].

References

1. Vakcinoprofilaktika. Lekcii dlya prakticheskikh vrachej / pod red. akademika RAMN Lobzina YU.V. -SPb, 2012.- 286 s
2. P. Zimmermann, N. Curtis / Factors That Influence the Immune Response to Vaccination.-2019. Clin Microbiol Rev 32:e00084-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-18>].
3. Diagnostika, lechenie i profilaktika aktual'nyh vrozhdennykh infekcij: ucheb. Posobie / Vasil'ev V.V. i dr. - Sankt-Peterburg, 2017. - 64 s.
4. Vasil'ev V.V. i dr. Sravnitel'nyj analiz otechestvennykh i zarubezhnykh klinicheskikh rekomendacij po aktual'nym vrozhdennym infekcionnym zabolevaniyam / Vasil'ev V.V., Rogozina N.V., Ivanova R., Ushakova G.M., Grineva A., Skripchenko N.V., Romanova E.S. // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. - 2019. - T.98. №2. - S. 141-146.
5. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116 – 133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>
6. Vasil'ev V. V. Algoritmy dispansernogo nablyudeniya detej s vrozhdennymi infekcionnymi zabolevaniyami v poliklinicheskikh usloviyakh / V. V. Vasil'ev, R. A. Ivanovna, G. M. Ushakova, N. V. Rogozina // Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo - 2017. — T. 96, № 1. — S. 57-62.
7. Edwin Clark Montague et al. Respiratory Decompensation and Immunization of Preterm Infants. Pediatrics. 2016. DOI: 10/1542/peds.2015-4225
8. Omeñaca F. et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity // Vaccine. 2018; 36(7):986-996.
9. Filteau S, Rowland-Jones S. Cytomegalovirus infection may contribute to the reduced immune function, growth, development, and health of HIV-exposed uninfected African children. Front Immunol. 2016; 7:257. DOI:10.3389/fimmu.2016.00257.
10. Moonsamy S, Suchard M, Madhi SA (2019) Effect of HIV-exposure and timing of anti-retroviral treatment on immunogenicity of trivalent live-attenuated polio vaccine in infants. PLoS ONE 14(4): e0215079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215079>
11. Hossein Molavi Vardanjani, Hodjat Borna, Ali Ahmadi Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against invasive pneumococcal disease among children with and those without HIV infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2019; 19: 685. Published online 2019 Aug 5. doi: 10.1186/s12879-019-4325-4. PMCID: PMC6683423 PMID: 31382917
12. Benard Omondi Ochieng, Sammy Khagayi, Vivienne Kamire & Daniel Kwaro (2019) Is maternal HIV infection a risk factor for delayed or missed infant measles vaccination in western Kenya?, AIDS Care, DOI: 10.1080/09540121.2019.1640852
13. Eleonora A M L Mutsaerts, Marta C Nunes, Sutika Bhikha, Benit T Ikulinda, Welekazi Boyce, Lisa Jose, Anthonet Koen, Andrew Moultrie, Clare L Cutland, Diederick E Grobbee, Kerstin Klipstein-Grobusch, Shabir A Madhi, Immunogenicity and Safety of an Early Measles Vaccination Schedule at 6 and 12 Months of Age in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Unexposed and HIV-Exposed, Uninfected South African Children, The Journal of Infectious Diseases, , jiz348, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz348>
14. Omphile E. Simani, Alanelzu, Marta C. Nunes, Avy Violari, Mark F. Cotton, Nadia Van Niekerk, Peter V. Adrian & Shabir A. Madhi (2019) Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines, Expert Review of Vaccines, 18:1, 95-104, DOI: 10.1080/14760584.2019.1547195
15. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. Vaccine. 2018 Jun 7;36(24):3408-3410. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009. Epub 2018 Mar 30.
16. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al; Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Med. 2012;13:333 – 6].

Авторский коллектив:

Фригман Ирина Владимировна — старший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: fridiv@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Васильев Валерий Викторович — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)346-22-19, e-mail: vcubed@yandex.ru

Рогозина Наталья Васильевна — старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-22-19, e-mail: lelekin96@mail.ru

Гринева Александра Александровна — младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-22-19, e-mail: grineva@gmail.com

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Е.А. Бородулина¹, Ю.В. Богданова^{1,2}, Б.Е. Бородулин¹, Л.В. Поваляева^{1,3}, Е.С. Вдоушкина^{1,3}, Я.Е. Широбоков¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

³ Самарская городская больница № 4, Самара, Россия

Experience in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe viral and bacterial pneumonia

E.A. Borodulina¹, Yu.V. Bogdanova^{1,2}, B.E. Borodulin¹, L.V. Povalyeva^{1,3},

E.S. Vdoushkina^{1,3}, Ya.E. Shirobokov¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

³ Samara City Hospital № 4, Samara, Russian

Резюме

Вирусно-бактериальные пневмонии в период сезонного гриппа имеют разнообразные проявления, клиническая картина может варьировать от бессимптомной до тяжелой с проявлениями дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока, полиорганной недостаточности. Для их лечения используются современные технологии респираторной поддержки, в частности, метод экстракорпоральной мембранной оксигенации. В статье представлен клинический случай тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии прогрессирующего течения с наличием дыхательной недостаточности тяжелой степени (III), развившимся отеком легких. На фоне проводимой интенсивной терапии отмечалась неуклонная отрицательная динамика. В клиническом случае представлен алгоритм помощи от первого обращения пациента к пульмонологу до перевода в отделение интенсивной терапии и применения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, пневмония, дыхательная недостаточность.

Введение

Заболееваемость гриппом штамма A(H1N1)pdm09 уже более 10 лет характеризуется вспышками как в мире, так и в Российской Федерации [1, 2]. Грипп штамма A(H1N1) pdm09, кроме высокой контагиозности, отличается от сезонного повышенным развитием внебольничной пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока, полиорганной недостаточности и других осложнений [3, 4]. Именно вирусная пневмония с ОРДС обуслов-

Abstract

The virus associated community-acquired pneumonia during seasonal influenza has a variety of appearances, and the clinical picture can range from asymptomatic infection to severe pneumonia with respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, septic shock, multi-organ failure. Nowadays modern pulmonary support technologies are used to treat them, extracorporeal membrane oxygenation in particular. The article presents a clinical case of severe virus-associated bacterial pneumonia of a progressive course with severe respiratory failure (III) and developed pulmonary edema. The method of extracorporeal membrane oxygenation was used in the treatment, as there was a steady negative dynamic against the background of intensive therapy. The treatment algorithm from the patient's first call to a pulmonologist and transfer to an intensive care unit using extracorporeal membrane oxygenation is presented in the clinical case.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, pneumonia, respiratory failure.

ливает большую часть летальных исходов [5–8]. В России с первых случаев появления гриппа штамма A(H1N1)pdm09 диагностировались двусторонние пневмонии с тотальным и долевым поражением, быстрым развитием дыхательной недостаточности, ОРДС и высокой летальностью. Часто заболевшие имели отягощенный преморбидный фон с преобладанием метаболического синдрома, ожирения [9, 10]. В тяжёлых случаях ухудшение состояния пациентов происходит обычно через 3–5 дней после появления симптомов заболевания, у многих

пациентов в течение 24 ч развивается дыхательная недостаточность. Быстрое развитие тяжелой гипоксемии, рефрактерной к кислородотерапии диктует необходимость перевода пациентов в ОРИТ с обеспечением готовности подключения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9, 11, 12]. Отмечено, что лейкоцитоз у таких пациентов часто отсутствует, и даже имеет место лейкопения. В биохимических параметрах при тяжелой пневмонии отмечено повышение С-реактивного белка (СРБ), креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), снижение общего белка, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации [13, 14].

Все авторы показывают необходимость применения больших усилий для нормализации газообмена [15, 16]. Лечение острой дыхательной недостаточности (ОДН) при тяжелом течении гриппа — такой же ключевой момент интенсивной терапии, как и этиотропное противовирусное лечение. Большинству госпитализированных пациентов требуется немедленная респираторная поддержка с механической вентиляцией. Некоторые пациенты не реагируют на стандартные методы вспомогательной вентиляции лёгких, что затрудняет дальнейшее лечение [17]. Требуется не только своевременно прибегнуть к ИВЛ, но и быть готовым к использованию довольно агрессивных режимов вентиляции с высоким уровнем среднего давления в дыхательных путях и положительного давления конца выдоха (ПДКВ), а также к применению дополнительных приемов (пронпозиция, маневр рекрутирования альвеол, сурфактант и др.) [18, 19]. Становится очевидным, что для улучшения результатов лечения больных с тяжелой формой вирусной пневмонии требуется накопление опыта использования современных технологий респираторной поддержки и изучение возможностей экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Цель исследования — представить клинический случай тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии прогрессирующего течения, где организованная помощь с первого обращения пациента и отработанный алгоритм взаимодействия пульмонологов и отделения интенсивной терапии с применением ЭКМО дали положительный результат.

Клинический случай

Пациент Л., мужчина, 1967 г.р. (51 год), житель города, работает менеджером. В период эпидемии гриппа при наличии контакта в семье с заболевшими ОРВИ, 27.02.2019 внезапно почувствовал озноб, температура тела повысилась до 39°C, появилась ломота в теле, на следующий день присоединился сухой кашель. К врачам не обращался, лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие препараты на основе НПВС. На фоне самолечения

почувствовал ухудшение самочувствия, появилась нарастающая слабость, одышка при обычной физической нагрузке, сохранялись повышение температуры до 38,5°C и ознобы. В связи с сохраняющейся гипертермией и появлением одышки при небольшой физической нагрузке на 5-е сутки от начала болезни 03.03.2019 г. вызвал скорую помощь и был доставлен в пульмонологическое отделение городской больницы. При обследовании общее состояние средней тяжести, в сознании, критичен. ИМТ 37 кг/м². Кожный покров чистый, повышенной влажности, видимые слизистые обычной окраски. Температура тела 38,0°C. При аускультации в легких дыхание везикулярное, несколько ослаблено, в нижних отделах левого легкого выслушиваются влажные хрипы. SpO₂ 95%, ЧДД 19/мин. Тоны сердца тихие, ритмичные. ЧСС 110 уд/мин. АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. Периферических отеков нет. Дополнительно к анамнезу: курит, индекс курильщика 30 пачка/лет, последний месяц не курил. От гриппа не привит в текущем предэпидемическом сезоне. Сопутствующие заболевания: ХОБЛ средней степени тяжести, гипертоническая болезнь II степени, риск 3, ожирение II степени, язвенно-геморрагический гастрит вне обострения, двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

В приемном покое выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки: легкие эмфизематозны, умеренный диффузный пневмосклероз. Усиленный сосудистый рисунок, перибронхиальная инфильтрация в наддиафрагмальной зоне слева. Диафрагма, синусы без особенностей. Сердце расположено горизонтально. Аорта удлинена. Эмфизема, пневмосклероз. Заключение: левосторонняя нижнедолевая пневмония (рис. 1).

Пациент был госпитализирован в отделение пульмонологии, где назначены противовирусные препараты (тамифлю 75 мг 2 раза в сутки), начата антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г и левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки), дезинтоксикационная,



Рис. 1. Рентгенограмма от 03.03.2019 г.

инфузионная терапия. Анализ мазков из зева и носа на А(Н1N1) дал положительный результат. Несмотря на проводимое лечение, к 8-м суткам от начала заболевания (06.03.2019 г.) у пациента усилилась одышка на фоне сохраняющейся гипертермии. На рентгенограмме органов грудной клетки от 06.03.2019 г. определялись двусторонние интерстициальные изменения легочной ткани во всех отделах (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограмма от 06.03.2019 г.

Пациент переведен в ОРИТ. На момент перевода газовый состав крови и кислотно-щелочное равновесие (КЩР) имели значения: гиперкапния до $p\text{CO}_2$ 88 мм рт. ст., гипоксемия $p\text{O}_2$ 48 мм рт. ст., концентрация лактата 1,5 ммоль/л, pH 7,23.

Проводилась неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) аппаратом BiPAPVision через носоротовую маску с контролем газового состава артериальной крови и КЩР. В течение суток отмечалась отрицательная динамика — отмечено крайне тяжелое состояние с критическими показателями газов крови и КЩР: гиперкапнией $p\text{CO}_2$ 85 мм рт. ст., гипоксемией $p\text{O}_2$ 57 мм рт. ст., концентрацией лактата 1,4 ммоль/л, pH 7,25. Начата ИВЛ с поддержкой давлением с использованием малых дыхательных объемов.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки в динамике получено заключение: выраженный отек интерстициальной ткани, множественные сливные фокусы воспалительной инфильтрации, корни нечеткие, сердце не смещено, диафрагма четкая.

На 9-е сутки была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), получено заключение — отек легких (рис. 3).

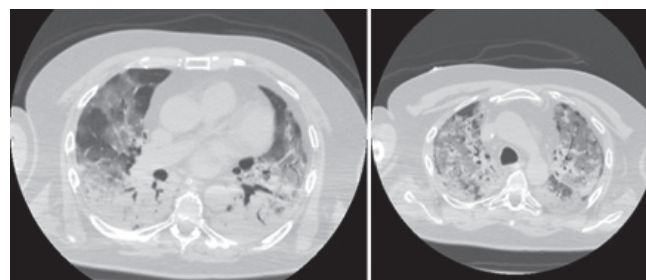


Рис. 3. КТ ОГК от 07.03.2019 г. (9-е сутки заболевания)

Учитывая грубые жизнеугрожающие расстройства легочного газообмена, сопровождающиеся нарушением оксигенирующей и вентиляционной функций легких на 9-е сутки заболевания (гиперкапния $p\text{CO}_2$ 85 мм рт. ст. с превышением максимального референсного значения почти в 2 раза (193%), гипоксемия $p\text{O}_2$ 57 мм рт. ст. со снижением почти в 2 раза референсного значения, снижение отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 90), не поддающиеся лечению ИВЛ, было показано экстренное подключение к вено-венозному ЭКМО.

Параметры работы аппарата ЭКМО RPM 1000→2000→3000 об./мин, LPM 3,39 л, VO_2 3 л, SvO_2 75%. Пациент находился на ЭКМО 20 суток (с 07.03.2019 г. по 26.03.2019 г.) Ежедневно проводился рентгенологический, биохимический, клинический, лабораторный мониторинг. На 12-е сутки заболевания (10.03.2019 г.) проведена трахеостомия, в транстрахеальном аспирате выделена микрофлора (*Ac.baumani* + *Kl. Pneumonii*), терапия антибиотиками назначена с учетом лекарственной устойчивости: меропенем 3 г/сут; бакларазон 4 г/сут. Лечение сопровождалось антикоагулянтной, противоязвенной, противовоспалительной, гепатопротекторной, антифибринолитической терапией.

Мониторинг кислотно-щелочного и газового состава артериальной крови отражен в таблице.

При рентгенологическом мониторинге длительное время сохранялись признаки двусторонней субтотальной пневмонии (рис. 4).

На 28-е сутки заболевания (26.03.2019 г.) при нормализации параметров газового состава крови и положительной рентгенологической динамике было проведено отключение ЭКМО, при контрольной рентгенографии органов грудной клетки на 42-е сутки заболевания 09.04.2019 г. воздушность

Таблица

Мониторинг кислотно-щелочного и газового состава артериальной крови

Показатель	6.03.2019	7.03.2019	9.03.2019	11.03.2019	14.03.2019	26.03.2019	Референсные значения
pH	7,23*	7,25*	7,54	7,46	7,49	7,4	7,35—7,45
$p\text{CO}_2$, мм рт. ст.	88*	85*	35	41	32	39	36—44
$p\text{O}_2$, мм рт. ст.	48*	57*	69*	63*	63*	94,9	90—100
Лас, ммоль/л	1,5	1,4	2,3*	1,6	1,1	1,1	0,5—1,6

*Критические показатели для начала респираторной поддержки с помощью ВВ-ЭКМО.

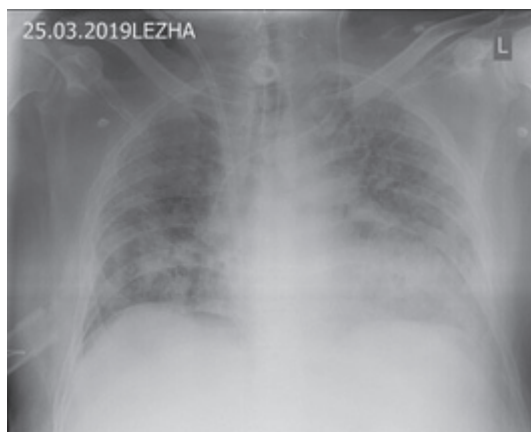


Рис. 4. Рентгенограмма от 25.03.2019 г. (27-е сутки заболевания)

легочных тканей значительно улучшилась, отмечались небольшие фокусы фиброза и остаточной инфильтрации в нижне-медиальных отделах легких. Пациент был переведен из ОРИТ в отделение пульмонологии, а затем выписан на амбулаторное лечение под наблюдение участкового терапевта.

Через 6 месяцев после выписки амбулаторно была проведена КТ органов грудной клетки (рис. 5), легочные поля на всем протяжении не имели очаговых и инфильтративных изменений, средостение обычной формы и расположения, бронхи проходимы, структура корней сохранена, плевра не изменена, в плевральных полостях свободной жидкости не выявлено.

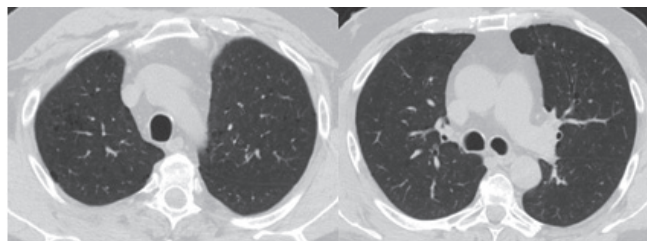


Рис. 5. КТ ОГК от 16.10.2019 г.

Заключение

В клиническом случае приведен пример лечения вирусно-бактериальной пневмонии с применением ЭКМО. В представленном случае у пациента были высокие риски летального исхода вирусно-бактериальной пневмонии: позднее обращение (пациент занимался самолечением), сопутствующие заболевания (ХОБЛ, гипертоническая болезнь, ожирение). Развившаяся двусторонняя субтотальная пневмония с дыхательной недостаточностью тяжелой степени (III), отеком легких и неуклонной отрицательной динамикой на фоне проводимой интенсивной терапии привели к решению использовать метод ЭКМО впервые в Самарской области.

Исход данного клинического случая показал, что в тяжелых случаях с высокими рисками небла-

гоприятного исхода вирусно-бактериальной пневмонии подключение ЭКМО позволяет получить положительный результат.

Литература

1. Hlavinkova L., Kristufkova Z., Mikas J. Risk factors for severe outcome of cases with pandemic influenza A(H1N1) pdm09 // Bratisl. Lek. Listy. 2015. 116(6). P. 89–393.
2. Sen A., Callisen H.E., Alwardt C.M. et al. Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives // Ann. Card. Anaesth. 2016. Vol. 19 (1). P. 97–111.
3. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome // J. Intensive Care. 2014. Vol. 2 (1). P. 2.
4. Wiesen J., Joshi D., Guzman J.A., Duggal A. Critical illness associated with 2013–2014 influenza A(H1N1): Postpandemic characteristics, presentation and outcomes // Indian J. Crit. Care Med. 2015 Vol. 19 (11). P. 636–641.
5. Полушин, Ю.С. Вирусная пневмония гриппа (H1N1), осложненная ОРДС / Ю.С. Полушин [и др.] // Общая реаниматология. — 2010. — № 3. — С.15–22.
6. Светлицкая, О.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями / О.И. Светлицкая [и др.] // Экстренная медицина. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 564–569.
7. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O. et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS — a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review // ASAIO J. 2013. Vol. 59. P. 99–106
8. Pham T., Combes A., Roze H. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol.187(3). P. 276–285.
9. Бородулин, Б.Е. Ведение больных с острым поражением легочной ткани и респираторным дистресс-синдромом в период эпидемии гриппа : учебное пособие / Б.Е. Бородулин [и др.]. — Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2015. — 142 с.
10. Бородулина, Е.А. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра / Е.А. Бородулина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, № 4. — С. 19–22.
11. Куткин, Д.В. Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома / Д.В. Куткин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2016. — Т. 24. № 3. — С. 144–147.
12. Ряднов, А.А. Прогностически значимая возможность спиральной компьютерной томографии для выявления поздних морфологических изменений легочной ткани у лиц молодого возраста, перенесших тяжелую вирусно-бактериальную пневмонию / А.А. Ряднов // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — Т. 3, №1. — С. 98–99.
13. Шукевич, Д.Л. Опыт лечения сезонного гриппа, осложненного вирусно-бактериальными пневмониями: многоцентровое ретроспективное исследование / Д.Л. Шукевич // Вестник интенсивной терапии. — 2016. — № 2. — С. 46–50.
14. Richard C., Argaud L., Blet A. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference // Annals of Intensive Care. 2014. Vol. 4. P.15.
15. Волчков, В.А. Интенсивная терапия тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии в период эпидемии гриппа 2016 г. в Санкт-Петербурге / В.А. Волчков [и др.] // Медицинский альянс. — 2018. — № 4. — С. 25–30.
16. Попугаев, К.А. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для лечения респираторного дистресс-синдрома в условиях специализированного ЭК-

МО-центра. Клиническая и экспериментальная хирургия / К.А. Попугаев, К.К. Губарев, Н.М. Круглыков // Журнал имени академика Б.В. Петровского. — 2017. — Т. 5, № 1 (15). — С. 68 — 77.

17. Сергеева, И.В. Анализ летальных исходов у пациентов с тяжёлым течением внебольничной пневмонии на фоне гриппа А (H1N1) PDM09 / И.В. Сергеева, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 4. — С. 551 — 557.

18. Кецкало, М.В. Использование метода ЭКМО в комплексной терапии тяжелого ОРДС, осложнившегося развитием пневмоторакса. Клинические случаи / М.В. Кецкало [и др.] // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 2, № 18 (355). — С. 29 — 34.

19. Возгомент, О.В. Опыт использования ЭКМО в лечении тяжелой двусторонней деструктивной пневмонии / О.В. Возгомент, К.И. Горковец // Трудный пациент — 2018. — Т. 16, № 12. — С. 36 — 40.

References

1. Hlavinkova L., Kristufkova Z., Mikas J. Risk factors for severe outcome of cases with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 // Bratisl. Lek. Listy. 2015. 116(6). P. 89 — 393.

2. Sen A., Callisen H.E., Alwardt C.M. et al. Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives // Ann. Card. Anaesth. 2016. Vol. 19 (1). P. 97 — 111.

3. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome // J. Intensive Care. 2014. Vol. 2 (1). P. 2.

4. Wiesen J., Joshi D., Guzman J.A., Duggal A. Critical illness associated with 2013–2014 influenza A(H1N1): Postpandemic characteristics, presentation and outcomes // Indian J. Crit. Care Med. 2015 Vol. 19 (11). P. 636 — 641.

5. Polushin Ju. S., Hrapov K. N., Majskaja M. Ju., Dikarev K. V. Virusnaja pnevmonija grippa (H1N1), oslozhnennaja ORDS // General resuscitation. 2010. Vol.3. P. 15 — 22.

6. Svetlickaja O.I., Sirosh Ju.A., Blatun V.P., Kanus I.I. Risk razvitiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma u pacientov s vnegospital'nyimi virusno-bakterial'nyimi pnevmonijami // Emergency Medicine. 2018. T. 7. Vol. 4. P. 564 — 569.

7. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O. et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS — a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review // ASAIO J. 2013. Vol. 59. P. 99 — 106

8. Pham T., Combes A., Roze H. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol.187(3). P. 276 — 285.

9. Borodulin B.E., Stadler V.V., Chernogaeva G.Ju., Borodulina E.A. Vedenie bol'nyh s ostrym porazheniem legochnoj tkani i respiratornym distress-sindromom v period jepidemii grippa. 2015. 142 p.

10. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povaljaeva L.V., Chernogaeva G.Ju., Vdoushkina E.S. Prediktory letal'nosti ot vnebol'nicnoj pnevmonii v sovremennyh uslovijah raboty pul'monologicheskogo centra // Bulletin of modern clinical medicine. 2015. Vol.4. P. 19 — 22.

11. Kut'kin D.V. Osobennosti rentgenologicheskoy kartiny u bol'nyh virusno-bakterial'noj pnevmoniej i prognozirovanie riska ostrogo respiratornogo distress-sindroma // Russian Medical Journal. Medical Review. 2016. Vol.3. P. 144 — 147.

12. Rjadnov A.A. Prognosticheski znachimaja vozmozhnost' spiral'noj komp'yuternoj tomografii dlja vyjavlenija pozdnyh morfologicheskikh izmenenij legochnoj tkani u lic molodogo vozrasta, perenessih tjazheluju virusno-bakterial'nuju pnevmoniju // News of the Russian Military Medical Academy. 2019. Vol. 1. P. 98-99.

13. Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Shukevich L.E., i dr. Opyt lechenija sezonnogo grippa, oslozhnennogo virusno-bakterial'nyimi pnevmonijami: mnogocentrovoe retrospektivnoe issledovanie // Herald of Intensive Care. 2016. Vol. 2. P. 46 — 50.

14. Richard C., Argaud L., Blet A. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference // Annals of Intensive Care. 2014. Vol. 4. P.15.

15. Volchikov V.A., Larin D.G., Titova O.N., i dr. Intensivnaja terapija tjazhelej virusno-bakterial'noj pnevmonii v period jepidemii grippa 2016g. v Sankt-Peterburge // Medical Alliance. 2018. Vol.4. P. 25 — 30.

16. Popugaev K.A., Gubarev K.K., Kruglyakov N.M. Opyt primeneniya jekstrakorporal'noj membrannojs oksigenacii dlja lechenija respiratornogo distress-sindroma v uslovijah specializirovannogo JeKMO-centra. Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija // Journal named after academican B.V. Petrovsky. 2017. Vol.1 (15). P. 68 — 77.

17. Sergeeva I.V., Demko I.V., Korchagin E.E. Analiz letal'nyh ishchodov u pacientov s tjazhjolym techeniem vnebol'nicnoj pnevmonii na fone grippa A (H1N1) PDM09 // Kazan Medical Journal. 2017. Vol.4. P. 551 — 557.

18. Keckalo M.V., Nechaev D.S., Moskalenko O.O., Rogova L.V., Kal'janova N.Ju. Ispol'zovanie metoda JeKMO v kompleksnoj terapii tjazhelego ORDS, oslozhnivshegosja razvitiem pnevmotoraksa. Klinicheskie sluchai // Medical alphabet. 2018. Vol.18 (355). P. 29 — 34.

19. Vozgoment O.V., Gorkovec K.I. Opyt ispol'zovaniya JeKMO v lechenii tjazhelej dvustoronnej destruktivnoj pnevmonii // Difficult patient. 2018. Vol.12. P. 36 — 40.

Авторский коллектив:

Бородулина Елена Александровна — заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-917-958-34-82, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Богданова Юлия Владимировна — доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии Самарского государственного медицинского университета, заведующая пульмонологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, к.м.н.; тел.: 8(846)956-19-84, e-mail: pulmogk@sokb.ru

Бородулин Борис Евгеньевич — профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, тел. 8(846)332-57-35, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Поваляева Людмила Викторовна — доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по лечебной работе Самарской городской больницы № 4, к.м.н.; тел.: 8(846)312-55-18, e-mail: povalyaeva1v8@rambler.ru

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, врач-пульмонолог Самарской городской больницы № 4, к.м.н.; тел.: 8(846)332-57-35, e-mail: vdoushkina@rambler.ru

Широбоков Ярослав Евгеньевич — аспирант кафедры управления и экономики фармации Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-987-977-83-56, e-mail: yarik1996@mail.ru

ТЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТА ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА, ОТКАЗАВШЕГОСЯ ОТ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.В. Шарабханов¹, К.В. Жданов¹, С.М. Захаренко¹, Н.И. Львов¹, К.В. Козлов¹, Е.Н. Куделка¹, Ю.И. Ляшенко¹, К.С. Иванов¹, Ю.И. Буланьков¹, А.Н. Коваленко¹, М.В. Яременко¹, В.А. Чепракова¹, Н.А. Кувшинова²

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

The course of a invasive meningococcal disease in a patient of military age from specific prophylaxis (clinical case)

V.V. Sharabkhanov¹, K.V. Zhdanov¹, S.M. Zakharenko¹, N.I. Lvov¹, K.V. Kozlov¹, E.N. Koudelka¹, Yu.I. Lyashenko¹, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Bulankov¹, A.N. Kovalenko¹, M.V. Yaremenko¹, V.A. Cheprakova¹, N.A. Kuvshinova²

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

²First Moscow State Medical University I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Менингококковая инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений от менингококконосительства до генерализованной формы. Она, в свою очередь, представляет большую опасность для жизни заболевшего, поскольку в большинстве случаев имеет молниеносное течение с развитием осложнений и высокую летальность. Успех терапии генерализованных форм менингококковой инфекции во многом зависит от своевременности диагностики и срока начала лечения. В статье описан клинический случай генерализованной формы менингококковой инфекции тяжелой степени тяжести со стремительно развившимся инфекционно-токсическим шоком, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания у военнослужащего по призыву, отказавшегося ранее от специфической профилактики. Несмотря на допущенные ошибки на догоспитальном этапе и, соответственно, позднюю госпитализацию, данный случай имел благоприятный исход.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококцемия, заболеваемость, летальность, ранняя диагностика, клиническая картина, профилактика.

Abstract

Meningococcal infection is an acute infectious disease caused by *Neisseria meningitidis*, characterized by a polymorphism of clinical manifestations from meningococcus carriage to invasive forms. They, in turn, pose a great danger to the patient's life, since in most cases they have a severe course with the development of complications, fulminant course and high mortality. The success of treatment of invasive meningococcal disease largely depends on the timeliness of diagnosis and the timing of treatment initiation. The article describes a clinical case of a generalized form of severe meningococcal infection with a rapidly developing infectious toxic shock, disseminated intravascular coagulation syndrome in a soldier who had previously refused specific prophylaxis. Despite the mistakes made at the prehospital stage and, accordingly, late hospitalization, this case had a favorable outcome.

Key words: meningococcal infection, meningococemia, incidence, mortality, early diagnosis, clinical presentation, prevention.

Введение

Neisseria meningitidis на протяжении нескольких десятилетий продолжает сохранять статус возбудителя смертельно опасного инфекционного заболевания, отличающегося внезапностью развития, тяжелым и непредсказуемым течением, ри-

ском неблагоприятных исходов, а при выздоровлении — развитием резидуальных явлений, которые влияют на последующую жизнь пациента [1, 2, 3]. Заболеваемость менингококковой инфекцией в Российской Федерации имела многолетнюю тенденцию к снижению, но в 2018 г. в сравнении с 2016 г. этот показатель вырос на 40%. На гене-

рализованные формы (ГФМИ) в 2018 г. пришлось 73,9% всех случаев менингококковой инфекции, при этом летальность составила 22% [4]. Растущая заболеваемость менингококковой инфекцией и высокая летальность при несвоевременной диагностике обуславливают ее актуальность как для гражданского здравоохранения, так и для организованных воинских коллективов [4].

Ранняя диагностика и экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе, своевременная госпитализация и рациональная терапия в стационаре имеют первостепенное значение для успешного лечения больных и возвращения их к трудовой и повседневной военной деятельности [5, 6].

Исход менингококковой инфекции находится в прямой зависимости от сроков постановки диагноза, начала оказания экстренной помощи и адекватности этиотропной терапии. При оказании экстренной помощи в первые 12 ч от начала болезни больные в большинстве случаев выздоравливают. При более позднем начале терапии появляются летальные исходы, которые к 24-му часу болезни составляют 1,2%, затем их число многократно увеличивается каждые 12 ч, и на 3–4-е сутки болезни летальность может достигать 16–20%. Учитывая преимущественно молниеносное течение менингококковой инфекции, постановку диагноза и оказание экстренной помощи на догоспитальном этапе можно считать своевременными только в первые 12 ч от начала болезни [7].

Необходимо отметить, что понимание особенностей носительства *N. meningitidis* будет способствовать выявлению связи между носительством и генерализованными формами. Характеристика серогрупп, идентифицированных у носителей, наряду с характеристикой серогрупп, обуславливающих генерализованные формы, позволит проводить мониторинг эпидемиологических закономерностей [8].

Значение в профилактике заболеваний менингококковой инфекцией имеет специфическая профилактика. Опыт применения современных поливалентных вакцин за рубежом подтверждает их безопасность и эффективность [9]. Также показано, что противоменингококковая поливалентная вакцина прерывает циркуляцию возбудителя и среди «здоровых» носителей [10]. С другой стороны, отказ от вакцинации по эпидемическим показаниям в организованных коллективах может привести к развитию генерализованных форм менингококковой инфекции.

Клинический случай

Мужчина 19 лет, военнослужащий по призыву, прибыл в войсковую часть 3 июля 2019 г. На сборном пункте отказался от проведения вакцинации от гриппа и менингококковой инфекции по лич-

ным убеждениям, что было зафиксировано в медицинских документах.

В подразделении, где начал службу молодой человек, отмечались единичные случаи острых респираторных заболеваний. 16 июля около 21:00 пациент ощутил озноб, слабость, боль в горле при глотании. 17 июля в 01:30 (5-й час болезни) озноб усилился, и пациент обратился за медицинской помощью. При обращении предъявлял жалобы на общую слабость, озноб, зафиксировано повышение температуры тела – 38,5 °С. Помещен в лазарет медицинского пункта воинской части с диагнозом: «Острое респираторное заболевание», без указания клинического варианта и вероятной этиологии. Назначена симптоматическая терапия. После внутримышечного введения антипиретиков температура снизилась до 37,3 °С. 17 июля в 6:00 (10-й час болезни) повышение температуры до 40 °С. Вызвана бригада скорой помощи. Повторно введены антипиретики. Температура вновь снизилась до субфебрильных значений, однако сохранялись слабость и периодический озноб.

К 11:00 17 июля (14 ч от начала заболевания) вновь отмечено повышение температуры тела до 40 °С. Повторно осмотрен медицинским работником, введены антипиретики. В 17:00 (через 20 ч от начала заболевания) больной был доставлен в приемное отделение гарнизонного госпиталя. Дежурным врачом был выставлен диагноз: «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита». В связи с развившейся гипотонией 90/50 мм рт. ст. был диагностирован инфекционно-токсический шок. Больной помещен в отделение анестезиологии и реанимации. Начата инфузионная терапия. В 18:30 (через 21 час 30 минут от начала заболевания) на нижних и верхних конечностях больного обнаружена петехиальная сыпь (рис. 1). Установлен клинический диагноз: «Менингококковая инфекция. Генерализованная форма (менингококцемия), тяжелой степени тяжести». Немедленно начата этиотропная и патогенетическая терапия, включавшая антибиотики (внутривенно было введено 2 г цефтриаксона), преднизолон 120 мг однократно с последующим введением 60 мг через 3 ч, инотропную поддержку (дофамин внутривенно в дозировке 15 мг/кг/мин), введение коллоидных и кристаллоидных растворов внутривенно струйно объемом до 2000 мл, гепарин 5000 ЕД внутривенно.

После стабилизации состояния больной в сопровождении реаниматолога на реанимобиле доставлен в приемное отделение Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где была выполнена компьютерная томография головы и груди (признаков патологии не выявлено). Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней.



Рис. 1. Геморрагическая экзантема в первый час после появления

При поступлении в клинику 18 июля в 1:00 (через 28 ч от начала болезни) пациент предъявлял жалобы на слабость, сухость во рту, боль в области икроножных мышц, сыпь на верхних и нижних конечностях. Общее состояние расценено как тяжелое. Сознание ясное. Температура тела 37,4 °С. На нормальном фоне кожного покрова верхних и нижних конечностей, а также ягодиц отмечена не обильная звездчатого характера геморрагическая экзантема в виде петехий, пурпуры, экхимозов (рис. 2). Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 80–95/45–60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 126 уд/мин, удовлетворительного наполнения, не напряжен. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхательных движений (ЧДД) в покое 21–22 в минуту. SpO₂ – 99–100% при дыхании атмосферным воздухом. Менингеальных и очаговых неврологических симптомов не выявлено.



Рис. 2. Геморрагическая экзантема через 5 ч после появления

Начата антибактериальная терапия: бензилпенициллин в дозировке 2 млн Ед в час (48 млн Ед в сутки) инфузоматом внутривенно в течение 2 суток; инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов объемом до 3000 мл; дофамин по 6 мкг/кг/мин инфузоматом внутривенно в течение 10 ч; преднизолон 240 мг в сутки внутривенно; гепарин 2500 Ед 4 раза в сутки подкожно; LPS-сорбция; ингаляции увлажненным кислородом 5 л/мин; гастропротективная терапия – омепразол перорально 20 мг 2 раза в сутки; цитофлавин 10 мл внутривенно капельно; рибоксин 10 мл внутривенно капельно; витамины В1, В6, С.

18 июля в 14:58 (через 39 ч от начала болезни) на ЭКГ зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий, который купирован введением амиодорона 450 мг внутривенно. К 17:00 (через 41 ч от начала болезни) температура тела нормализовалась, сознание ясное. Элементы экзантемы приобрели багрово-синюшный оттенок, новых элементов сыпи не было (рис. 3). АД сохранялось на уровне 95–100/60–80 мм рт. ст., пульс 120 ударов в минуту. В легких дыхание везикулярное. Менингеальных и очаговых неврологических симптомов не выявлено. Исследование ликвора: цитоз – 11,7×10⁶/л (34/3); нейтрофилы 91%, лимфоциты 8%, моноциты 1%.



Рис. 3. Геморрагическая экзантема через 20 ч после появления

19 июля (на третьи сутки заболевания) общее состояние расценено как тяжелое. Температура тела вечером 37,2 °С. Характер геморрагической экзантемы прежний (рис. 4). Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. АД 110/50 мм рт. ст., пульс 110 ударов в минуту, удовлетворительных качеств. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД в покое 18–22 в минуту. SpO₂ снизилась до 91%. Ввиду сохраняющейся тахикардии была выполнена эхокардиография, при которой выявлены признаки легочной гипертензии. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлены увеличение печени и незначительное увеличение селезенки. На рентгенограмме органов грудной

клетки отмечены признаки отека легких, что определило необходимость дифференциальной диагностики с бактериальной пневмонией, пневмонитом и респираторным дистресс-синдром.



Рис. 4. Геморрагическая экзантема на 3-е сутки болезни

20 июля (на 4-е сутки заболевания), несмотря на стабилизацию гемодинамических показателей, общее состояние оценивалось как тяжелое. Температура тела вечером 36,9°C. Сознание ясное. Пациент контактен, адекватен, быстро утомляется при разговоре, аппетит снижен. Сыпь сохранялась, новые элементы не выявлены. АД 110/60 мм рт. ст. ЧСС 108 ударов в минуту. Границы относительной тупости сердца не изменены, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. При аускультации дыхание везикулярное, незначительно ослабленно в нижних отделах легких, хрипов нет. ЧДД в покое 18–21 в минуту, SpO₂ 89–92%. При рентгенографии органов грудной клетки — «облаковидные» сливающиеся между собой инфильтраты в средних и нижних отделах обоих легких, признаки отека легких.

На 5-е и 6-е сутки болезни: общее состояние оставалось прежним. Температура тела 37,2°C в вечернее время. АД — 130/60 мм рт. ст., ЧСС 115 ударов в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, незначительно ослабленное в нижних отделах легких, хрипов нет. ЧДД в покое 17–18 в минуту, SpO₂ в вечернее и ночное время на уровне 97% на фоне ингаляции кислородом. На компьютерной томографии органов грудной полости — КТ-признаки отека легких, на фоне которого выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, отмечались КТ-признаки малого двухстороннего плеврального выпота.

Площадь поражения кожных покровов не увеличилась. В наиболее обширных элементах сыпи образовались пузыри с серозно-геморрагическим содержимым. В дальнейшем отмечено формирование очагов некроза с последующим образованием корочек (рис. 5).

Результаты общего клинического и биохимического анализов крови представлены в таблице. Методом ПЦР в крови, ликворе и мазке из носо-



Рис. 5. Геморрагическая экзантема на 5-е сутки болезни

глотки был обнаружен генетический материал *Neisseria meningitidis* серотип С.

По окончании обследования был выставлен окончательный диагноз: Менингококковая инфекция, генерализованная форма, смешанный вариант (менингококцемия в сочетании с менингококковым менингитом), тяжелой степени тяжести. Осложнения: двусторонняя нижнедолевая пневмония. ДН I ст. Малый двусторонний плевральный выпот. Диффузный миокардит, инфекционно-токсическая фаза. Пароксизм фибрилляции предсердий (от 18.07.2019 г.). Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Инфекционно-токсический шок II ст. (от 18.07.2019 г.). Острое почечное повреждение, неолитурический вариант. ДВС-синдром II ст. (от 18.07.2019 г.). Тромбоцитопения легкой степени. Гипопротейнемия. Диспротеинемия (гипоальбуминемия).

На четвертый день болезни (3-й день терапии) была произведена смена антибактериальной терапии на меропенем по 6 г в сутки в течение 8 дней, а с 13-го дня болезни (12-й день терапии) антибактериальная терапия продолжена цефоперазоном/сульбактамом по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 суток.

18 июля в 4:00 (через 31 ч от начала болезни) исследование содержания липополисахарида (эндотоксина) грамотрицательных бактерий в крови (ЕАА-тест) — 0,69 у.е. В 5:00 была начата первая операция LPS-сорбции длительностью 4 ч. Последующее исследование крови на определение липополисахарида (эндотоксина) грамотрицательных бактерий (ЕАА-тест) проведено 18 июля в 9:40. Результат — 0,35 у.е. В 10:00 выполнена повторная операция LPS-сорбции длительностью 4 ч. 19 июля в 10:00 (через сутки после LPS-сорбции) значения ЕАА-теста были 0,37 у.е.

Суточную дозу преднизолона со второго дня терапии последовательно уменьшали на 30 мг в сут-

Таблица

Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Дата/день госпитализации														
			17.07	18.07/ 1	19.07/ 2	20.07/ 3	21.07/ 4	22.07/ 5	23.07/ 6	24.07/ 7	25.07/ 8	26.07/ 9	29.07/ 12	30.07/ 13	31.07/ 14	1.08/ 15	
			День болезни														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	14	15	16				
Лейкоциты	10 ⁹ /л	18,4	27,2	24,9	29,8	26,1	23,8	23,2	19,5	18,3	15,8	14,1	18,4	10,9			
СЯ	%	55	59	56	80	80	70	78	75	66	74	78	78	76			
ПЯ	%	39	27	27	15	10	14	8	5	5	2	2	2	4			
Тромбоциты	10 ⁹ /л	64	106	83	63	60	85	129	180	222	255	293	362	294			
Фибриноген	г/л		4,94	9,44			6,38	5,16	4,13	3,61	3,16						
Протромбин	%	34,5	23	91	68,9	96,8	82	74	68	85	86						
pH (вен.)		7,229	7,387	7,451	7,471	7,449	7,443		7,43								
pCO ₂ (вен.)	мм рт. ст.	34,9	37,8	43,5	47,2	49,8	51,6		39,3								
pO ₂ (вен.)	мм рт. ст.	35	31	27	56	36	33		63								
BE еcf (вен.)		−13	0	6	9	10	11		2								
Калий	ммоль/л	3,0	3,1	3,7	2,9	2,9	3,53	4,2	4,61	4,31	4,3	3,99					
Натрий	ммоль/л	135	135	139	139	135	144,2	134,1	144	140	135,6	136,3					
Кальций	ммоль/л	0,52	0,56	1,06	0,87	0,77			2,24	2,31	2,14	2,24					
Прокальцитонин	нг/мл	56,85		27,2	11,1	4,36	1,58	0,712			0,223						
СРБ	мг/л		235,8	239,8					17,47			0,46					
КФК	Ед/л	652,9	530	552,1	556,1	303,6	184,1	111,6		48,4		8,3					
ЛДГ	Ед/л		363	271,6			368	279,4	232,8	207,4	210,9	158,7					
Креатинин	мкмоль/л	145,9	126,7	79,9	70,2	56,8	72,7	70,6	73,7	72,1	64,9	65,9					
Мочевина	ммоль/л	7,5	7,5	7,4	9,2	9,9	10,7	9,6	9,6	9,4	9,5	8,3					
Альбумин	г/л		28,2	32,8			32,5	36,4	37,6	39,6	38,7	40					
Глобулины	г/л		16,1	19,6			31,8	27,7	27,6	29,2	26,6	25,3					
Общий белок	г/л	39		52,4	47	54,4	64,3	64,1	65,2	68,8	65,3	65,3					

* СЯ – сегментоядерные нейтрофилы; ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы; СРБ – С-реактивный белок; КФК – креатининфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

ки с полной отменой на 9-й день терапии. Курсовая доза при восьмидневной стероидной терапии составила 1080 мг.

Инфузионная терапия проводилась кристаллоидными и коллоидными растворами, переливание однокрупной свежзамороженной плазмы объемом 1200 мл с первого дня терапии 3 дня, 4-й и 5-й день терапии по 2 дозы объемом 270 мл и 240 мл, раствором альбумина 5% внутривенно капельно 200 мл со 2-го дня терапии 9 дней; гепатопротекторы: фосфоглив внутривенно 2,5 г 2 раза в сутки 10 дней; этамзилат натрия внутривенно 125 мг 5 дней; диуретики: фуросемид внутривенно струйно 40 мг 1 раз в сутки 2 дня; верошпирон перорально 50 мг 1 раз в сутки 5 дней; эуфиллин внутривенно струйно 240 мг 2 раза в сутки 11 дней; неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха через маску (3–4 процедуры в сутки) с 19 июля по 25 июля; оксигенотерапию (инсуфляция увлажненной воздушно-кислородной смеси через носовые катетеры 5 л в мин), неотон внутривенно по 4 г в сутки 11 дней, омепразол перорально 20 мг 2 раза в сутки 19 дней; цитофлавин внутривенно капельно 10 мл 1 раз в сутки 8 дней; рибоксин внутривенно капельно 10 мл 1 раз в день 10 дней; витамины: В1 внутривенно 2,0 1 раз в сутки 10 дней, В6 2,0 внутривенно 1 раз в сутки 10 дней, С внутривенно 6,0 1 раз в сутки 16 дней.

Обсуждение

Менингококковая инфекция остается опасным инфекционным заболеванием, с низкой частотой выявления до появления геморрагической сыпи при первичной диагностике, с высокой частотой развития летальных исходов при несвоевременном оказании экстренной медицинской помощи в случаях развития генерализованных форм.

Введение в практику специфической профилактики менингококковой инфекции по эпидемическим показателям затруднено из-за высокого процента отказа по личным мотивам. Это приводит к заносу инфекционного агента в организованные коллективы военнослужащих в период их формирования и к развитию генерализованных форм менингококковой инфекции.

Заболевание начиналось классически остро с признаков поражения верхних дыхательных путей (острый назофарингит), но ошибочно было расценено как острое респираторное заболевание, острый ринофарингит. При этом не были учтены эпидемический период (период формирования коллективов и внеэпидемический по острым респираторным вирусным инфекциям (гриппу) сезон), предшествующий отказ от специфической профилактики менингококковой вакциной, а также была неадекватно оценена тяжесть состояния

пациента (выраженные проявления общей инфекционной интоксикации и гиперпиретическая лихорадка с 1-го дня болезни). Допущенная диагностическая ошибка определила несвоевременную госпитализацию. Это свидетельствует о том, что на первичных этапах оказания медицинской помощи, в том числе и госпитальном, имеет место низкая настороженность в отношении менингококковой инфекции и о слабых знаниях руководящих документов — методических рекомендаций ГВМУ от 2018 г. «Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных силах Российской Федерации», «Профилактика, диагностика и лечение менингококковой инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации». При явлениях острого ринофарингита (назофарингита) с острым началом и фебрильной лихорадкой с первого дня болезни дифференциальную диагностику любого заболевания в первую очередь необходимо проводить с менингококковой инфекцией [11].

Клиническая картина и результаты лабораторных исследований, выполненные в первые часы госпитализации пациента, подтверждали стремительно развившуюся клиническую картину инфекционно-токсического (септического) шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: количество лейкоцитов — $18,4 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов — 39%, сегментоядерных — 55%; тромбоцитов — $64 \times 10^{12}/\text{л}$; прокальцитонин — 56,85 нг/мл (при значениях более 2,0 нг/мл речь идет о септическом процессе) с последующим ежедневным двукратным снижением; содержание в крови С-реактивного белка — 235,8 нг/мл, креатининфосфокиназы — 652,9 ЕД/л, креатининкиназы МВ — 32,2 ЕД/л, креатинина — 145,9 мкмоль/л; отмечались гипопротейнемия (до 39 г/л), диспротеинемия в виде гипоальбуминемии (до 28,2 г/л), повышение уровня мочевины на протяжении 12 суток. При анализе электролитов крови до 6-го дня болезни определялась гипокалиемия при минимальном значении 2,9 ммоль/л. По данным рН венозной крови наблюдались явления метаболического ацидоза с дефицитом оснований, а на 3-й день заболевания алкалоза с избытком оснований.

Ввиду того, что возбудитель был обнаружен в ликворе на 1-е сутки, а при исследовании спинномозговой жидкости выявлен нейтрофильный плеоцитоз (цитоз — $11,7 \times 10^6/\text{л}$; нейтрофилы 91%, лимфоциты 8%, моноциты 1%), можно предположить, что клинические проявления менингита не развились из-за молниеносного менингококцемии и назначенной, хоть и с опозданием, массивной антибиотикотерапии.

Препаратом выбора в соответствии с «Методическими рекомендациями по профилактике, диаг-

ности и лечению менингококковой инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации» от 2018 г. является бензилпенициллин в рекомендуемой суточной дозировке 24 млн ЕД., но ввиду тяжести состояния и под прикрытием больших доз преднизолона этиотропная терапия проводилась в суточной дозе 48 млн ЕД [5]. При развитии двусторонней пневмонии предположительно в результате присоединения внутрибольничной микрофлоры произведена замена бензилпенициллина на меропенем, который применяли в течение 8 дней. На 13-й день болезни пневмония разрешилась, но в связи с развитием начальных процессов некроза в местах наиболее обширных поражений кожных покровов, повышение температуры тела до субфебрильных значений и повышения уровня лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом была продолжена антибактериальная терапия цефоперазоном/сульбактамом по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 суток.

В качестве дополнительного метода патогенетической терапии была применена LPS-сорбция. Показанием для проведения данной операции было повышение значений липополисахарида грамотрицательных бактерий в плазме в крови (ЕАА-тест) более 0,6 у.е. и прокальцитонина более 10 нг/мл. После проведения первой LPS-сорбции длительностью 4 ч отмечается снижение уровня липополисахарида в крови практически вдвое с 0,69 у.е. до 0,35 у.е. После проведения данных операций отмечалось уменьшение клинических (стабилизация гемодинамики) и лабораторных признаков (снижение уровня прокальцитонина с 56,85 нг/мл до 27,2 нг/мл) интоксикации.

Исходом данного заболевания явилось выздоровление. Пациент был представлен на военно-врачебную комиссию, по результатам которой ему предоставлен отпуск по болезни.

Заключение

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на принимаемые меры, настороженность медицинского персонала на первичных этапах оказания медицинской помощи остается низкой. Отсутствие своевременной диагностики и, соответственно, адекватной этиопатогенетической терапии, подавляющее большинство случаев молниеносного течения менингококцемии без клинических явлений острого менингита заканчиваются летально. Важным фактором развития заболевания, на наш взгляд, был отказ от предложенной ему на сборном пункте вакцинации против менингококковой инфекции. Необходимо помнить, что в структуре инфекционной заболеваемости менингококковая инфекция является одной из самых опасных для жизни и непредсказуемых по молниеносности течения.

Литература

1. Королева, М.А. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2018. — № 3. — С. 16–23.
2. Ali A, Rabab ZJ, Messonnier N, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014 Jan; 108(1): 11–20.
3. Сафади, М.А. Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции: критическая оценка политики вакцинации / М.А. Сафади, Г. Макинтош // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 1. — С. 45–64.
4. 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. — С. 145–146.
5. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению менингококковой инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации : методические указания. — М.: ГВМУ, 2018. — 78 с.
6. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн.1 / под ред. акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — С. 518–536.
7. Жданов, К.В. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь / К.В. Жданов [и др.] // Воен.-мед. журн. — 2015. — Т. 336, № 1. — С. 29–35.
8. Sidorenko S, Zakharenko S, Zhdanov K, et al. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in applicants to a military academy in the Russian Federation. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 81 : 12-16.
9. Klein NP et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32 (7) : 760–767.
10. Фридман, И.В. Профилактика менингококковой инфекции / И.В. Фридман, С.М. Харит // Медицинский совет. — 2017. — № 4. — С. 16–18.
11. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации : методические указания. — М.: ГВМУ, 2018. — 94 с.

References

1. Koroleva M.A. Epidemiological characteristics of generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and in the Russian Federation / M.A. Koroleva, K.O. Mironov, I.S. Koroleva // *Epidemiology and infectious diseases*. — 2018. — № 3. — S. 16-23.
2. Ali A, Rabab ZJ, Messonnier N, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014 Jan; 108(1): 11–20.
3. Safadi MA, Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies / MA Safadi, G McIntosh // *Pediatric pharmacology*. — 2012. — № 1. — S. 45–64.
4. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. — 2019. — S. 145-146.

5. Metodicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu meningokokkovoy infektsii v Vooruzhennykh Silakh Rossiyskoy Federatsii. — Moscow: GVMU, 2018. — 78 s.

6. Guide to infectious diseases. Ed by Y.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. Saint Petersburg: Foliant; 2011.

7. Zhdanov KV, Meningococcal disease: early clinical diagnosis and emergency care / Zhdanov KV et al // Voen-med journ. — 2015. — Т. 336, № 1. — S. 29—35.

8. Sidorenko S, Zakharenko S, Zhdanov K, et al. Observational study of nasopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in applicants to a military academy in the Russian Federation. International Journal of Infectious Diseases. 2019; 81 : 12-16.

9. Klein NP et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2013; 32 (7) : 760—767.

10. Fridman IV, Prevention of meningococcal infection / IV Fridman, SM Kharit // Medical advice. — 2017. — № 4. — S. 16-18.

11. Metodicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ostrykh respiratornykh zabolevaniy i grippa v Vooruzhennykh Silakh Rossiyskoy Federatsii. — Moscow: GVMU, 2018. — 97 s.

Авторский коллектив:

Шарабханов Валериан Валерьевич — адъюнкт при кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

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, член-корреспондент РАМН; тел.: 8(812)667-71-2, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Львов Николай Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Козлов Константин Вагимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Кугелка Елена Николаевна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

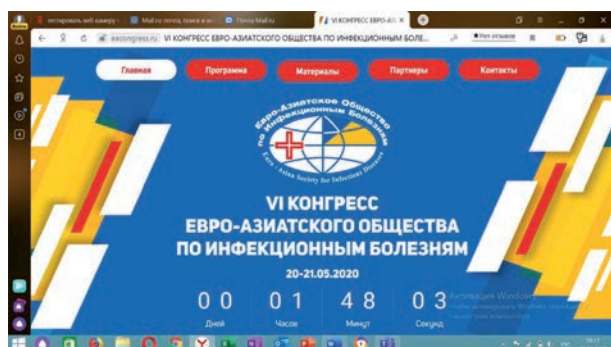
Буланьков Юрий Иванович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Коваленко Александр Николаевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.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., доцент; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: infectology_vma@mail.ru

Чепракова Валентина Анатольевна — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра, ведущий научный сотрудник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)329-71-65, e-mail: vmeda-nic@mail.ru

Кувишинова Наталья Николаевна — доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.б.н., доцент; e-mail: gaidamovich@yandex.ru



VI Конгресс международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням».

В период с 20 по 21 мая 2020 года состоялся VI Конгресс международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». Конгресс прошел в онлайн формате, его штаб-квартира располагалась в Санкт-Петербурге.

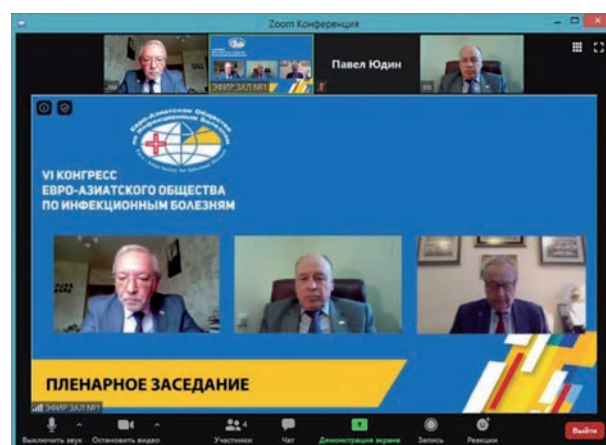
Целью проведения конгресса стал обмен опытом между специалистами в области диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у взрослых и детей. Конгресс проводился в соответствии с Планом научно-практических мероприятий Минздрава России на 2020 г. Организаторы: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Северо-Западное отделение медицинских наук, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

Всего в конгрессе приняли участие 3222 чел. из 19 стран (Россия, Казахстан, Беларусь, Узбекистан, Молдова, Армения, Украина, Кыргызстан, Таджикистан, Грузия, Латвия, Швеция, Монголия, Азербайджан, Испания, Италия, Австрия, Туркменистан, Гвинея).

Научная программа конгресса была рассчитана на два дня и включала в себя пленарное заседание, 23 семинара и симпозиума, а также мастер-класс. В рамках научной программы состоялось 99 устных докладов, а также были представлены 26 стендовых докладов. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные и зарубежные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Самары, Екатеринбурга, Красноярска, Архангельска, Саратова, Казани, Иркутска, Томска, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Челябинска, Барнаула, Омска, Новосибирска, Владивостока, а также из Вены, Минска, Гродно, Ташкента, Алматы, Шымкента и других городов.

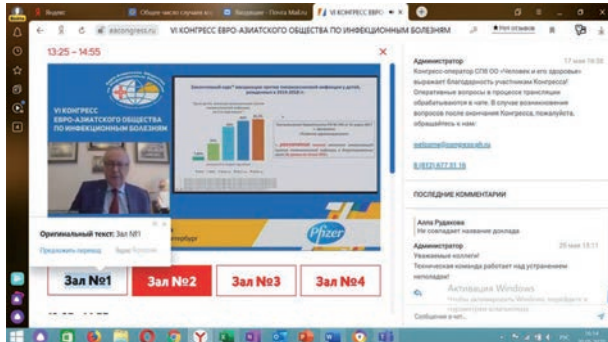


VI Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 12 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.



Официальное открытие конгресса состоялось 20 мая 2020 года на платформе eacongress. Со вступительным словом к участникам обратился Президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович. Он отметил, что в настоящее время усилия систем здравоохранения большинства стран мира направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. И в этой борьбе необходимо одновременно эффективно и быстро решать весь спектр сложнейших практических и научных проблем — от создания системы профилактики, включая создание вакцины, до оптимальных методов и схем этиотропного и патогенетического лечения,

особенно мероприятий интенсивной терапии. Несомненно, при ликвидации этой новой угрозы должен быть учтен предшествующий глобальный опыт борьбы с эпидемическими инфекционными заболеваниями.



В рамках планерного заседания прозвучали следующие доклады:

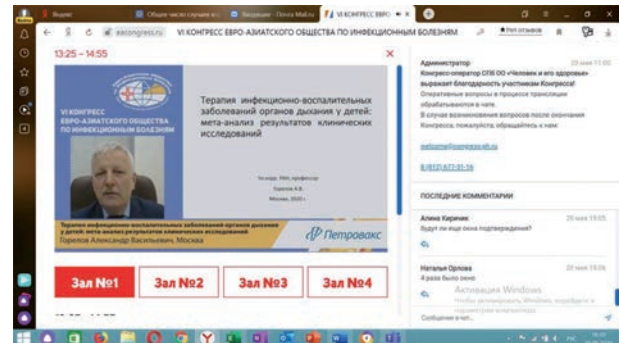
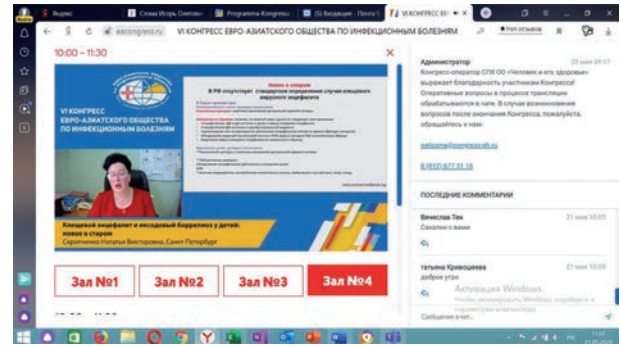
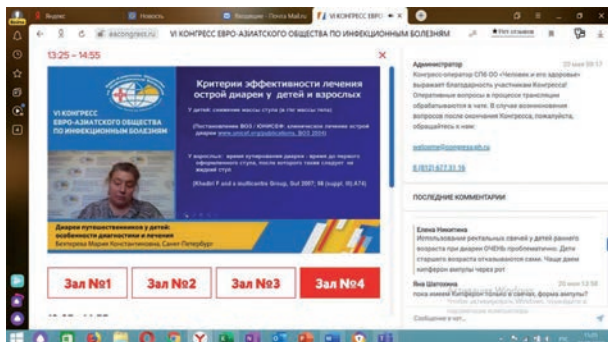
Вызовы и угрозы 2020

Никифоров В.В. - главный внештатный специалист по инфекционным болезням ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Пирогова, профессор, д.м.н.

Иммунопатогенез и иммунотерапия при коронавирусной инфекции

Симбирцев А.С. — научный руководитель НИИ ОЧБ ФМБА России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

По завершении пленарного заседания научная программа первого дня конгресса продолжилась в формате секционных заседаний - семинаров, симпозиумов, лекций. Состоялось 3 симпозиума, 8 семинаров и 2 лекции. В рамках секционных заседаний были рассмотрены следующие вопросы: интерфероны в клинической практике; вакцинопрофилактика в современном обществе; острые респираторные заболевания и грипп; острые кишечные инфекции у детей и путешественников; пневмококковая инфекция; герпесвирусные инфекции; вирусные гепатиты А и Е.



Во второй день конгресса состоялось 13 семинаров, 9 лекций, 3 симпозиума, 1 мастер-класс. Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конгресса стали:

вирусные инфекции; парентеральные вирусные гепатиты; трудные клинические случаи при нейроинфекциях у детей; бактериальные инфекции (коклюш, бруцеллез, стрептококковая и пневмококковая инфекции); инвазивные микозы; грипп; вакцинация при ротавирусной инфекции, COVID-19; ВИЧ-инфекция; герпесвирусная инфекция 6 типа; менингококковая инфекция в организованных коллективах; микробиом кишечника при инфекционных осложнениях; паразитозы; безопасность окружающей среды; влияние климата на эпидемический процесс; эволюция вирусологии от зарождения до наших дней; туберкулез; сепсис у детей, разработка бактериофагов.

Следует отметить, что на конгрессе свои лекции и доклады представили 100 известных ученых и практиков, работающих в области инфекционных болезней. Среди них - академики РАН Малеев В.В., Зверев В.В., Амиреев С.А., члены-корреспонденты РАН Симбирцев А.С., Горелов А.В., Жданов К.В., профессора Скрипченко Н.В., Мазанкова Л.Н., Сидоренко С.В., Никифоров В.В., Сабитов А.У., Малов И.В., Егоров А.Ю., Попов А.Ф., Козлов С.С., Цыркунов В.М., Старшинова А.А., Жаворонок С.В., Харит С.М., Малышев В.В. и другие. Все семинары, симпозиумы и лекции вызывали большой интерес, посещаемость секционных заседаний от 350 до 1500 человек.

В рамках конгресса состоялась онлайн-постерная сессия, на которой были представлены 26 стендовых докладов. Лучшими были признаны стендовые сообщения из Омска (Нурпейсова А.Х. с соавт.) и Кольцово (Карпенко Л.И. с соавт. и Рудометова Н.Б. с соавт.).

На протяжении двух дней работа конгресса сопровождалась уникальной онлайн-выставкой российских и зарубежных компаний-производителей современных медицинских достижений и разработок диагностического и лечебного оборудования, лекарственных средств, расходных материалов и учебной литературы. Партнерами конгресса выступили 16 компаний. По завершении работы конгресса компаниям-партнерам были вручены памятные дипломы.

Закрывая конгресс, академик РАН Юрий Владимирович Лобзин отметил, что в условиях нынешней очень сложной эпидемической ситуации специалисты, борющиеся с инфекционными болезнями, остаются приверженными к получению

новых научных данных, современных знаний и обмену опытом — об этом свидетельствует большая посещаемость заседаний конгресса, большое количество вопросов докладчикам и, особенно, резкое увеличение числа слушателей в момент развертывания дискуссии.

Более детально итоги конгресса будут подведены позднее — после анализа всего объема информации от электронной платформы.

Президиум Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням считает своим долгом поблагодарить всех принявших участие в подготовке и проведении конгресса: партнеров, спонсоров, докладчиков, слушателей, научный, технический и административный комитеты и объявить, что в мае 2021 года в Санкт-Петербурге состоится внеочередной VII Конгресс общества, в рамках которого будет проведено Общее собрание членов Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.

*Подготовил канд. мед. наук доцент
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.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации 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 vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

столбняк
дифтерия
АДС

коклюш
Бк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина и бесклеточного коклюшного компонента, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша доказали свою эпидемиологическую эффективность в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продemonстрировала хороший профиль безопасности и иммуногенности в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная). **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 Лf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 Лf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный — 2,5 мкг; филаментозный гемагглютинин (ФГА), адсорбированный — 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные — 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный — 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяют на основании следующих критериев: очень часто (≥ 10%; «оч»), часто (≥ 1% до < 10%; «ч»), редко (≥ 0,1% до < 1%; «р»), очень редко (< 0,1%; «вр»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,¹ диарея, анорексия,¹ миалгия,^{2,3} боль в мышцах или мышечная слабость,^{2,3} отеки в области суставов,^{2,3} общее недомогание, озноб.² «ч»: лихорадка, тошнота,¹ рвота, кожная сыпь, миалгия,¹ боль в мышцах или мышечная слабость,¹ отеки в области суставов,¹ озноб,¹ увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ - дети, ² - подростки, ³ - взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zepf F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineshopcanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛСР-005121/08 от 30.03.2018.

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

НА ВЕРШИНЕ ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

МОЩНЫЙ

Высокая эффективность короткого курса 8 недель даже у пациентов с циррозом печени¹

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ

Короткий курс 8 недель для пациента
с любым генотипом вируса гепатита С
и любой стадией фиброза печени³

ВЫГОДНЫЙ

В 1,5 раза дешевле 12-недельного курса¹²

[illegible][illegible]

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГГ 1-6	8 недель	8 недель

Популяция пациентов		Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию	
			Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1	Ингибиторы NS5A ¹ без предшествующей терапии ингибиторами протезы NS3/4A		16 недель	16 недель
	Ингибиторы протезы NS3/4A ² без предшествующей терапии ингибиторами NS5A		12 недель	12 недель
	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.		8 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.		16 недель	16 недель
	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегил-ированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.			

2. В клинических исследованиях пациенты получали периглированный интерферон или рибавирином.

ВАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОЙ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК
 помещение 1. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Ко. Корк, Ирландия / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland
 Ирландия, Эннгроу, Карригтховилл, Ко. Корк, Ирландия / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия
КАЧЕСТВА: 36661 Дойчланд ГмХ и Ко. КГ, Германия. Контроль качества на территории РФ указывают:
 в случае упаковки/выпускающего контроля качества / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland
 Производитель готовой лекарственной формы / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
 Фурнье Лабораториз Айрленд Лимитед / Annagro, Carrigthowell, Co. Cork, Ireland
 Эннгроу, Карригтховилл, Ко. Корк, Ирландия / Annagro, Carrigthowell, Co. Cork, Ireland
 Эннгроу, Карригтховилл, Ко. Корк, Ирландия / Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany
 фасовщик (первичная упаковка) / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
 36661 Дойчланд ГмХ и Ко. КГ, Германия / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
 36661 Дойчланд ГмХ и Ко. КГ, Германия / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
 Контроль качества / Kynollsstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
 Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества
 АО «ОРТА», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мк. Харитоново,
 тел./факс (4942) 650-806
 Информация только для медицинских и фармацевтических работников.
 Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по
 применению препарата или обратитесь в ООО «36661», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Бель
 Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 87, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

Ссылки:

1. Brown RS et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.019>
2. <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения к сайту 31.01.2020). На основании действующей инструкции
3. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения к сайту 31.01.2020). На основании действующей инструкции

abbvie

МАВИРЕТ 
глекапревир/пибрентаксвир