

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 12 №4, 2020

ЭЛПИДА®
элсульфавирин

НАДЕЖДА

ВСЕГДА



1-я линия лечения ВИЧ-инфекции

- ▶ **ННИОТ нового поколения**
- ▶ **Высокая эффективность**
 - не зависящая от вирусной нагрузки
- ▶ **Высокий уровень безопасности**
 - превосходящий стандартные режимы
- ▶ **Высокий барьер резистентности**



▶ **Российский инновационный
антиретровирусный препарат**

▶ **Разработка и полный цикл
производства в России**

- в партнёрстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош»
- при поддержке «Фарма 2020»

Вириом
надежда Здоровье Счастье

ООО «Вириом»
121205, г. Москва, территория
инновационного центра «Сколково»,
ул. Нобеля, д. 5, этаж 1, пом. 1.
тел.: +7 495 995-49-44
факс: +7 495 626-97-80
www.viriom.ru

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ (МИ) —

острое инфекционное заболевание, вызываемое бактерией менингококк (*N. meningitidis*), которое может протекать в разных формах: от бессимптомного носительства и назофарингита до менингита и менингококцемии (сепсис с возможным поражением внутренних органов).

В мире выделяют 12 серогрупп менингококков, **но более 90%** случаев заболеваний приходится на основные шесть: **A, C, Y, W, X и B⁹**

От 0 до 70%

число **бессимптомных носителей** менингококка



Инфекция непредсказуема.
Часто начальные симптомы МИ **невозможно отличить от симптомов ОРВИ:**

- повышенная температура,
- недомогание,
- мышечные боли,
- головная боль



На более поздних этапах развития болезни появляются **характерные для МИ симптомы:**

- спутанность сознания,
- геморрагическая сыпь



Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация



Менингококковая инфекция **развивается быстро** и может за сутки унести жизнь человека¹⁰



В России умирает **каждый пятый заболевший МИ** (самой «опасной» серогруппой остается W¹¹)



Стоимость лечения **одного случая** может достигать **22 миллионов рублей¹²**



Среди выживших **у 20%** развиваются осложнения¹¹

*Среди зарегистрированных вакцин. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Менактра (ЛП002636). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dfbb (по состоянию на 20.05.2019). 2. Borrow R, et al. Expert Rev Vaccines. 2017;16:313-328. 3. Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics: January 14, 2005 approval letter. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032519/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131181.htm> (по состоянию на 24.09.2018). 4. Приказ Министерства здравоохранения №125н от 21.03.2014 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям». 5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.12.2018 г. №92 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». 6. Внутренние данные компании по состоянию на 20.05.2019. 7. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (по состоянию на 20.05.2019). 8. De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. Vaccine 2015; 33(32):3976-3982. 9. Crum-Cianflone N, and Sullivan, E. (2016). Meningococcal Vaccinations. Infectious Diseases and Therapy, 5(2), pp. 89-112. 10. CDC. Meningococcal disease –Diagnosis, Treatment, and Complications. URL: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/diagnosis-treatment.html> (по состоянию на 22.05.2019). 11. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации за 2017 год. Информационно-аналитический обзор Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Москва, 2018 г. – 41 с. 12. По данным ДНКЦИБ ФМБА РФ. URL: <https://www.lvrach.ru/news/15435987/> (по состоянию на 20.05.2019).

БАКТЕРИОФАГИ



антибактериальные препараты
для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

100%

специфичность
к бактериям

100%

совместимость с другими
лекарственными препаратами

100

лет опыта
применения

- ✓ **Показаны к применению** детям с 0, беременным и кормящим женщинам
- ✓ **Высокоспецифичны** – воздействуют только на штаммы чувствительных к ним бактерий
- ✓ **Не оказывают влияния** на естественные биоценозы человека
- ✓ **Не вызывают аллергических реакций**
- ✓ **Способны к самовоспроизведению** – действуют до момента полного исчезновения бактериальной инфекции
- ✓ **Регулируемы** – в отсутствие специфических бактерий выводятся из организма
- ✓ **Совместимы** – с любыми другими лекарственными препаратами

МИКРОГЕН

АО «НПО «Микроген»

127473, г. Москва
2-й Волконский пер., д.10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04
www.microgen.ru
www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01,
ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-002206,
Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-000624, ЛС-001049,
ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999,
Р N001975/01, Р N001976/01.
Лицензия № 00313-ЛС от 16.01.2018.
Информационные материалы

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ



Защита с широким охватом серогрупп менингококка*¹

Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста¹

Снижение частоты носительства в популяции и формирование коллективного иммунитета²

Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире³

Эффективная и безопасная защита от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых



- Около 15 лет используется в мире⁶
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах**⁶
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)⁷



- Произведено более 100 миллионов доз⁶
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции**⁸



- В России применяется с 2015 г.
- Поставляется в 85 регионов России

В России вакцинация от менингококковой инфекции включена в **эпид. часть Национального календаря профилактических прививок для групп риска**⁴

К ГРУППАМ РИСКА ПО МИ ОТНОСЯТСЯ:⁵



дети до 5 лет
(в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);



подростки в возрасте 13-17 лет
(в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);



профессиональные группы
(призывники, студенты, спортсмены, паломники на хадж, медицинские работники про профилу «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)



Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация

Краткая инструкция: **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин); полисахариды серогрупп А, С, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность с системными проявлениями к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес. в течение 7 дней после вакцинации наиболее часто отмечались чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому 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

SPRU.MENAC.19.05.0129

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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, № 4, 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 Папаттеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

Editorial council

M.D. professor Ambrozaitis A. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Briko N.I. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)
M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)
M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)
M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)
M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю.,
Кравченко А.В.
Заболевания легких при ВИЧ-инфекции
(обзор литературы)5

Оригинальное исследование

- Бичурина М.А., Волощук Л.В., Го А., Писарева М.М.,
Гужов Д.А.
Особенности клинического течения риновирусной
инфекции у госпитализированных взрослых больных
в эпидемический сезон 2017 – 2018 гг.19
- Денисенко В.Б., Симованян Э.М.
Иммунопатогенетическая значимость активации
и апоптоза иммунокомпетентных клеток
при ВИЧ-инфекции у детей23
- Костинов М.П., Пруцкова Е.В., Черганцев А.П.,
Фейсханова Г.Р., Костинов А.М., Власенко А.Е.,
Полищук В.Б.
Безопасность применения коклюшных вакцин
у подростков29
- Поживил А.С., Щербук А.Ю., Ляпин А.П., Щербук Ю.А.
Патогенетические варианты вентрикулитов у детей...37
- Сизова Т.Д., Хокканен В.М., Гусев Д.А., Бойко Э.В.
Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных
пациентов: течение и исходы45
- Нестерова Ю.В., Орлов А.В., Бабаченко И.В.
Гиперреактивность бронхов у детей –
реконвалесцентов коклюша51
- Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В.,
Чернова Т.М., Павлова Н.В., Булина О.В., Назарова А.Н.
Характеристика противокоревой иммунитеты
у студентов педиатрического факультета
медицинского университета58
- Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А., Егер В.А.,
Барановская И.Л., Клотченко С.А., Токин И.И.,
Васин А.В.
Эпидемиологические и клинические характеристики
острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге
в эпидемические сезоны 2017 – 2018 гг.
и 2018 – 2019 гг.65
- Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И.,
Понировский Е.Н., Ганкина Н.Ю.
Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция – актуальная
проблема?72
- Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Нурмухаметова Е.А.,
Блохина Н.П., Пылаева Е.Ю., Коняев К.С., Шамшева О.В.
Поражение печени при кори78

Эпидемиология

- Зобов А.Е., Панов А.А., Кузин А.А., Кучеров А.А.,
Никишов С.Н., Колосовская Е.Н., Артебякин С.В.
Особенности формирования заболеваемости
военнослужащих острыми респираторными
инфекциями верхних дыхательных путей87

CONTENTS

Review

- Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu.,
Kravtchenko A.V.
Respiratory diseases in HIV-infected patients
(review)5

Original Research

- Bichurina M.A., Voloshchuk L.V., Go A., Pisareva M.M.,
Guzhov D.A.
Clinical features of rhinovirus infection in hospitalized
adult patients during the epidemic season 2017 – 201819
- Denisenko V.B., Simovanyan E.M.
Immunopathogenetic significance of activation
and apoptosis of immunocompetent cells in children
with HIV infection23
- Kostinov M.P., Prutskova E.V., Cherdantsev A.P.,
Feiskhanova G.R., Kostinov A.M., Vlasenko A.E.,
Polishchuk V.B.
Safety of pertussis vaccines for adolescents29
- Pozhivil A.S., Shcherbuk A.Yu., Lyapin A.P., Shcherbuk Yu.A.
Pathogenetic variants of ventriculitis in children37
- Sizova T.D., Khokkanen V.M., Gusev D.A., Boyko E.V.
Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients:
course and outcomes45
- Nesterova Yu.V., Orlov A.V., Babachenko I.V.
Hyperreactivity of the bronchi in children,
whooping cough convalescents51
- Ivanov D.O., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Barakina E.V.,
Chernova T.M., Pavlova N.V., Bulina O.V., Nazarova A.N.
Characteristics of measles immunity in students
of the pediatric faculty of a medical university58
- Guzhov D.A., Elpaeva E.A., Egorova M.A., Eder V.A.,
Baranovskaya I.L., Klotchenko S.A., Tokin I.I.,
Vasin A.V.
Epidemiological and clinical features of acute respiratory
infections occurring in St. Petersburg during
the 2017 – 2018 and 2018 – 2019 epidemic seasons65
- Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shahgil'dyan V.I.,
Ponirovskij E.N., Gankina N.Yu.
Leishmaniasis and HIV-infection –
an actual problem?72
- Sayfullin M.A., Zvereva N.N., Nurmuhametova E.A.,
Blohina N.P., Pylaeva E.Yu., Konyaev K.S., Shamsheva O.V.
Liver damage with measles78

Epidemiology

- Zobov A.E., Panov A.A., Kuzin A.A., Kuchеров A.A.,
Nikishov S.N., Kolosovskaya E.N., Artebyakin S.V.
Features of formation of the military personnel's morbidity
of acute respiratory infections of the upper respiratory
tract87

<i>Соломай Т.В., Филатов Н.Н.</i> Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр	93
--	----

История

<i>Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Жульярова С.Е.</i> Инфекционная больница г. Якутска в годы Великой Отечественной Войны	101
--	-----

Клинический случай

<i>Никольский М.А., Вязовая А.А., Лиознов Д.А., Нарвская О.В., Смирнова Н.Н.</i> Случай хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В типа у часто длительно болеющего ребенка	105
<i>Гринева А.А., Васильев В.В., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В.</i> Аntenatalная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 (клинический случай)	109
<i>Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Иванова М.А., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л.</i> Синдром Маршалла в практике инфекциониста и педиатра (Клинический случай)	114

В помощь практикующему врачу

Рекомендации по проведению догоняющей иммунизации при нарушении графика иммунопрофилактики в рамках национального календаря профилактических прививок	120
--	-----

Хроника	125
----------------------	-----

Правила для авторов	127
----------------------------------	-----

<i>Solomay T.V., Filatov N.N.</i> Seasonality of infection caused by Epstein – Barr virus	93
---	----

History

<i>Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Zhulljarova S.E.</i> Yakutski nfectedious hospital in the years of the Great Patriotic War	101
--	-----

Clinical case

<i>Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Lioznov D.A., Narvskaya O.V., Smirnova N.N.</i> The case of inherited chromosomal integrated human herpes virus type 6b in child with recurrent respiratory tract infections	105
<i>Grineva A.A., Vasilev V.V., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V.</i> Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection coused by parvovirus B19 (clinical case)	109
<i>Babachenko I.V., Tian N.S., Ivanova M.A., Sharipova E.V., Belikova T.L.</i> Marshall's syndrome in the practice of infection disease doctor and pediatrician (clinical case)	114

Recommendations to help a practical doctor

Catch-up immunization for children who start late and have changing intervals in the national schedule of vaccinations	120
--	-----

Chronicle	125
------------------------	-----

Instruction to autor	127
-----------------------------------	-----

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Б. Викторова¹, В.Н. Зими́на², 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

Respiratory 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 сведения по эпидемиологии, клинико-лабораторным и рентгенологическим проявлениям инфекционных и опухолевых заболеваний органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией.

Приведены данные по наиболее распространенным инфекционным (пневмония, туберкулез и пневмоцистоз) и опухолевым заболеваниям (саркома Капоши, лимфомы), а также по реже встречающимся нозологиям (ЦМВ-инфекция, МАС-инфекция, системные микозы), обобщены данные по частоте развития различных поражений легких в зависимости от степени ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. В обзоре представлены современные сведения по критериям диагностики различных вторичных болезней легких, схемам терапии и вторичной профилактики. Отдельно освещены особенности назначения АРТ при различных легочных поражениях, в том числе на этапе их дифференциальной диагностики.

Рост количества больных ВИЧ-инфекцией и обширный спектр возможной у них легочной патологии обосновывает для врачей различных специальностей (терапевтов, пульмонологов и фтизиатров) необходимость оптимизации лечебно-диагностической тактики в отношении этой категории пациентов.

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

Введение

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день она унесла более 35,4 млн жизней. В 2017 г. 940 000 людей в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ [1].

По данным Росстата, в январе – феврале 2019 г. были зарегистрированы 12 611 человек с болезнью, вызванной ВИЧ, и бессимптомным

Abstract

The review presents information on epidemiology, clinical, laboratory and radiological manifestations of infectious and malignant respiratory diseases in HIV-infected patients.

The data on the most common infections (community-acquired pneumonia, tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) and malignant diseases (Kaposhi's sarcoma, lymphomas) as well as less frequent diseases (CMV-infection, MAC-infection, fungal pneumonias) are presented.

The article contains facts about the incidence of pulmonary diseases according to the severity of HIV-associated immunodeficiency. This review also presents current information on the diagnostic criteria, treatment regimens and secondary prophylaxis for HIV-associated respiratory infections and malignancies. The specialties of ART initiation in definite cases of opportunistic infections and ART assignment during the diagnostic period are highlighted.

The growing number of HIV-infected patients and the wide spectrum of possible pulmonary diseases argue the need for optimal clinical approach to HIV-infected patients with respiratory lesions for various physicians (general practitioners, pulmonologists and phthisiatricians).

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

инфекционным статусом, вызванным ВИЧ. Более половины (52,2%) всех выявленных больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) были учтены в 14 субъектах Российской Федерации, к числу которых относится Кемеровская область.

В 2014 г. ВИЧ-инфекция занимала 9-е место в списке причин смерти в России после убийств, болезней нервной системы, самоубийств, ДТП, гипертонии, сахарного диабета, отравлений ал-

коголем и туберкулеза. Лидирующей причиной смерти больных ВИЧ-и в Сибирском федеральном округе в 2010 – 2015 гг. был туберкулез (ТБ), доля которого составляла 43,0%. Вместе с тем, все более актуальной становится проблема развития других тяжелых клинических проявлений ВИЧ-и, где из органных проявлений среди умерших преобладают заболевания органов дыхания.

Ранее было показано, что состояния, связанные с поражением легких, являются основной причиной обращения больных ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью; легочную патологию регистрировали у 80% умерших больных ВИЧ-и в инфекционном стационаре [2].

Известно, что, помимо встречающихся в популяции, поражения органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией могут вызывать более 20 дополнительных инфекционных агентов, злокачественные и лимфопролиферативные заболевания. Важно подчеркнуть, что этиологическая расшифровка поражений легких 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.

В настоящее время в условиях напряженной ситуации по ВИЧ-инфекции как в Сибирском федеральном округе, так и в РФ структура и характер заболеваний, развивающихся при ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците, изучены не полностью.

По данным литературы, частота регистрации тех или иных заболеваний органов дыхания зависит от нескольких факторов, в числе которых эпидемиологическая ситуация по ТБ в регионе, охват антиретровирусной терапией (АРТ) и приверженность к ней, использование профилактики триметопримом/сульфаметоксазолом (ТМП/СМ), а также количество CD4-лимфоцитов, определяющее круг возможных болезней; на структуру установленных вторичных заболеваний влияет и профиль лечебного учреждения, где проводился анализ. Некоторыми авторами отмечается, что большинство публикаций по проблеме болезней легких при ВИЧ-инфекции сосредоточены на заболеваниях определенной этиологии, не затрагивая полный спектр возможной патологии [3].

Традиционно наиболее частыми заболеваниями легких у больных ВИЧ-инфекцией являются бактериальные пневмонии, туберкулез и пневмоцистоз, однако их соотношение существенно различается в разных странах. Цитомегаловирусная инфекция, грибковые и паразитарные пневмонии, злокачественные заболевания легких встречаются реже.

Внебольничная пневмония

Наиболее частыми заболеваниями легких у больных ВИЧ-и являются внебольничные пневмонии, которые встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции [3, 4]; повторные пневмонии были отнесены к числу «СПИД-индикаторных» заболеваний в 1992 г. С началом широкого применения АРТ бактериальные пневмонии заменили пневмоцистоз в общей структуре пневмоний у больных ВИЧ-и в США, но, вместе с тем, АРТ оказала значительное влияние на снижение абсолютной заболеваемости бактериальной пневмонией [5]. Известно, что внебольничная пневмония может развиваться при любом количестве CD4-лимфоцитов, однако установлено, что ее частота возрастает по мере прогрессирования иммуносупрессии [6].

Имеются сведения, что 80% пневмоний развиваются при количестве CD4-лимфоцитов <400 кл/мкл, а повторные пневмонии – при количестве <300 кл/мкл; тем не менее, при пневмониях медиана CD4-лимфоцитов составляет 200 кл/мкл, что существенно выше, чем при ТБ или пневмоцистозе [3]. Адекватная АРТ и профилактическое применение ТМП/СМ, по некоторым данным, были связаны с уменьшением риска развития бактериальной пневмонии, тогда как низкое количество CD4-лимфоцитов, неподавленная вирусная нагрузка (ВН), а также курение сигарет и парентеральное потребление психоактивных веществ были ассоциированы с повышенным риском пневмоний у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [5, 7].

Среди этиологических агентов внебольничных пневмоний наиболее частым является *S. pneumoniae*, на долю которого приходится около 20% всех идентифицируемых возбудителей [8], при этом особое внимание уделяется высокой частоте бактериемии, осложняющей пневмококковую пневмонию у ЛЖВ (в некоторых исследованиях > 50%), а также частоте рецидивов пневмококковой пневмонии (10 – 25%). [9]. *H. influenzae* становится причиной в 10 – 15% случаев пневмоний [3], вызывая заболевания у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-и и более чем в половине случаев протекая с двусторонним поражением [10]. *S. aureus* является третьей по частоте причиной бактериальной пневмонии у ЛЖВ, но его роль значительно возрастает среди инъекционных наркопотребителей, когда нередко имеется эндокардит трикуспидального клапана с септической легочной эмболией. *P. aeruginosa* играет роль в развитии внебольничных пневмоний у лиц с выраженной иммуносупрессией (CD4-лимфоциты <50 кл/мкл), поэтому считается, что адекватная АРТ снижает частоту синегнойной инфекции [11].

Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, по-видимому, встреча-

ются относительно нечасто. Легионеллезная пневмония при ВИЧ-и также диагностируется довольно редко, однако имеются сведения, что при выраженной ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии она встречается в 40 раз чаще, чем в общей популяции, определяя худший прогноз с более высоким числом осложнений [12].

Диагностика внебольничных пневмоний при ВИЧ-и основывается на общепринятых критериях, где основным является эффективность антимикробной терапии при типичной клинко-рентгенологической картине в отсутствие аргументов в пользу альтернативных заболеваний.

Различные модификации экспресс-тестов по выявлению пневмококковой антигенурии позволяют установить этиологический диагноз у 10–68% больных вне зависимости от ВИЧ-статуса, что обосновывает применение этих тестов при пневмониях у ЛЖВ [13], однако зачастую такие методы не могут быть использованы в рутинной клинической практике; кроме того, они не позволяют исключить наличие других заболеваний, учитывая возможность полимикробной инфекции у больных с иммуносупрессией. Исследование прокальцитонина (ПКТ) может быть использовано с целью дифференциальной диагностики пневмоний и других инфекций (прежде всего, туберкулеза) у ЛЖВ, однако сведения об информативности этого метода отличаются по данным разных авторов. Так, L. Gatserelia et al. не зафиксировали значимого повышения ПКТ при пневмоцистозе, токсоплазмозе, вирусных, грибковых, микобактериальных и локальных бактериальных инфекциях, а высокие значения ПКТ определялись только при бактериальном сепсисе [14]. Имеются сведения о том, что уровень прокальцитонина у больных ВИЧ-и в целом был ниже, чем у лиц с негативным ВИЧ-статусом, а сопоставимые показатели ПКТ определялись у лиц с ВИЧ-и при более высоких показателях летальности [15]. В другом проспективном исследовании было показано, что уровень ПКТ более 0,1 нг/мл у ЛЖВ определялся и при пневмониях, и при туберкулезе, а уровень ПКТ, который может иметь значение для дифференциации пневмококковой пневмонии и туберкулеза, был более 3 нг/мл [16]. F. Mendelson et al. при сравнении уровня ПКТ у лиц с тремя наиболее частыми инфекциями: туберкулез ($n = 133$), внебольничная пневмония ($n = 61$), пневмоцистоз ($n = 16$) и при полимикробной инфекции ($n = 38$), пришли к выводу, что исследование ПКТ имело значение только для разграничения внебольничной пневмонии (где определялись максимальные показатели) и пневмоцистоза (когда уровень ПКТ был низким); различий в уровне ПКТ при бактериальной пневмонии и ТБ выявлено не было [17].

Туберкулез

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является глобальной проблемой общественного здравоохранения, однако заболеваемость ТБ среди ЛЖВ в мире неоднородна. В нашей стране ТБ является самым частым вторичным заболеванием и самой частой причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией. В Кемеровской области доля случаев ВИЧ/ТБ превысила 50% в структуре впервые выявленного туберкулеза к концу 2017 г., при этом уже с 2013 г. число случаев смерти от ко-инфекции ВИЧ/ТБ в абсолютных цифрах стало превышать число смертей от туберкулеза. Так, за период 2007–2016 гг. число случаев смерти от сочетанной патологии по г. Новокузнецку выросло более чем в 10 раз и к настоящему времени превышает количество смертей от ТБ в 3,3 раза.

Клинко-рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммунодефицита и к настоящему времени хорошо изучены [18, 19].

У большинства больных с ВИЧ-инфекцией имеют место разные варианты диссеминированного ТБ или аденогенный ТБ с бронхолегочным поражением.

Общеизвестными критериями туберкулеза легких являются обнаружение возбудителя фенотипическими или генотипическими методами исследования мокроты или другого биологического материала (кислотоустойчивых микобактерий при микроскопии или микобактерий туберкулеза (МБТ) при культуральном исследовании или ДНК МБТ при молекулярно-генетическом исследовании), а также гистологическое подтверждение ТБ при биопсии различных органов (лимфатические узлы, плевра, гортань, легкое и т. д.).

Ранее опубликованные нами данные показали, что большинство случаев (72,1%) впервые выявленного ТБ органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией сопровождаются обнаружением МБТ в мокроте. Более того, при выраженной иммуносупрессии ($CD4 < 200$ кл/мкл) выявить возбудителя в мокроте удавалось чаще (78,3%), несмотря на относительно редкую регистрацию у них деструктивных форм [20]. Имеющиеся данные фактически свидетельствуют об отсутствии диагностических затруднений в большинстве новых случаев ТБ (в том числе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции) при использовании современного алгоритма обследования пациента с использованием фенотипических и генотипических методов. В отсутствие бактериовыделения и детекции возбудителя другими методами (в том числе молекулярно-генетическими) или гистологической верификации, диагноз туберкулеза может быть установлен на основании клинко-рентгенологических дан-

ных. Вместе с тем, особенности бактериовыделения при ко-инфекции выявили проблему диагностики олигобациллярного ТБ у ЛЖВ с необходимостью дальнейшего изучения факторов, связанных с отрицательной микроскопией мазка (ограниченные формы ТБ органов дыхания или сочетание ТБ с другими вторичными заболеваниями).

Лечение ТБ у больных ВИЧ-инфекцией должно быть начато в кратчайшие сроки после установления диагноза. Выбор режима химиотерапии определяется данными анамнеза и спектром лекарственной устойчивости выделенного возбудителя.

Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония (ПЦП), вызываемая грибом *Pneumocystis jirovecii*, является одной из трех самых частых (наряду с бактериальными пневмониями и ТБ) вторичных инфекций. Исследования показывают, что возбудитель или его ДНК могут быть обнаружены в образцах дыхательных путей, и в отсутствие клинических проявлений пневмоцистоза установлено, что у взрослых колонизация пневмоцистами связана с курением и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [21].

На современном этапе пневмоцистная пневмония развивается, как правило, у лиц с низким иммунным статусом (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) без АРТ и не получающих профилактики.

Клинико-рентгенологические проявления ПЦП (как классические, так и атипичные) достаточно хорошо изучены и многократно описаны [22, 23]. Известно, что в клинической картине ведущим синдромом является одышка, а при визуализации (классическая рентгенография и/или спиральная компьютерная томография, СКТ) определяется интерстициальная пневмония. Считается, что в отсутствие изменений в легких по результатам СКТ диагноз пневмоцистоза может быть отвергнут [24].

Важно отметить, что *Pneumocystis*, в отличие от других значимых респираторных патогенов, не может быть культивирована на питательных средах; поэтому «золотым стандартом» диагностики ПЦП остаются дорогостоящие инвазивные методы: фибробронхоскопия с исследованием бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), а в сложных случаях изредка прибегают к использованию методов гистологической верификации — чрезбронхиальной или хирургической биопсии легкого [25]. Однако проведение инвазивных методов в подавляющем большинстве клинических ситуаций невозможно, в том числе из-за тяжести состояния пациентов с ПЦП. Имеющиеся неинвазивные тесты, в частности ПЦР смывов ротоглотки и исследование S-аденозилметионина плазмы [26], к сожалению, недоступны для применения в обыч-

ной клинической практике. Исследование уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не является специфическим для пневмоцистоза, так как ее уровень может повышаться и при других болезнях органов дыхания, в частности при бактериальных, микобактериальных инфекциях и других грибковых пневмониях. В абсолютном большинстве случаев критерием ПЦП является эффективность антимикробной терапии при типичной клинико-лучевой картине, где препаратом выбора является триметоприм/сульфаметоксазол; имеются сведения об эффективности альтернативных схем лечения ПЦП, состоящих из комбинации клиндамицина с примахином или каспофунгином [27, 28]. После перенесенного пневмоцистоза пациентам назначается вторичная профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

ЦМВ является членом семейства герпес-вирусов и широко распространен повсеместно. Первичное инфицирование ЦМВ, как правило, происходит в детском или молодом возрасте, вызывая иммунный ответ с возможным развитием моноклеозоподобного синдрома и гепатита, но для большинства здоровых людей инфицирование протекает малосимптомно. В дальнейшем вирус существует в латентной форме, а при исследовании различных биологических материалов (генитального секрета, слюны, мочи, грудного молока и крови) возможно бессимптомное выделение ЦМВ. При ВИЧ-инфекции количество выделенного из биологических жидкостей вируса может значительно возрастать вне зависимости от уровня иммуносупрессии или проведения АРТ [29], а при иммунодефиците происходит реактивация латентной ЦМВ-инфекции с высвобождением вирионов, инфицирующих различные клетки, включая клетки центральной нервной системы и эндотелий сосудов, что может вызвать опасные для жизни состояния. По литературным данным, ЦМВ-и у лиц с тяжелой иммуносупрессией встречается с различной частотой (6–40%), являясь причиной смерти у 7–20% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [30, 31]. Пороговым для развития ЦМВ-и является снижение количества CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл, манифестная ЦМВ-и может развиться и в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) у лиц, начавших АРТ при исходно низких показателях CD4-лимфоцитов.

По некоторым литературным данным, наиболее частыми локализациями ЦМВ-и являются офтальмологические (ретинит, на долю которого приходится до 85% всех случаев ЦМВ-и) и желудочно-кишечные (колит и эзофагит) — до 10% [32, 33]. Клиническое значение ЦМВ как легоч-

ного патогена у больных ВИЧ-и не вполне ясно. Пневмонии и неврологические проявления ЦМВ-инфекции (энцефаловентрикулит, полирадикулопатии) встречаются реже, однако их частота требует дальнейшего изучения. Клиническая диагностика легочного поражения при ЦМВ-и сложна из-за неспецифичности клинико-рентгенологических проявлений и требует обязательной этиологической или гистологической верификации. Важно отметить, что не всякое обнаружение ДНК ЦМВ в биологическом материале является критерием диагноза ЦМВ-инфекции. Значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ в концентрации $>2 \lg$ ДНК ЦМВ в 10^5 в лейкоцитах периферической крови или при наличии ДНК ЦМВ в количестве >10 тыс. копий в 1 мл плазмы, выявление ДНК ЦМВ в ликворе ($>10000 - 20000$ копий/мл), БАЛЖ, плевральной жидкости или в биоптатах пораженного органа методом ПЦР в реальном времени при наличии клинико-рентгенологических проявлений или обнаружение типичной морфологической картины ЦМВ-и в биоптате [34, 35].

Учитывая объективные сложности диагностики, пневмония, вызванная ЦМВ, должна быть заподозрена при полиорганном поражении у больного с выраженным иммунодефицитом в случае выявления интерстициальных инфильтратов при отсутствии аргументов в пользу альтернативных заболеваний (прежде всего, ПЦП). Вместе с тем, следует принимать во внимание, что при тяжелой иммуносупрессии возможно сочетание нескольких заболеваний с легочным поражением.

Лечение ЦМВ-пневмонии проводится ганцикловиром в течение не менее 4 недель, альтернативными препаратами для лечения манифестной ЦМВ-инфекции являются валганцикловир, фоскарнет, цидофовир и фомивирсен. После лечебного курса назначается вторичная профилактика валганцикловиром. Следует подчеркнуть, что эмпирическая терапия ЦМВ-пневмонии не рекомендуется (в отличие, например, от бактериальной пневмонии или ПЦП) [36]. Имеются сведения об эффективности превентивной терапии ЦМВ-и в случае виремии более 1000 копий/мл, что, по опубликованным данным, снижает риск неблагоприятных исходов у больных с иммуносупрессией [37].

Другие легочные микозы (кроме пневмоцистоза) при ВИЧ-инфекции встречаются нечасто. Возможными возбудителями являются *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, роль других эндемичных микозов (вызванных *Coccidioides immitis* и *Blastomyces dermatitidis*) еще скромнее.

Криптококкоз

Криптококкоз, вызываемый условно-патогенным дрожжеподобным грибом *Cryptococcus neo-*

formans, развивается при выраженной иммуносупрессии ($CD_4 < 50$ кл/мкл). Этот глубокий микоз протекает, как правило, с развитием менингита, который определяет тяжесть состояния и прогноз. Криптококковая инфекция, наряду с туберкулезом, — самые частые причины менингита у ЛЖВ, а поражение легких встречается относительно нечасто (приблизительно у 50% больных криптококковым менингитом).

Большинство случаев криптококкоза выявляется в Африке к югу от Сахары, но сведения о частоте встречаемости криптококкоза, по данным разных авторов, различаются. Так, В. J. Park et al. показали, что ежегодно регистрируются около 1 млн случаев криптококкоза среди больных ВИЧ-инфекцией [38], а по другим данным, число случаев криптококкоза существенно ниже и составляет около 220 тыс. [39]. Криптококкоз является одним из самых тяжелых вторичных заболеваний; показательно, что смертность от него остается на беспрецедентно высоком уровне и составляет 10–20% в странах с высоким доходом, достигая 35–100% в странах с низким уровнем доходов. О тяжести течения этого микоза и прогнозе свидетельствуют высокие показатели летальности, несмотря на своевременность диагностики и применение адекватной антимикотической терапии. Учитывая тяжесть течения этого микоза и высокую вероятность неблагоприятного исхода, ВОЗ с 2011 г. рекомендовала проводить скрининг на криптококковую антигеномию среди лиц, не получающих АРТ, и с количеством CD_4 -лимфоцитов менее 100 кл/мкл [40].

Клиническая картина криптококкоза неспецифична и складывается из менингеальных симптомов, воспалительной интоксикации и респираторных симптомов (при легочном поражении). Рентгенологическая картина криптококковой пневмонии довольно вариабельна и не имеет характерных черт: могут выявляться инфильтраты или диссеминация, возможны внутригрудная лимфаденопатия, деструкции и экссудативный плеврит, а в литературе приведены описания случаев диффузных интерстициальных изменений, имитирующих картину пневмоцистоза [41].

Клиническая диагностика легочного криптококкоза сложна из-за отсутствия патогномичных признаков, характерных для этого микоза. Считается, что криптококкоз должен быть заподозрен во всех случаях менингита у ЛЖВ и во всех случаях выявления легочной диссеминации на поздних стадиях ВИЧ-и. В основе диагностики лежит детекция возбудителя: выявление криптококкового антигена в ликворе или крови методом ПЦР в реальном времени, окрашивание мазка ликвора тушью и бактериологическое исследование с выделением культуры *C. neoformans*.

При сочетании менингита и легочного поражения неясной этиологии в отсутствие возможности исследования антигена или окраски тушью показана системная противогрибковая терапия, которая должна быть начата, не дожидаясь результата бактериологического исследования материала [42]. Лечение криптококкоза длительное (не менее 6 месяцев) и в фазе индукции включает назначение комбинации липосомального амфотерицина В с высокими дозами флуконазола (800 мг/сутки) или флуцитозином, с последующим приемом флуконазола в фазе закрепления и поддерживающей фазе. При невозможности применения амфотерицина для лечения генерализованной или менингеальной форм криптококкоза используются высокие дозы флуконазола (до 1200 мг/сутки).

Гистоплазмоз

Гистоплазмоз считается эндемичным микозом для некоторых районов Африки, Центральной и Северной Америки. Тем не менее, в настоящее время на фоне широкого применения АРТ заболеваемость диссеминированной формой гистоплазмоза в Северной Америке значительно снизилась, тогда как в Центральной Америке это микоз остается одной из основных вторичных инфекций и развивается у 2–25% больных с ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессией [43]. В странах Европы и на территории России гистоплазмоз встречается нечасто [44].

Histoplasma capsulatum — диморфный грибок, существующий в культуральной и тканевой формах; возбудитель гистоплазмоза сохраняется в почве, наиболее частый путь заражения — воздушно-пылевой. Заболевание развивается при снижении количества $CD_4 < 100$ кл/мкл, и, как правило (до 95% случаев), протекает в диссеминированной форме, прогноз при ВИЧ-ассоциированном неэндемичном гистоплазмозе неблагоприятный: летальность достигает 80% [45]. Клиническая картина диссеминированного гистоплазмоза с поражением легких сходна с таковой при генерализованном туберкулезе и сопровождается гепатоспленомегалией, панцитопенией, развитием язвенного энтероколита, эндокардита, менингоэнцефалита, поражением органов зрения. У 7–66% больных (в зависимости от региона) регистрируются поражения кожи и слизистых в виде папул на коже, болезненных язв на языке, слизистой щек, деснах или гортани, поэтому обнаружение таких изменений может иметь дифференциально-диагностическое значение. Установление диагноза гистоплазмоза основывается на выявлении возбудителя из БАЛЖ, крови, ликвора, костного мозга или биопсийного материала. Выделение *H. capsulatum* при культивировании на специальных обогащенных питательных средах занимает

довольно длительное время (4–6 недель). Кроме того, подобное бактериологическое исследование возможно не во всех лечебных учреждениях. Важным критерием диагностики является обнаружение типичной картины тканевой формы гистоплазм при биопсии различных органов (периферические лимфатические узлы, кожа, слизисты или костный мозг) с использованием специальных окрасок (серебром по методу Гомори — Грокотт, PAS-методом или методом Бауэра). Хорошие результаты дает определение антигена *H. capsulatum* в моче (наиболее чувствительны исследования при генерализованной форме, 92–100%), крови, спинномозговой жидкости и БАЛЖ (ELISA, латекс-агглютинация, ИФА, определение галактоманна гистоплазм методом ПЦР) [46].

В терапии гистоплазмоза используется итраконазол (флуконазол считается менее эффективным при этом микозе), а при тяжелом генерализованном гистоплазмозе — липосомальный амфотерицин В, общий курс лечения должен составлять не менее 12 мес. После перенесенного гистоплазмоза необходимо назначение вторичной профилактики итраконазолом (возможно применение для этих целей флуконазола) до повышения уровня $CD_4 > 150$ кл/мкл в течение не менее 6 мес. [47].

Кандидоз

Кандидоз является самым частым грибковым заболеванием у ЛЖВ [48]. Основным этиологическим агентом является *Candida albicans*, хотя, по данным некоторых исследований, при глубокой иммуносупрессии может возрастать роль других возбудителей (так называемых non-albicans *Candida*, или NAC), в частности, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis* и *Candida tropicalis* [49]. Пороговой величины количества CD_4 -лимфоцитов для кандидоза не существует, однако в большинстве случаев он развивается при $CD_4 < 200$ кл/мкл. Основными формами являются орофарингеальный кандидоз и эзофагит, тогда как поражение трахеобронхиального дерева и легких встречаются довольно редко (3–8% от числа всех грибковых пневмоний, включая пневмоцистоз, криптококкоз и аспергиллез) [50]. Диагноз кандидоза устанавливается при обнаружении типичного творожистого налета на слизистых, лабораторное подтверждение с помощью микроскопического исследования соскобов с пораженных участков требуется лишь в некоторых случаях. При редко встречающихся локализациях (например, легочной) диагноз верифицируют на основании гистологического исследования биоптатов или обнаружения в биологических материалах ДНК грибов рода *Candida* в высокой концентрации. Препаратом выбора лечения кандидоза является флуконазол, доза которого может быть увеличена до

800 мг/сутки при лечении висцеральных форм. Выделение *Candida spp.* из мокроты и других нестерильных сред не является диагностически значимым критерием грибковой пневмонии даже у пациентов с низким иммунным статусом.

Нетуберкулезный микобактериоз

Наиболее частой этиологической причиной микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией являются *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*, объединенные в *Mycobacterium avium complex* (MAC), вызывая заболевания более чем в 95% наблюдений. MAC-инфекция, в отличие от туберкулеза, является истинно оппортунистическим заболеванием и развивается при тяжелом иммунодефиците (как правило, при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл).

Клинические проявления MAC-инфекции во многом сходны с туберкулезом и лимфомой, когда наиболее часто имеют место так называемые В-симптомы (лихорадка, потеря веса и потливость). Вместе с тем, установлено, что при MAC-инфекции (в отличие от туберкулеза) легочное поражение встречается реже, а абдоминальное (боли в животе, диарея) — чаще, что может являться одним из дифференциально-диагностических признаков. При генерализованной MAC-инфекции наиболее уязвимы костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы, кожа, мягкие ткани. Вполне типичным для генерализованного микобактериоза является развитие тяжелой анемии (нередко количество гемоглобина снижается менее 70 г/л).

У подавляющего большинства больных выявляются увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы, формирующие конгломераты, часто с распадом: такая картина очень характерна для MAC-инфекции. При лучевом исследовании органов грудной клетки наиболее часто регистрируются признаки медиастинальной лимфаденопатии, реже — инфильтраты и диссеминация. Важно подчеркнуть, что деструктивные (кавитарные) формы и выявление жидкости в плевральной полости нетипично для этого вторичного заболевания у ЛЖВ. Более того, нередко поражение ограничено только брюшной полостью, а изменения на рентгенограмме органов грудной клетки отсутствуют. По мнению некоторых исследователей, развитие микобактериоза с легочным поражением определяет повышенный риск смерти ЛЖВ после установления диагноза: пятилетняя летальность от всех причин составляет 25–27%, что отчасти может быть объяснимо исходно низким иммунным статусом и тяжестью течения вторичных заболеваний [51].

Диагноз микобактериоза устанавливается на основании определенных клинических и микробиологических критериев. К клиническим крите-

риям микобактериоза относят наличие клинико-лабораторных симптомов MAC-инфекции (респираторные проявления, болевой абдоминальный синдром, кишечная диспепсия, анемия) и изменений в легких, внутригрудных и мезентеральных лимфатических узлах при визуализации. Микробиологические критерии включают два и более положительных посева мокроты на нетуберкулезные микобактерии или один положительный посев из БАЛЖ или из стерильной в норме биологической жидкости или из ткани (кровь, ликвор, операционно-биопсийный материал, синовиальная жидкость и др.). Важным, так называемым «опорным» дифференциально-диагностическим признаком является выделение в материале кислото-устойчивых микобактерий в отсутствие ДНК *Mycobacterium tuberculosis* [52, 53]. Учитывая ключевую роль микробиологической диагностики микобактериозов, необходимо отметить, что в нашей стране выявление микобактерий доступно только бактериологическим лабораториям фтизиатрической службы, а видовая идентификация выделенных изолятов — только референс-лабораториям регионального уровня или НИИ.

Эмпирическая терапия MAC-инфекции включает назначение кларитромицина в сочетании с этамбутолом и рифабутином, а при диссеминированной инфекции аргументировано дополнение схемы левофлоксацином или амикацином; длительность курса лечения должна составлять не менее 12 мес. [54]. Исходя из того, что все пациенты с количеством CD₄ < 50 клеток/мкл составляют группу риска по развитию микобактериоза, считается, что они нуждаются в специфической профилактике макролидами (кларитромицином или азитромицином), однако в настоящее время имеются данные, показывающие, что при эффективной АРТ профилактика MAC-инфекции может быть необязательной даже при низком количестве CD4-лимфоцитов [55].

Злокачественные поражения легких при ВИЧ-инфекции

АРТ оказала значительное влияние на заболеваемость и смертность ЛЖВ: с ее началом произошло уменьшение числа так называемых «СПИД-индикаторных» новообразований (в том числе с поражением органов дыхания), в частности саркомы Капоши и неходжкинских лимфом (НХЛ) [56]. Распространенность онкологических заболеваний среди ЛЖВ неоднородна в разных странах мира, они реже регистрируются в регионах с высокой заболеваемостью ТБ. Среди больных, не получающих АРТ, саркома Капоши и неходжкинские лимфомы остаются наиболее частыми опухолевыми заболеваниями [57]. По данным некоторых авторов, в США доля СПИД-индикаторных онколо-

гических заболеваний достигает 15–19% в структуре причин смерти больных ВИЧ-инфекцией [58]. У лиц, принимающих АРТ, определяется увеличение доли других злокачественных заболеваний (например, лимфомы Ходжкина, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, опухолей головы и шеи). Такая ситуация объясняется не только увеличением продолжительности жизни ЛЖВ, но и хроническим воздействием репликации вирусов, обладающих онкогенным потенциалом (вирус папилломы человека, вирус гепатита В, вирус Эпштейна – Барр и герпес-вирус человека 8 типа).

Саркома Капоши

Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши, или множественный геморрагический саркоматоз) обусловлена инфекцией, вызываемой герпес-вирусом человека 8 типа (ВГЧ-8). Саркома Капоши может манифестировать при любом количестве CD4-лимфоцитов, в том числе и на фоне эффективной АРТ; тем не менее, при количестве CD4-лимфоцитов <200 клеток/мкл частота возникновения саркомы Капоши выше, она протекает тяжелее, с тенденцией к диссеминации и быстро прогрессирует.

Саркома Капоши, связанная с ВИЧ-инфекцией, как правило, начинается с типичных кожных проявлений, часто сочетается с поражением нёба, лимфатических узлов, легких, желудочно-кишечного тракта. При поражении бронхов и легких клинические проявления неспецифичны и состоят из нарастающей одышки и невоспалительной интоксикации. Важно отметить, что поражение бронхов и легких обычно наблюдается при выраженной иммуносупрессии (CD4<200 кл/мкл) и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Рентгенологические проявления саркомы Капоши сходны с таковыми при других вторичных заболеваниях: могут выявляться интерстициальная или очаговая диссеминация (с нередко определяемой связью очагов с сосудами), прикорневая лимфаденопатия (25%) и плевральный выпот (40%). [59].

Общепринятой классификации саркомы Капоши не существует, но наиболее часто применяется классификация AIDS Clinical Trials Group (ACTG) по системе T (опухоль), I (иммунный статус), S (системные проявления), где T0 означает поражение только кожи и/или лимфатических узлов с отсутствием очагов на твердом небе, I0 свидетельствует о количестве лимфоцитов CD4>200 кл/мкл, а S0 – об отсутствии оппортунистических инфекций и симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции. Соответственно, саркома Капоши с проявлениями T1 I1 S1 определяет неблагоприятный прогноз [60].

Для диагностики саркомы Капоши, как правило, не требуется морфологической верификации: при наличии типичных кожных элементов диагноз

может быть установлен и без гистологического подтверждения. При невозможности исключить другие заболевания со сходной клинической картиной проводят биопсию элемента с дальнейшим гистологическим исследованием и выявлением ДНК ВГЧ-8 в участках поражения методом ПЦР. При эндоскопических исследованиях на слизистых желудочно-кишечного тракта или трахеобронхиального дерева визуализируются типичные элементы саркомы Капоши; очевидно, что биопсия этих изменений элементов противопоказана из-за риска кровотечения.

Лечение кожной саркомы Капоши начинают с назначения АРТ, но в случае легочного поражения показано одновременное проведение системной терапии с применением пегилированного липосомального доксорубина и липосомального даунорубина, комбинации адриамицина/блеомицина с винкристином или винбластином [61].

Лимфома

Некоторые подтипы злокачественных лимфом рассматривают как оппортунистические, или СПИД-индикаторные: они развиваются на фоне глубокого иммунодефицита (как правило, при снижении CD4 <50 кл/мкл). Тем не менее, высокий риск возникновения лимфом сохраняется даже на фоне эффективной АРТ. Наиболее частыми вариантами НХЛ у больных с ВИЧ-инфекцией являются лимфома Беркитта (Burkitt) (30–40% случаев всех НХЛ) и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (до 40–60% случаев). Развитие большинства видов ВИЧ-ассоциированных НХЛ ассоциировано с вирусом Эпштейна – Барр.

ВИЧ-ассоциированные НХЛ отличаются очень высокой степенью злокачественности. Считается, что до 25% ВИЧ-ассоциированных лимфом не удастся классифицировать даже в специализированных референтных лабораториях. Клинические проявления при НХЛ включают в себя поражение лимфатических узлов любых или нескольких групп в сочетании с В-симптомами. Различные экстранодальные поражения определяются примерно у 85% больных, и легочное поражение является наиболее частым из них (70%); в то же время изолированное поражение органов дыхания встречается редко (3–5,8%). Наиболее типичными клиническими проявлениями при легочном поражении при НХЛ является сочетание В-симптомов (95%) с кашлем (70%) и одышкой (60%) [62]. При лучевом исследовании могут выявляться диффузные интерстициальные изменения, легочные инфильтраты, очаги, круглая тень или их сочетание, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, а частота выпота в плевральную полость достигает 60–68% [63, 64]. Имеются сведения о повышении уровня ЛДГ при НХЛ у большинства больных (80–

90%), однако это исследование не является критерием для установления диагноза, а скорее, является прогностическим фактором [65]. Диагностика НХЛ основывается на гистологическом исследовании биоптатов; подчеркивается, что морфологическое исследование предпочтительнее цитологического. Считается, что чрезбронхиальная биопсия информативна в 58% случаев поражений легких при НХЛ; при вовлечении плевры информативность цитологического исследования плевральной жидкости составляет около 58%, а пункционной биопсии плевры достигает 90–100%, хирургическая биопсия легкого информативна в 75% случаев [66, 67].

Прогноз при НХЛ определяется не только общепринятыми факторами (стадия, наличие экстранодальных локализаций, возраст, уровень сывороточной ЛДГ), но и количеством CD4-лимфоцитов в момент установления диагноза; считается, что уровень $CD4 < 100$ кл/мкл является прогностически неблагоприятным [47]. В лечении ВИЧ-ассоциированных лимфом используются стандартные схемы, содержащие комбинацию циклофосфида, гидроксидоуробина, винкристина и преднизолона в сочетании с ритуксимабом (так называемый СНОР-R режим), а полихимиотерапия, как правило, проводится одновременно с АРТ [68].

Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) при вторичных заболеваниях легких

Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) при вторичных заболеваниях легких основывается на общепринятых принципах, однако в ряде случаев имеет свои особенности.

Известно, что при абсолютном большинстве вторичных заболеваний (ПЦП, ЦМВ-и, гистоплазмоз и МАС-инфекция) АРТ необходимо назначать как можно в более ранние сроки, и она не должна откладываться из-за возможного риска развития ВСВИС.

При туберкулезе сроки начала АРТ определяются, как правило, количеством CD4-лимфоцитов в момент установления диагноза: при количестве менее 50 кл/мкл АРТ необходимо назначать как можно скорее (в течение первых 2–3 недель, сразу после адаптации к противотуберкулезным препаратам), а при CD4 более 50 кл/мкл можно отложить АРТ на 2–3 месяца в целях снижения риска лекарственных взаимодействий и улучшения приверженности к терапии без ухудшения прогноза для пациента [69, 70].

Учитывая, что нередко для уточнения этиологии заболевания легких требуется время, АРТ целесообразно назначать уже на этапе дифференциальной диагностики, в том числе при вероятном туберкулезе. Исключением для раннего назначе-

ния АРТ в подобной ситуации являются лишь случаи сочетания легочного поражения с менингитом (этиологическим агентом которого у ЛЖВ, как правило, являются *Mycobacterium tuberculosis* или *Cryptococcus neoformans*). При менингитах (туберкулезной или криптококковой этиологии), а также при генерализованном криптококкозе имеются особенности назначения АРТ: в этих случаях АРТ должна быть отсрочена по крайней мере на 4 недели из-за высокой частоты развития ВСВИС, высокого риска смерти и в случае раннего начала АРТ [71, 72].

Таким образом, увеличение количества больных ВИЧ-инфекцией и широкий спектр возможной легочной патологии у ЛЖВ требуют от врачей различных специальностей (и прежде всего, от терапевтов, пульмонологов и фтизиатров) совершенствования лечебно-диагностических подходов в оказании помощи этой категории больных.

Литература

1. Global AIDS monitoring 2018: indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS; 2018 [Internet]. 2018. [Cited 23.08.2019] Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf
2. Шахгильдян, В.И. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 1. — С. 24–30.
3. Benito N, Raño 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. [Cited 23.08.2019] Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2001/05010/Pulmonary_Infiltrates_in_HIV_Infected_Patients_in.6.aspx
4. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanagan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial Pneumonia, HIV Therapy, and Disease Progression among HIV-Infected Women in the HIV Epidemiologic Research (HER) Study. Clin Infect Dis. 2006;43(1):90–8.
5. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of Antiretroviral Therapy on the Incidence of Bacterial Pneumonia in Patients with Advanced HIV Infection. 2000;162:64–7.
6. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2018 Jul 3;16(7):579–88. [Cited 23.08.2019] Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1495560>
7. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: Increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(6):630–6.
8. Mane A, Gujar P, Gaikwad S, Bembalkar S, Gaikwad S, Dhamgaye T, et al. Aetiological spectrum of severe community-acquired pneumonia in HIV-positive patients from Pune, India. Indian J Med Res [Internet]. 2018 Feb;147(2):202–6. [Cited 04.07.2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29806610>
9. Saindou M, Chidiac C, Miaillhes P, Voirin N, Baratin D, Amiri M, et al. Pneumococcal pneumonia in HIV-infected patients by antiretroviral therapy periods. HIV Med. 2008 Apr;9(4):203–7.

10. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Haemophilus influenzae Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):461 – 5.
11. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacifico AD, Rubenfeld GD, Polissar NL, et al. The Etiology of Community Acquired Pneumonia at an Urban Public Hospital: Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection and Initial Severity of Illness. *J Infect Dis*. 2001;184(3):268 – 77. doi: 10.1086/322040
12. Head BM, Trajtmán A, Rueda Z V, Vélez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017;9(12):1 – 7.
13. Sinclair A, Xie X, Teltscher M. Systematic Review and Meta-Analysis of a Urine-Based Pneumococcal Antigen Test for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Caused by Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303 – 10.
14. Gatserelia L, Sharvadze L, Karchava M, Babridze N, Tsetvadze T, Dvali N, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in immunocompromised patients. *Retrovirology* [Internet]. 2012;9(Suppl 1):P90. [Cited 04.07.2019] Available from: <http://www.retrovirology.com/content/9/S1/P90>
15. Mikula T, Suchacz M, Stańczak W, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A. Procalcitonin as a Biomarker of the Early Stage of Bacterial Infections in HIV/AIDS Patients. *Eur J Inflamm*. 2014 May 1;12(2):305 – 13. doi: org/10.1177/1721727X1401200210
16. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin JS, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J*. 2005 Apr;25(4):688 – 92.
17. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, Rangaka M, Boulle A, Mendelson M, et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug;18(1):399.
18. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis*. 2010 May;50(10):1377 – 86.
19. Зимина, В.Н. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, И.Б. Викторова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 6 – 13.
20. 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.
21. Morris A, Sciarba FC, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and Pneumocystis colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):408 – 13.
22. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018;22(1):307.
23. Ермак, Т.Н. Генерализованный пневмоцистоз с поражением кожи при ВИЧ-инфекции / Т.Н. Ермак, М.Г. Ласеева // Инфекционные болезни. – 2017. – № 4. – С. 91 – 94.
24. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jirovecii pneumonia: High-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *Am J Roentgenol*. 2012;198(6):555 – 61.
25. Morris A, Crothers K, Beck JM, Huang L. An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):17 – 26.
26. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-Adenosylmethionine Levels in the Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):467 – 71.
27. Li H, Huang H, He H. Successful treatment of severe Pneumocystis pneumonia in an immunosuppressed patient using caspofungin combined with clindamycin: A case report and literature review. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):1 – 6. doi: org/10.1186/s12890-016-0307-0
28. Nickel P, Schurmann M, Albrecht H, Schindler R, Budde K, Westhoff T, et al. Clindamycin-primaquine for pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant patients. *Infection*. 2014 Dec;42(6):981 – 9.
29. Morris SR, Zhao M, Smith DM, Vargas M V., Little SJ, Gianella S. Longitudinal viral dynamics in semen during early HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):428 – 34.
30. Udeze A, Odebisi-Omokanye M, Ajileye T. Cytomegalovirus infection among Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected individuals on highly active anti-retroviral therapy in North-Central Nigeria. *Afr Health Sci*. 2018 Dec;18(4):1057 – 65.
31. Шахгильдян, В.И. Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии / В.И. Шахгильдян, О.А. Тишкевич, О.Ю. Шипулина // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 73 – 80.
32. Hooks B, Abboud R. CMV Pneumonitis: A Rare and Infrequent Coinfection of Pneumonia in AIDS. *Chest* [Internet]. 2017 Oct 1;152(4):A170. [Cited 23.08.2019] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.201>
33. Perez C, Garcia P, Calvo M, Labarca J, Bustos M, Beroiza T, et al. Etiology of pneumonia in Chilean HIV-infected adult patients. *Rev Chilena Infectol*. 2011 Aug;28(4):343 – 8.
34. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. [Internet]. 2019 [Cited 31.07.2019] Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf
35. Шахгильдян, В.И. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1.- С. 24 – 30.
36. EL Fane M, Sodqi M, EL Rherbi A, Chakib A, Oulad Lahsen A, Marhi L MEFK. Antimicrobial Agents Cytomegalovirus Disease in Patient with HIV Infection. *J Antimicro*. 2016;(1):108.
37. Soderberg-Naucler C. Treatment of cytomegalovirus infections beyond acute disease to improve human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Feb;12(2):211 – 22.
38. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009 Feb;23(4):525 – 30.
39. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873 – 81.
40. World Health Organization Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: December 2011 [Internet]. 2011 [Cited 20.08.2017] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44786/9789241502979_eng.pdf?sequence=1
41. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):628 – 33.
42. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*. 2013 Feb;2013:471363.

43. Colombo AL, Tobon A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785–98.
44. Ashbee HR, Evans EG V, Viviani MA, Dupont B, Chrysanthou E, Surmont I, et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol*. 2008 Feb;46(1):57–65.
45. Adenis AA, Aznar C, Couppie P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. Vol. 1, Current tropical medicine reports. Switzerland; 2014. p. 119–28.
46. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(5):448–54.
47. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet]. 2019 p. 423. [Cited 15.07.2019]. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf. Accessed 5/24/2019.
48. Maheshwari M, Kaur R, Chadha S. Candida Species Prevalence Profile in HIV Seropositive Patients from a Major Tertiary Care Hospital in New Delhi, India. *J Pathog*. 2016;2016:6204804.
49. Roohani AH, Fatima N, Shameem M, Khan HM, Khan PA, Akhtar A. Comparing the profile of respiratory fungal pathogens amongst immunocompetent and immunocompromised hosts, their susceptibility pattern and correlation of various opportunistic respiratory fungal infections and their progression in relation to the CD4 + T-c. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(3):408–15.
50. Kaur R, Mehra B, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Fungal Opportunistic Pneumonias in HIV/AIDS Patients: An Indian Tertiary Care Experience. *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb;11(2):DC14–9.
51. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):408–14.
52. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416.
53. Пантелеев, А.М. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 95, Т.10. — С. 47–52.
54. Зими́на, В.Н. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В.Н. Зими́на [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 276–282.
55. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/muL who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Jun;28(6):280–3.
56. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med*. 2018 May;19(5):355–64.
57. Dhokotera T, Bohlius J, Spoerri A, Egger M, Ncayiyana J, Olago V, et al. The burden of cancers associated with HIV in the South African public health sector, 2004-2014: a record linkage study. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:12.
58. Javadi S, Menias CO, Karbasian N, Shaaban A, Shah K, Osman A, et al. HIV-related Malignancies and Mimics: Imaging Findings and Management. *Radiographics*. 2018;38(7):2051–68.
59. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, Martellotta F, Lleshi A, Tirelli U, et al. Kaposi' s sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Sep;17(17):2354–65.
60. Okuku F, Orem J, Kafeero J, Phipps W, Kamya MR, Casper C. Evaluation of the AIDS clinical trials group staging criteria for Kaposi Sarcoma in a resource limited setting. Vol. 7, Infectious Agents and Cancer. 2012. p. P8.
61. Рассохин, В.В. Диагностика и лечение саркомы Капоши / В.В. Рассохин, А.Р. Крестьянинова // Практическая онкология. — 2012. — Т. 2, № 13. — С. 114–124.
62. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human immunodeficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):255–72.
63. Umoh VA, Ekpe EE. Lung malignancies in HIV infected patients. *J Med Res*. 2017 Apr 1;3:86–92.
64. Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Frcpc, Gomes MM, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol*. 2012 Jul;85(1015):848–64.
65. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer. *Cancer Lett*. 2015 Mar;358(1):1–7.
66. Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Sharma A, Gupta N, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in HIV-infected patients with undiagnosed intrathoracic lymphadenopathy. *Lung India*. 2018;35(5):379–83.
67. Mostert C, Pannell N. The pleural effusion in HIV—an approach to diagnosis. *South African Fam Pract*. 2009 Jul 1;51(4):280–2. doi: org/10.1080/20786204.2009.10873865
68. Пивник, А.В. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы / А.В. Пивник [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2014. — Т. 7, № 3. — С. 264–277.
69. Society EAC. EACS Guidelines [Internet]. Version 9.1. [Cited 19.06.2019] Available from: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
70. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД, клинические рекомендации / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2019. — №6. — 160 с.
71. Lawn SD, Wood R. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. Vol. 52, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011. p. 1384–7.
72. Boulware DR, Meza DB, Muzoora C, Rolles MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(26):2487–98.

References

1. Global AIDS monitoring 2018: indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS; 2018 [Internet]. 2018. [Cited 23.08.2019] Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf
2. Shakhgil'dian V.I. Struktura vtorichnyh zabolevanij i sovremennye pohody k ih laboratornoj diagnostike u bol'nyh VICH-infekciej / Shakhgil'dian V.I., Yadrikhinskaya M.S., Safonova A.P., Domonova E.A., Shipulina O.Yu., Al'vares Figueroa M.V., Dolgova E.A., Tishkevich O.A. // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2015; T. 1. — S. 24–30. (in Russian).
3. Benito N, Raño 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. [Cited

- 23.08.2019] Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2001/05010/Pulmonary_Infiltrates_in_HIV_Infected_Patients_in.6.aspx
4. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanagan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial Pneumonia, HIV Therapy, and Disease Progression among HIV-Infected Women in the HIV Epidemiologic Research (HER) Study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):90–8.
5. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of Antiretroviral Therapy on the Incidence of Bacterial Pneumonia in Patients with Advanced HIV Infection. 2000;162:64–7.
6. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2018 Jul 3;16(7):579–88. [Cited 23.08.2019] Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1495560>
7. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: Increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):630–6.
8. Mane A, Gujar P, Gaikwad S, Bembalkar S, Gaikwad S, Dhamgaye T, et al. Aetiological spectrum of severe community-acquired pneumonia in HIV-positive patients from Pune, India. *Indian J Med Res* [Internet]. 2018 Feb;147(2):202–6. [Cited 04.07.2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29806610>
9. Saindou M, Chidiac C, Mialhes P, Voirin N, Baratin D, Amiri M, et al. Pneumococcal pneumonia in HIV-infected patients by antiretroviral therapy periods. *HIV Med*. 2008 Apr;9(4):203–7.
10. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Haemophilus influenzae Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):461–5.
11. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacifico AD, Rubenfeld GD, Polissar NL, et al. The Etiology of Community Acquired Pneumonia at an Urban Public Hospital: Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection and Initial Severity of Illness. *J Infect Dis*. 2001;184(3):268–77. doi: 10.1086/322040
12. Head BM, Trajtmán A, Rueda Z V, Vlez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017;9(12):1–7.
13. Sinclair A, Xie X, Teltscher M. Systematic Review and Meta-Analysis of a Urine-Based Pneumococcal Antigen Test for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303–10.
14. Gatsereia L, Sharvadze L, Karchava M, Babridze N, Tsetvadze T, Dvali N, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in immunocompromised patients. *Retrovirology* [Internet]. 2012;9(Suppl 1):P90. [Cited 04.07.2019] Available from: <http://www.retrovirology.com/content/9/S1/P90>
15. Miku a T, Suchacz M, Sta czak W, Kozowska J, Wierci ska-Drapa o A. Procalcitonin as a Biomarker of the Early Stage of Bacterial Infections in HIV/AIDS Patients. *Eur J Inflamm*. 2014 May 1;12(2):305–13. doi: [org/10.1177/1721727X1401200210](https://doi.org/10.1177/1721727X1401200210)
16. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin JS, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J*. 2005 Apr;25(4):688–92.
17. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, Rangaka M, Boulle A, Mendelson M, et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug;18(1):399.
18. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis*. 2010 May;50(10):1377–86.
19. Zimina V.N. Epidemiologiya, techenie i osobennosti lecheniya tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej. / Zimina V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B. // *Medicina v Kuzbasse*. — 2011. — T. 3. — S. 6–13. (in Russian).
20. 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).
21. Morris A, Sciurba FC, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):408–13.
22. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018;22(1):307.
23. Ermak T.N. Generalizovannyj pnevmocistoz s porazheniem kozhi pri VICH-infekcii / Ermak T.N., Laseeva M.G. // *Infekcionnye bolezni*. — 2017. — T. 4. — C. 91–94. (in Russian).
24. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: High-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *Am J Roentgenol*. 2012;198(6):555–61.
25. Morris A, Crothers K, Beck JM, Huang L. An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):17–26.
26. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-Adenosylmethionine Levels in the Diagnosis of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):467–71.
27. Li H, Huang H, He H. Successful treatment of severe *Pneumocystis* pneumonia in an immunosuppressed patient using caspofungin combined with clindamycin: A case report and literature review. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):1–6. doi: [org/10.1186/s12890-016-0307-0](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0307-0)
28. Nickel P, Schurmann M, Albrecht H, Schindler R, Budde K, Westhoff T, et al. Clindamycin-primaquine for *pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant patients. *Infection*. 2014 Dec;42(6):981–9.
29. Morris SR, Zhao M, Smith DM, Vargas M V., Little SJ, Gianella S. Longitudinal viral dynamics in semen during early HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):428–34.
30. Udeze A, Odebisi-Omokanye M, Ajileye T. Cytomegalovirus infection among Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected individuals on highly active anti-retroviral therapy in North-Central Nigeria. *Afr Health Sci*. 2018 Dec;18(4):1057–65.
31. Shakhgil'dian V.I., Kliniko-laboratornaya karakteristika, patomorfologicheskie osobennosti, diagnostika i lechenie citomegalovirusnoj pnevmonii / Shakhgil'dian V.I., Tishkevich O.A., Shipulina O.Yu. // *Infekcionnye bolezni*. — 2004. — T. 2 N 1. — S. 73–80. (in Russian).
32. Hooks B, Abboud R. CMV Pneumonitis: A Rare and Infrequent Coinfection of Pneumonia in AIDS. *Chest* [Internet]. 2017 Oct 1;152(4):A170. [Cited 23.08.2019] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.201>
33. Perez C, Garcia P, Calvo M, Labarca J, Bustos M, Beroiza T, et al. Etiology of pneumonia in Chilean HIV-infected adult patients. *Rev Chilena Infectol*. 2011 Aug;28(4):343–8.
34. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. [Internet]. 2019 [Cited 31.07.2019] Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf
35. Shakhgil'dian V.I. Struktura vtorichnyh zabolevanij i sovremennye pohody k ih laboratornoj diagnostike u bol'nyh VICH-infekciej / Shakhgil'dian V.I., Yadrikhinskaya M.C.,

- Safonova A.P., Domonova E.A., Shipulina O.Yu., Al'vares Figeroa M.V., Dolgova E.A., Tishkevich O.A. // *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni Aktual'nye voprosy.* — 2015/ — N1. — S. 24 — 30. (in Russian).
36. EL Fane M, Sodqi M, EL Rherbi A, Chakib A, Oulad Lahsen A, Marih L MEFK. Antimicrobial Agents Cytomegalovirus Disease in Patient with HIV Infection. *J Antimicro.* 2016;(1):108.
37. Soderberg-Naucler C. Treatment of cytomegalovirus infections beyond acute disease to improve human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Feb;12(2):211 — 22.
38. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009 Feb;23(4):525 — 30.
39. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Aug;17(8):873 — 81.
40. World Health Organization Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: December 2011 [Internet]. 2011 [Cited 20.08.2017] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44786/9789241502979_eng.pdf?sequence=1
41. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):628 — 33.
42. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS.* 2013 Feb;2013:471363.
43. Colombo AL, Tobon A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011 Nov;49(8):785 — 98.
44. Ashbee HR, Evans EG V, Viviani MA, Dupont B, Chrysanthou E, Surmont I, et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol.* 2008 Feb;46(1):57 — 65.
45. Adenis AA, Aznar C, Couppie P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. Vol. 1, Current tropical medicine reports. Switzerland; 2014. p. 119 — 28.
46. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2011 Sep;53(5):448 — 54.
47. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet]. 2019 p. 423. [Cited 15.07.2019]. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf. Accessed 5/24/2019.
48. Maheshwari M, Kaur R, Chadha S. Candida Species Prevalence Profile in HIV Seropositive Patients from a Major Tertiary Care Hospital in New Delhi, India. *J Pathog.* 2016;2016:6204804.
49. Roohani AH, Fatima N, Shameem M, Khan HM, Khan PA, Akhtar A. Comparing the profile of respiratory fungal pathogens amongst immunocompetent and immunocompromised hosts, their susceptibility pattern and correlation of various opportunistic respiratory fungal infections and their progression in relation to the CD4 + T-c. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3):408 — 15.
50. Kaur R, Mehra B, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Fungal Opportunistic Pneumonias in HIV/AIDS Patients: An Indian Tertiary Care Experience. *J Clin Diagn Res.* 2017 Feb;11(2):DC14 — 9.
51. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellular complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(3):408 — 14.
52. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367 — 416.
53. Panteleev A.M. Differentsial'naya diagnostika tuberkuleza i mikobakterioza u bol'nyh VICH-infekciej / Panteleev A.M., Nikulina O.V., Khristusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonova A.V. // *Tuberkulez i bolezni legkih.* — 2017. — Vol. 95 N10. — S. 47 — 52. (in Russian).
54. Zimina V.N. Mikobakteriozy: sovremennoe sostoyanie problemy / Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. // 2017. — Vol. 19 N4. — S. 276 — 82. (in Russian).
55. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/μL who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS.* 2014 Jun;28(6):280 — 3.
56. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med.* 2018 May;19(5):355 — 64.
57. Dhokotera T, Bohlius J, Spoerri A, Egger M, Ncaiyana J, Olago V, et al. The burden of cancers associated with HIV in the South African public health sector, 2004-2014: a record linkage study. *Infect Agent Cancer.* 2019;14:12.
58. Javadi S, Menias CO, Karbasian N, Shaaban A, Shah K, Osman A, et al. HIV-related Malignancies and Mimics: Imaging Findings and Management. *Radiographics.* 2018;38(7):2051 — 68.
59. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, Martellotta F, Lleshi A, Tirelli U, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Sep;17(17):2354 — 65.
60. Okuku F, Orem J, Kafeero J, Phipps W, Kamya MR, Casper C. Evaluation of the AIDS clinical trials group staging criteria for Kaposi Sarcoma in a resource limited setting. Vol. 7, Infectious Agents and Cancer. 2012. p. P8.
61. Rassokhin V.V. Diagnostika i lechenie sarkomy Kaposhi / Rassokhin V.V., Krest'yaninova A.R. // *Prakticheskaya onkologiya.* — 2012. — Vol. 2 N13. — S. 114 — 24. (in Russian).
62. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human immunodeficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med.* 2013 Jun;34(2):255 — 72.
63. Umoh VA, Ekpe EE. Lung malignancies in HIV infected patients. *J Med Res.* 2017 Apr 1;3:86 — 92.
64. Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Frcpc, Gomes MM, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol.* 2012 Jul;85(1015):848 — 64.
65. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer. *Cancer Lett.* 2015 Mar;358(1):1 — 7.
66. Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Sharma A, Gupta N, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in HIV-infected patients with undiagnosed intrathoracic lymphadenopathy. *Lung India.* 2018;35(5):379 — 83.
67. Mostert C, Pannell N. The pleural effusion in HIV — an approach to diagnosis. *South African Fam Pract.* 2009 Jul 1;51(4):280 — 2. doi: org/10.1080/20786204.2009.10873865
68. Pivnik A.V. Limfomy u VICH-inficirovannyh bol'nyh: obzor literatury / Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregin N.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Kovrigina A.M., Likunov E.B. // *Klinicheskaya onkogematologiya.* — 2014. — T. 7 N3. — S. 264 — 77. (in Russian).

69. Society EAC. EACS Guidelines [Internet]. Version 9.1. [Cited 19.06.2019] Available from: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

70. Pokrovsky V.V. VICH-infekciya i SPID, klinicheskie rekomendacii / Belyaeva V.V., Ermak T.N., Zimina V.N., Kanestri V.G., Kozirina N.V., Kravchenko A.V., Pokrovsky V.V., Popova A.A., Shakhgil'dian V.I., Yurin O.G. // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2019. — T.6. — 160 s. (in Russian).

71. Lawn SD, Wood R. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. Vol. 52, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011. p. 1384–7.

72. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2014 Jun;370(26):2487–98.

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 СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; e-mail: kravtchenko@hivruussia.net

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РИНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2017–2018 ГГ.

М.А. Бичурина¹, Л.В. Волощук¹, А. Го¹, М.М. Писарева², Д.А. Гужов²

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

² Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Clinical features of rhinovirus infection in hospitalized adult patients during the epidemic season 2017–2018

M.A. Bichurina¹, L.V. Voloshchuk¹, A. Go¹, M.M. Pisareva², D. A. Guzhov²

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Research institute of influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Риновирусная (РВ) инфекция в прошлом воспринималась как заболевание, способное вызывать легкие респираторные симптомы в большинстве случаев у детей. Современные клинико-эпидемиологические исследования показали, что РВ-инфекция у взрослых и детей имеет среднетяжелое и тяжелое течение. Целью настоящего исследования было проведение клинико-лабораторного анализа случаев риновирусной инфекции у взрослых госпитализированных больных и оценка этиологического значения риновирусов в эпидемический сезон 2017–2018 гг.

Материалы и методы. Изучено 1013 историй болезни пациентов, обследованных методом ПЦР, из них 51 с РВ инфекцией.

Результаты. Из обследованных больных у 41,6 % выявлен грипп, у 45,8 % вирусы не обнаружены и у 12,6 % выявлены другие вирусные инфекции, из которых 40 % приходится на РВ. Среди них преобладали пациенты молодого возраста: медиана для мужчин – 31,0 лет, для женщин – 27,5 лет. Заболевание протекало в среднетяжелой форме – 78,8 %, тяжелое течение было отмечено у 5,3 % больных и сопровождалось инфекционно-токсическим шоком. Заболевание наиболее часто осложнялось острым бронхитом – 22,1 %, в 15,7 % случаев присоединялась пневмония.

Заключение. РВ-инфекция занимает первое место (40 %) среди негриппозных причин вирусного поражения респираторного тракта у обследованных пациентов. Она регистрировалась преимущественно у лиц молодого возраста. В большинстве случаев протекала в среднетяжелой форме и имела осложненное течение, в том числе пневмонией.

Ключевые слова: клиника, осложнения, пневмония, риновирусы, эпидемиология.

Введение

Риновирусная (РВ) инфекция в прошлом воспринималась как заболевание, способное вызывать легкие респираторные симптомы. Тяжелое

Abstract

Purpose. Rhinovirus infection has in the past been perceived as a disease capable of causing mild respiratory symptoms in most cases in children. Modern clinical and epidemiological studies have shown that rhinovirus infection in adults and children and has a moderate and severe course. The aim of this study was to conduct a clinical and laboratory analysis of cases of rhinovirus infection in adult hospitalized patients and evaluate the etiological role of rinoviruses in the epidemic season of 2017/18.

Materials and methods. 1013 case histories of patients admitted to the hospital with a diagnosis of SARS were studied. These patients were taken nasopharyngeal swabs were investigated by PCR for the detection of respiratory pathogens. A positive result was obtained with rhinovirus infection of 51 patients.

Results. Of the examined patients, 41,6 % had influenza, 45,8 % had no viruses and 12,6 % had other viral infections, of which 40 % were due to rhinovirus infection. Among them, young patients prevailed: the median age for men was 31,0 years, for women-27,5 years. The disease occurred in a moderate form – 78,8 %, severe course was observed in 5,3 % of patients and was accompanied by infectious and toxic shock. Most often the disease occurred with complications acute bronchitis – 22,1 %, pneumonia joined in 15,7 % of cases.

Conclusion. rhinovirus infection ranks first (40 %) among non-influenza causes of viral respiratory tract infection in the examined patients. It was registered mainly in young people. In most cases, it proceeded in a moderate form and had a complicated course, including pneumonia.

Key words: clinic, complications, pneumonia, rinoviruses, epidemiology.

течение этой инфекции с поражением нижних отделов дыхательной системы, отмечалось лишь у детей первых месяцев жизни [1]. Современные эпидемиологические исследования показали, что

риновирус часто обнаруживается у взрослых и детей с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Тяжелые легочные и внелегочные осложнения все чаще диагностируются при риновирусной инфекции. Вопреки распространенному мнению, некоторые риновирусы могут реплицироваться в организме человека при 37°C и распространяться на нижние дыхательные пути [2]. Риновирусы обнаруживаются при бронхолитах и пневмониях [3,4]. По данным, полученным в Московском регионе, у 78% детей с РВ-инфекцией наблюдалось тяжелое течение заболевания, потребовавшее госпитализации [5]. По данным пекинских авторов, РВ-инфекция диагностировалась методом ПЦР промывных вод бронхов у 10% взрослых больных с поражением разных отделов респираторного тракта, причем в 83% случаев определялся тип А, клинически наиболее тяжело протекал тип А21, при котором 2 пациента с тяжелой пневмонией скончались [6]. Все чаще сообщается об этих вирусах как причинах обострения бронхиальной астмы [7] и развития хронической обструктивной болезни легких [8]. Вышеизложенные данные свидетельствуют о возрастающем эпидемиологическом и клиническом значении РВ-инфекции, в том числе и у взрослых больных

Цель исследования — проведение клинко-лабораторного анализа случаев риновирусной инфекции у взрослых госпитализированных больных и оценка этиологического значения риновирусов в эпидемический сезон 2017 — 2018 гг.

Задачи исследования

1. Провести клинко-лабораторный анализ случаев риновирусной инфекции у больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина.
2. Определить этиологическую роль риновирусов в эпидемическом сезоне 2017 — 2018 гг.

Материалы и методы

Ретроспективно изучено 1013 историй болезни госпитализированных взрослых больных с диагнозом ОРВИ, во всех случаях проведено обследование методом ПЦР. Анализ полученных результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 1013 историй болезни у 41,6% (420 чел.) выявлен грипп, у 45,8% вирусы не обнаружены и у 12,6% выявлены другие респираторные вирусные инфекции, из которых 40% (51 чел.) приходится на риновирусы. В дальней-

шем проанализировано 52 случая риновирусной инфекции. Среди госпитализированных незначительно преобладали женщины — 57,7% (30) против 42,3% (22) мужчин. Медиана возраста для мужчин составила 31,0 лет, минимальный возраст 18 лет, максимальный 63 года. У женщин медиана возраста составила 27,5 лет, с минимумом 18 лет и максимальным возрастом 91 год.

У 40,6% больных имелась сопутствующая патология, у большинства хроническая патология мочевыделительной системы и сочетанная сердечно-сосудистой и дыхательной систем (рис. 1). У ряда больных отмечались вредные привычки — курение у 36,5% (19) и злоупотребление алкоголем у 5,8% (3). У 6 женщин была беременность раннего срока.

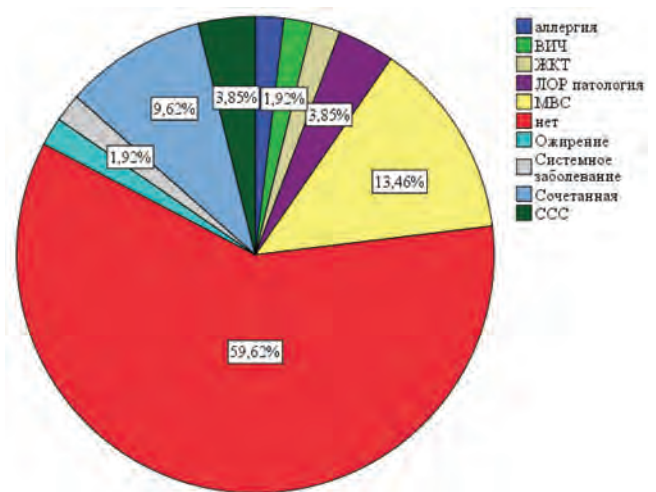


Рис. 1. Сопутствующая патология у госпитализированных больных с риновирусной инфекцией

Заболевание у большинства протекало в среднетяжелой форме — 78,8% (41), легкое течение было у 8 пациентов — 5,4%, тяжелое состояние было отмечено у 5,3% (3) больных и сопровождалось выраженной дыхательной недостаточностью на фоне инфекционно-токсического шока, лечение проводилось в отделении интенсивной терапии.

У большинства пациентов заболевание проходило с осложнениями — 66,5%, неосложненная форма регистрировалась в 33,5% случаев. Наиболее частым осложнением был острый бронхит — 22,1%, пневмонии, в том числе в сочетании с другими осложнениями, как и синуситы, регистрировались в 15,7%, что значительно утяжеляло состояние и увеличивало сроки пребывания в стационаре. Кроме того, заболевание протекало с другими осложнениями, которые возникали реже (рис. 2).

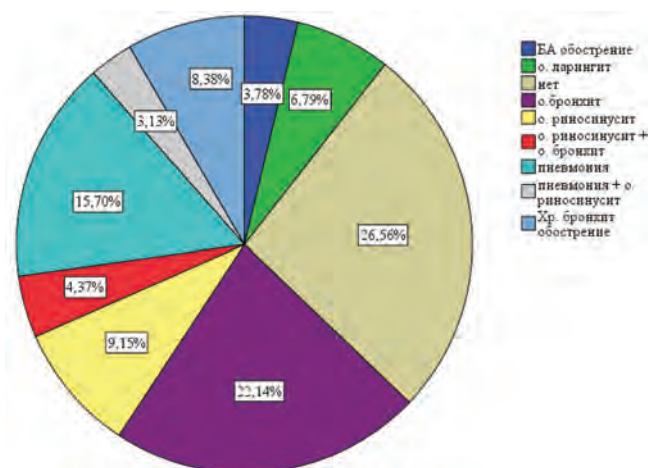


Рис. 2. Частота осложнений при риновирусной инфекции у госпитализированных больных

Клиническая картина заболевания характеризовалась выраженными катаральным и интоксикационным синдромами.

В 100% случаев больных беспокоила слабость (51), подъем температуры отмечали 98,1% больных (51), жалобы на головную боль предъявляли 71,2% пациентов (37). У 38,5% больных (20) подъем температуры был выше 39°C и в некоторых случаях достигал 40°C, сопровождаясь ознобом и ломотой в теле. Продолжительность интоксикационного синдрома составляла в среднем $5,5 \pm 0,08$ дня.

Значительно выражен был и катаральный синдром, насморк и заложенность носа беспокоили 73,1% пациентов (38), жалобы на кашель предъявляли 90,4% больных (47). Следует отметить частое обнаружение обструкционного синдрома — 30,8% случаев (16). Продолжительность катарального синдрома была $7,3 \pm 0,09$.

При анализе гемограммы установлено, что лейкоцитоз регистрировался в 63,5% (33) случаев, причем у 7 пациентов лейкоцитоз был средней степени выраженности от 15 до 25×10^9 г/л, лейкопения была выявлена лишь у 1 пациента.

В биохимическом анализе крови лишь у 2 пациентов регистрировалось незначительное повышение активности печеночных ферментов, однако оценить влияние риновирусов невозможно, т.к. в анамнезе у обоих был хронический гепатит С.

При оценке функции почек в 7,7% случаев (4) регистрировалось повышение концентрации креатинина в крови, оно было незначительным и транзиторным, не связанным с какой-либо почечной патологией.

В общем анализе мочи обращала на себя внимание часто встречающаяся протеинурия — 40,3% пациентов (21), причем у 7 пациентов выше 1,0 г/л. Данные изменения носили нестойкий характер, в динамике практически у всех пациентов происходила нормализация этих показателей.

При проведении ЭКГ у 10 пациентов (19,2% случаев) регистрировались неспецифические изменения — нарушения процессов реполяризации и ритма в виде единичных экстрасистол.

Полученные нами данные свидетельствуют о значении РВ в этиологической структуре вирусных поражений респираторного тракта у взрослых. Они согласуются в части клинического течения с данными отечественных [5] и зарубежных авторов [6] и характеризуются выраженными интоксикационным и катаральным синдромами. У части больных отмечались бронхообструкция и осложненное течение, в том числе пневмония, требовавшая в ряде случаев применения интенсивной терапии, что свидетельствует о достаточно серьезных патологических процессах, протекающих при данной инфекции.

Генотипическая расшифровка этиологии РВ-инфекции даст возможность выявить наиболее клинически значимые виды вируса.

Заключение

Риновирусная инфекция занимает первое место (40%) среди негриппозных причин вирусного поражения респираторного тракта у обследованных госпитализированных взрослых пациентов. В этой группе больных она регистрировалась преимущественно у лиц молодого возраста. Обращает на себя внимание часто регистрирующаяся протеинурия (40,3%). В большинстве случаев протекала в среднетяжелой форме.

Литература

- Осидак, Л.В. Острые респираторные инфекции : руководство для врачей / Л.В. Осидак. — СПб., 2014. — С. 110.
- To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus — From bench to bedside. J Formos Med Assoc. 2017 Jul;116(7):496-504. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.009. Epub 2017 May 8.
- Choi, S.H., Huh, J.W., Hong, S.B., Lee, J.Y., Kim, S.H., Sung, H. et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. J Clin Virol. 2015 Jan; 62: 41 — 47
- Garcia-Garcia M.L., Calvo C., Pozo F., and al. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2012 Aug;31(8):808-13.
- Лободанов, С.А. Исследование видовой структуры риновирусов и коронавирусов, циркулировавших в Московском регионе в период с 2007 по 2012 г. / С.А. Лободанов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2015. — №3, Т. 60. — С. 31 — 36.
- Ren L., Yang D., Ren X., Li M. et al. Genotyping of human rhinovirus in adult patients with acute respiratory infections identified predominant infections of genotype A 21. Sci Rep. 2017 Jan 27;7:41601. doi: 10.1038/srep41601
- Miller, E.K., Linder, J., Kraft, D., Johnson, M., Lu, P., Saville, B.R. et al. Hospitalizations and outpatient visits for rhinovirus-associated acute respiratory illness in adults. J Allergy Clin Immunol. 2016 Mar; 137: 734 — 743 e1
- George, S.N., Garcha, D.S., Mackay, A.J., Patel, A.R., Singh, R., Sapsford, R.J. et al. Human rhinovirus infection dur-

ing naturally occurring COPD exacerbations. Eur Respir J. 2014 Jul; 44: 87 – 96

References

1. Osidak L.V./ Acute respiratory infection / руководство для врачей guide for doctors SPb 2014 P 110
2. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus – From bench to bedside. J Formos Med Assoc. 2017 Jul;116(7):496-504. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.009. Epub 2017 May 8.
3. Choi, S.H., Huh, J.W., Hong, S.B., Lee, J.Y., Kim, S.H., Sung, H. et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. J Clin Virol. 2015 Jan; 62: 41 – 47
4. Garcia-Garcia M.L., Calvo C., Pozo F., and al. Spectrum of respiratory viruses in children with community-ac-

quired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2012 Aug;31(8):808-13.

5. Iobodanov S. A., Kiselev I. S., Ammurov Y. I., et al. Study of the species structure of rhinoviruses and coronaviruses circulating in the Moscow region from 2007 to 2012 Problems of virology 2015, №3, V. 60, P. 31-36
6. Ren L., Yang D., Ren X., Li M. et al. Genotyping of human rhinovirus in adult patients with acute respiratory infections identified predominant infections of genotype A 21. Sci Rep. 2017 Jan 27;7:41601. doi: 10.1038/srep41601
7. Miller, E.K., Linder, J., Kraft, D., Johnson, M., Lu, P., Saville, B.R. et al. Hospitalizations and outpatient visits for rhinovirus-associated acute respiratory illness in adults. J Allergy Clin Immunol. 2016 Mar; 137: 734 – 743 e1
8. George, S.N., Garcha, D.S., Mackay, A.J., Patel, A.R., Singh, R., Sapsford, R.J. et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. Eur Respir J. 2014 Jul; 44: 87 – 96

Авторский коллектив:

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: +7-921-931-75-79, e-mail romanenkova@pasteurorg.ru

Волощук Любовь Васильевна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; e-mail: 7970747@mail.ru

Го Алексей — врач-инфекционист клиники Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; e-mail alexeigo@mail.ru

Писарева Мария Михайловна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; e-mail maria.pisareva@influenza.spb.ru

Гужов Дмитрий Александрович — аспирант отделения ОРВИ у взрослых Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; e-mail: dimas1992@list.ru

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВАЦИИ И АПОПТОЗА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Immunopathogenetic significance of activation and apoptosis of immunocompetent cells in children with HIV infection

V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель: уточнить иммунопатогенетическую значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей.

Материалы и методы. Проведено клиническое и иммунологическое обследование 92 детей в возрасте от 1 до 5 лет с ВИЧ-инфекцией в латентной стадии 3 (25), в стадии вторичных заболеваний 4А (21), 4Б (22) и 4В (24).

Результаты. При клиническом обследовании отмечено последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей. Изменения иммунного статуса включали нарушения в Т-клеточном звене — снижение количества CD4-, CD3-, повышение CD8-лимфоцитов, инверсию коэффициента CD4/CD8, в В-клеточном звене — гипериммуноглобулинемию, увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов, со стороны факторов врожденного иммунитета — снижение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его резервных возможностей. Выявлено нарушение позитивной активации лимфоцитов — снижение количества CD25- и увеличение HLA-DR-клеток. Обнаружено увеличение экспрессии CD95-рецепторов на мембране лимфоцитов, повышение количества лимфоцитов на ранних (AnV) и поздних стадиях апоптоза (AnV/Pr). При прогрессировании ВИЧ-инфекции происходило углубление указанных сдвигов иммунологических показателей, особенно при переходе в стадию вторичных заболеваний 4В (СПИД).

Заключение. Проведенное иммунологическое обследование и корреляционный анализ показали, что важным иммунопатогенетическим механизмом снижения количества CD4-лимфоцитов у детей с ВИЧ-инфекцией является активация апоптоза с участием рецепторного и митохондриального механизмов. Одной из причин формирования депрессии клеточного звена иммунитета служила гиперактивация иммунокомпетентных клеток. Полученные данные служат обоснованием своевременного назначения антиретровирусной терапии детям с ВИЧ-инфекцией, что позволит предотвратить гиперактивацию и апоптоз клеток иммунной системы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, гиперактивация иммунокомпетентных клеток, апоптоз.

Abstract

The purpose is to clarify the immunopathogenetic significance of immunocompetent cells activation and apoptosis in children with HIV-infection.

Materials and methods. A clinical and immunological examination of 92 children aged 1 to 5 years old with HIV-infection in latent stage 3 (25), in the stage of secondary diseases 4A (21), 4B (22) and 4V (24) was conducted.

Results. During the clinical examination, the consistent appearance of HIV-associated symptoms, opportunistic infections, and tumors was noted. Changes in the immune status included abnormalities in the T-cell component — a decrease in the number of CD4-, CD3-, increase of CD8-lymphocytes, inversion of the CD4/CD8 ratio, in the B-cell component — hyperimmunoglobulinemia, increase in the content of circulating immune complexes, in the part of innate immunity factors — a decrease in the intensity of the oxygen-dependent neutrophil metabolism and its reserve capabilities. Identified impaired positive activation of lymphocytes — a decrease in the number of CD25- and an increase in HLA-DR-cells. An increase in the expression of CD95-receptors on the lymphocyte membrane, an increase in the number of lymphocytes in the early (AnV) and late stages of apoptosis (AnV/Pr) was found. With the progression of HIV infection, there was a deepening of these shifts in immunological parameters, especially during the transition to the stage of secondary diseases 4V (AIDS).

Conclusion. An immunological examination and correlation analysis showed that an important immunopathogenetic mechanism for reducing the number of CD4 lymphocytes in children with HIV infection is the activation of apoptosis involving the receptor and mitochondrial mechanisms. One of the reasons for the formation of depressed cellular immunity was the hyperactivation of immunocompetent cells. The findings provide a rationale for the timely prescription of anti-retroviral therapy for children with HIV-infection, which will prevent hyperactivation and apoptosis of immune system cells.

Key words: HIV-infection, children, immunocompetent cell hyperactivation, apoptosis.

Введение

ВИЧ-инфекция (ВИЧ-И) у детей характеризуется неблагоприятным течением с быстрым присоединением оппортунистических инфекций и развитием летального исхода [1]. Это связано с формированием глубоких нарушений в иммунной системе, прежде всего, в ее клеточном звене [2]. Наиболее значимую роль в иммунопатогенезе заболевания играет снижение количества и нарушение функции Т-хелперов — CD4-лимфоцитов (CD4-ЛФ) [3]. В настоящее время установлено, что подавляющее большинство CD4-ЛФ у больных ВИЧ-И погибают за счет не прямых механизмов — в результате хронической активации иммунной системы и апоптоза [4, 5].

Установлена роль нескольких механизмов, приводящих к снижению числа CD4-ЛФ в результате хронической активации иммунной системы, в том числе за счет повышения экспрессии корецептора CCR5, облегчающего инфицирование клеток вирусом, уменьшения субпопуляции «наивных» CD4-ЛФ (CD45RA) и CD4-ЛФ памяти (CD45RO), воспаления и фиброза в органах иммунной системы, который сопровождается уменьшением объема функционально активной лимфоидной ткани и др. [4–6]. Хроническая активация иммунной системы при ВИЧ-И, по современным представлениям, может быть обусловлена как самим ВИЧ, так и опосредованными механизмами — гиперпродукцией макрофагами провоспалительных цитокинов, снижением количества и функциональной активности Т-регуляторных клеток, присоединением оппортунистических инфекций, транслокацией компонентов кишечной микрофлоры в кровь и др. [6–8].

Важную роль в иммунопатогенезе ВИЧ-И играют апоптозу иммунокомпетентных клеток [4, 5, 9]. Установлен факт активации запрограммированной клеточной гибели с участием различных механизмов. К ним относятся рецептор-индуцированный апоптоз, проапоптотическое действие вирусных белков, активационно-индуцированная гибель лимфоцитов и др. [4, 5, 9–11]. Следует отметить, что роль активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток в формировании иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-И остается до настоящего времени недостаточно изученной.

Цель исследования — уточнить иммунопатогенетическую значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину ВИЧ-И у детей с учетом стадии заболевания.
2. Оценить состояние иммунного статуса в различные стадии ВИЧ-И у детей.

3. Исследовать показатели, характеризующие позитивную активацию и апоптоз иммунокомпетентных клеток, в динамике ВИЧ-И у детей.

4. Провести корреляционный анализ между показателями иммунного статуса, позитивной активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Материалы и методы

Обследованы 92 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет, инфицированных ВИЧ вертикальным путем. Для лабораторного подтверждения диагноза ВИЧ-И использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК в крови (тест-системы «Амплисенс», Россия). Для регистрации полученных результатов использовали термоциклер «Rotor Gene» (Австралия). Обследование проводили двукратно — в возрасте 4–6 недель и 4–6 месяцев. ВИЧ-И диагностировали при наличии 2 положительных результатов ПЦР.

Клиническое и иммунологическое обследование проводили до начала антиретровирусной терапии. В субклинической стадии 3 по Российской классификации ВИЧ-И (2006) обследованы 25 чел. (27,2%), в стадии вторичных заболеваний 4А — 21 чел. (22,8%), в стадии 4Б — 22 чел. (23,9%), в стадии 4В — 24 чел. (26%). С помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции в крови определяли количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-ЛФ (CD8), В-ЛФ (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) с использованием соответствующих моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Полученные результаты оценивали на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1963) с помощью моноспецифических сывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям этих иммуноглобулинов («Микроген», Россия). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови исследовали методом их преципитации полиэтиленгликолем по методу V. Haskova et al. (1978) в модификации Ю.А. Гриневич, А.И. Алферовой (1981). Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его адаптационные возможности оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ) (Б.В. Пинегин и др., 1994). Коэффициент стимуляции НСТ-теста (К ст. НСТ) высчитывали по формуле:

$$\text{К ст. НСТ} = \text{НСТ ст.} / \text{НСТ сп.}$$

Для оценки позитивной активации иммунокомпетентных клеток исследовали количество ЛФ, экспрессирующих маркер ранней активации, — рецептор CD25 (α-цепь рецептора интер-

лейкина-2 — ИЛ-2), для характеристики поздней активации ЛФ — экспрессию рецептора HLA-DR, участвующего в презентации антигена и запускающего иммунный ответ. Инициацию негативной активации (апоптоза) с участием рецепторного механизма (системы FasR-FasL) определяли по экспрессии CD95-рецептора на мембране ЛФ (тест-системы «Beckman Coulter», Франция). Характеристика ранних стадий апоптоза была основана на исследовании экспрессии на клеточной мембране ЛФ молекул фосфатидилсерина, с которым связывается аннексин-V (AnV-позитивные клетки). Позднюю стадию апоптоза оценивали по количеству гиподиплоидных клеток, утративших часть ДНК, количество которых определяли с помощью окраски пропидия йодидом (AnV/Pr-позитивные клетки) (тест-системы «Beckman Coulter», Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-L Coulter» (Франция).

Для выработки нормативных иммунологических показателей обследованы 20 детей аналогичного возраста, относящихся к I группе здоровья.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0». В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не соответствовали нормальному распределению ($P < 0,05$ по критерию Шапиро — Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). В случае множественных сравнений сначала определяли достоверность различия показателей между группами по критерию Краскелла — Уоллиса. При наличии достоверного различия ($P < 0,05$) проводили попарное сравнение между группами с помощью двустороннего теста Манна — Уитни. Коррекцию уровня статистической значимости осуществляли с учетом поправки Холма — Бонферрони. Для определения корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали результаты при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании установлено, что симптоматика ВИЧ-И в субклинической стадии 3 характеризовалась наличием ВИЧ-ассоциированных симптомов — генерализованной лимфаденопатии (ГЛАП, 100%), гепатомегалии (88%), спленомегалии (32%) и дефицита массы тела более 10% (72%). Клиника стадии вторичных заболеваний 4А включала ВИЧ-ассоциированные симптомы и локализованные оппортунистические инфекции без поражения внутренних органов, в том числе ГЛАП (100%), гепатомегалию (90,5%), спленомегалию (42,9%), дефицит массы тела 10% и более (71,4%), бактериальные инфекции (90,5%), кан-

дидоз (42,9%), инфекцию простого герпеса (ИПГ, 28,6%) и цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ, 14,3%). Клиническая картина стадии 4Б определялась наличием ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализованных оппортунистических инфекций с поражением внутренних органов: ГЛАП (100%), гепатомегалии (95,5%), спленомегалии (54,5%), дефицита массы тела 10% и более (90,9%), анемии (81,8%), миокардиопатии (27,3%), нефропатии (9,1%), тромбоцитопении (13,6%), бактериальных инфекций (100%), кандидоза (59,1%), ИПГ (40,9%), ЦМВИ (36,4%), туберкулеза (9,1%), опоясывающего герпеса (4,5%). У пациентов в стадии вторичных заболеваний 4В (СПИД) имело место сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов, локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей: ГЛАП (100%), гепатомегалии (100%), спленомегалии (86,4%), дефицита массы тела 10% и более (100%), миокардиопатии (41,7%), нефропатии (20,8%), анемии (91,7%), тромбоцитопении (29,1%), нейтропении (4,2%), ВИЧ-энцефалопатии (58,3%), бактериальных инфекций (100%), туберкулеза (4,2%), ИПГ (54,2%), ЦМВИ (70,8%), опоясывающего герпеса (4,2%), кандидоза (54,2%), пневмоцистоза (20,8%), опухолей (4,2%).

Обследование детей с ВИЧ-И в динамике инфекционного процесса показало, что изменения иммунного статуса, независимо от стадии заболевания, имели, в целом, однонаправленный характер и включали нарушения в Т-клеточном звене — снижение количества Т-хелперов (CD4), CD3-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, инверсию коэффициента CD4/CD8, в В-клеточном звене — гипериммуноглобулинемию, увеличение содержания ЦИК, со стороны факторов врожденного иммунитета — снижение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его резервных возможностей (К ст. НСТ) (табл.).

Особенностью иммунного статуса пациентов в субклинической стадии 3 являлись преимущественные нарушения в Т-клеточном звене — снижение Т-хелперов (CD4), CD3-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, инверсия коэффициента CD4/CD8. Поликлональная стимуляция В-ЛФ была умеренно выраженной — на фоне нормального содержания CD20-ЛФ, IgA, IgM отмечалось повышение IgG и ЦИК. Выявлено уменьшение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его адаптационных возможностей (К ст. НСТ). В стадии вторичных заболеваний 4А не только отмечалось прогрессирование изменений в Т-клеточном звене в виде дальнейшего снижения CD4-ЛФ, увеличения CD8-ЛФ, уменьшения коэффициента CD4/CD8, но и происходило усиление поликлональной стимуляции В-ЛФ (повышение IgA, IgM), неуклонное угнетение метаболиче-

Таблица

Показатели иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом стадии заболевания, Ме (ИКИ)

Показатели	Стадия 3	Стадия 4А	Стадия 4Б	Стадия 4В	Здоровые дети
CD3, %	69 (63–74) ⁰	72 (62–68) ⁰	71 (66,5–79) ⁰	60 (51,5–69) ^{0,1,2,3}	79,5 (75,5–84)
CD4, %	37,5 (33–40) ⁰	25 (22–28) ^{0,1}	13 (12–18) ^{0,1,2}	9,5 (7–15) ^{0,1,2,3}	49,5 (45,5–53,5)
CD8, %	27 (22–37) ⁰	38 (32–47) ^{0,1}	51 (44–57) ^{0,1,2}	50,5 (38–68) ^{0,1,2}	21,5 (17,5–26)
CD4/CD8	1,27 (0,9–1,9) ⁰	0,7 (0,5–0,9) ^{0,1}	0,2 (0,1–0,4) ^{0,1,2}	0,2 (0,1–0,3) ^{0,1,2}	1,86 (1,79–3,1)
CD20, %	15 (12–21)	17,5 (13–21)	12,5 (7–20) ⁰	12 (7–17) ⁰	21,5 (17–25,5)
IgA, г/л	0,75 (0,3–1,6)	1,36 (0,7–2,1) ^{0,1}	1,6 (1,1–2) ^{0,1}	0,4 (0,1–1) ^{0,3}	0,74 (0,7–0,79)
IgM, г/л	1,05 (0,69–1,3)	1,48 (1,03–2) ^{0,1}	1,2 (1,1–2) ⁰	1 (0,7–2)	0,79 (0,75–0,82)
IgG, г/л	11,8 (8,9–14,5) ⁰	14,9 (11,4–17,5) ⁰	13,9 (12–17) ⁰	13,1 (10,1–14,1) ⁰	9 (8,6–9,5)
ЦИК, усл. ед.	94 (90–98) ⁰	97 (95–99) ⁰	98 (95–101) ⁰	99 (97,5–102) ⁰	47,5 (43–51,5)
CD16, %	5 (3–16)	7 (3–11)	6,5 (5–10)	3,5 (2–5) ⁰	6 (5,6–6,5)
НСТ сп., усл. ед.	137 (98–241) ⁰	149 (128–213) ^{0,1}	115 (114–161) ^{0,1,2}	105 (98–134) ^{0,1,2,3}	161,5 (149–174)
К ст. НСТ	1,23 (0,9–1,5) ⁰	1,2 (1–1,4) ⁰	1,1 (1–1,3) ⁰	1 (0,9–1,3) ⁰	1,6 (1,5–1,7)
CD25, %	2,1 (1,3–2,8) ⁰	1,9 (1,6–2,8) ⁰	1,7 (1,2–2,1) ⁰	1,3 (1–1,6) ^{0,1,2}	6 (5–7)
HLA-DR, %	18,5 (15–22) ⁰	18,1 (15,1–20,5) ⁰	17,3 (10–21) ⁰	9 (7–11) ^{0,1,2,3}	9 (8–10)
CD95, %	6,5 (5–9) ⁰	8 (6,5–9,5) ^{0,1}	8,5 (7–9) ^{0,1}	10 (8–12) ^{0,1,2,3}	4 (3–5)
AnV, %	4,1 (3,8–5,9) ⁰	5,7 (5,2–7,1) ^{0,1}	6,4 (6–7) ^{0,1}	12,6 (10–14) ^{0,1,2,3}	2,4 (1,4–3,2)
AnV/Pr, %	2,1 (1,5–3,2) ⁰	3,3 (2,7–4,3) ^{0,1}	3,8 (2,8–4,9) ^{0,1}	7,7 (5–9) ^{0,1,2,3}	0,7 (0,3–1)

⁰ – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми;¹ – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 3;² – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 4А;³ – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 4Б.

ской активности нейтрофилов (НСТ сп.). В стадии 4Б выявлены дальнейшее углубление нарушений в Т-клеточном звене (снижение CD4-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, уменьшение CD4/CD8), появление признаков депрессии В-клеточного звена (снижение CD20-ЛФ), угнетения метаболизма нейтрофилов (уменьшение НСТ сп.). В стадии 4В развивался глубокий тотальный иммунодефицит за счет прогрессирования нарушений в Т-клеточном звене (снижение CD4-ЛФ), угнетения функции В-ЛФ (снижение продукции IgA) и факторов врожденного иммунитета (уменьшение НСТ сп., CD16-ЛФ).

При исследовании активационных маркеров у пациентов в субклинической стадии 3 обнаружено нарушение ранней позитивной активации ЛФ в виде снижения количества CD25-клеток. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь между содержанием CD25- и CD4-ЛФ ($r_{xy} = +0,678$; $P = 0,012$), CD25- и CD3-ЛФ ($r_{xy} = +0,711$; $P = 0,008$), CD25- и CD16-ЛФ ($r_{xy} = +0,511$; $P = 0,027$). С другой стороны, наблюдалось увеличение числа клеток, экспрессирующих маркер поздней активации (HLA-DR). Имела место отрицательная корреляционная связь между числом HLA-DR- и CD4-ЛФ ($r_{xy} = -0,598$; $P = 0,019$). При переходе в стадию вторичных заболеваний 4А и 4Б сохранялось отклонение указанных активационных маркеров по отношению к возрастной

норме. У пациентов в стадии 4В отмечалось дальнейшее уменьшение количества CD25-ЛФ, а число HLA-DR-позитивных клеток снижалось до уровня здоровых детей.

Исследование апоптоза иммунокомпетентных клеток показало, что у пациентов в субклинической стадии 3 отмечалось увеличение экспрессии CD95-рецепторов на мембране ЛФ. Содержание CD95-ЛФ имело отрицательную корреляционную связь с количеством CD4-ЛФ ($r_{xy} = -0,774$; $P = 0,009$). Обнаружено увеличение количества клеток на ранних (AnV) и поздних стадиях апоптоза (AnV/Pr). При этом выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием CD4- и AnV-ЛФ ($r_{xy} = -0,844$; $P = 0,003$), CD4- и AnV/Pr-ЛФ ($r_{xy} = -0,899$; $P = 0,002$), а также отрицательная корреляция между количеством HLA-DR- и AnV-ЛФ ($r_{xy} = -0,613$; $P = 0,014$), HLA-DR- и AnV/Pr-ЛФ ($r_{xy} = -0,511$; $P = 0,027$). Указанные сдвиги показателей, характеризующие апоптоз иммунокомпетентных клеток, прогрессировали в динамике ВИЧ-И, особенно при переходе в стадию вторичных заболеваний 4В (СПИД).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ВИЧ-И происходило последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, локализованных и генерализованных оппортунистических ин-

фекций, злокачественных опухолей. Утяжеление клинической симптоматики происходило в результате углубления нарушений в иммунной системе и, прежде всего, в его клеточном звене, о чем свидетельствовало неуклонное снижение количества основных клеток-мишеней для ВИЧ — CD4-ЛФ. Изменения иммунного статуса включали также поликлональную активацию В-ЛФ с последующим угнетением функции этих клеток, прогрессирующую депрессию факторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, CD16-ЛФ).

Одним из механизмов формирования иммунной дисфункции, как показало проведенное исследование, служило нарушение активации и апоптоз иммунокомпетентных клеток. Полученные данные свидетельствуют об активации запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток, что документировано увеличением количества AnV- и AnV/Pr-ЛФ, особенно в стадии вторичных заболеваний 4В (СПИД), причем апоптоз играл важную роль в элиминации Т-хелперов, о чем свидетельствовала отрицательная корреляционная связь между содержанием CD4- и AnV-, AnV/Pr-ЛФ.

Касаясь механизмов запуска апоптоза, следует отметить участие рецепторного механизма — системы FasR-FasL, что подтверждено повышением экспрессии CD95-рецептора на ЛФ [11]. О роли рецепторного механизма инициации апоптоза в элиминации Т-хелперов свидетельствовала отрицательная корреляционная связь между количеством CD95- и CD4-ЛФ. С другой стороны, возможна индукция митохондриального механизма апоптоза в результате нарушения рецепции ИЛ-2 как следствия снижения экспрессии CD25, что подтверждено положительной корреляционной связью между количеством CD25- и CD4-ЛФ [9].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли нарушений активации иммунокомпетентных клеток в прогрессировании иммуносупрессии. Так, значимость активационно-индуцированной гибели ЛФ путем апоптоза подтверждена отрицательной корреляционной связью между экспрессией активационного маркера HLA-DR и количеством клеток AnV-, AnV/Pr-ЛФ [9]. Кроме того, у обследованных пациентов имело место снижение экспрессии CD25 — α -цепи рецептора ИЛ-2, основным биологическим эффектом которого является пролиферация и дифференцировка CD3- и CD16-ЛФ [9]. В результате происходило углубление недостаточности клеточного звена иммунитета, что подтверждено результатами корреляционного анализа, выявившего положительную связь между содержанием CD25- и CD3-, CD16-ЛФ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременного назначения антиретро-

вирусной терапии, которая не только эффективно подавляет репликацию ВИЧ, но и способствует положительной динамике иммунного статуса, в том числе за счет уменьшения гиперактивации и апоптоза иммунокомпетентных клеток, что в конечном итоге приводит к повышению продолжительности и качества жизни больных [3, 7, 11].

Выводы

1. В динамике ВИЧ-И у детей происходит последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей, что связано с прогрессированием нарушений иммунного статуса, особенно его клеточного звена.
2. Важным иммунопатогенетическим механизмом снижения количества CD4-ЛФ у детей с ВИЧ-И является активация апоптоза с участием рецепторного (повышение CD95) и митохондриального механизмов (снижение CD25).
3. Формированию депрессии клеточного звена иммунитета способствуют гиперактивация иммунокомпетентных клеток (повышение HLA-DR) и снижение экспрессии α -цепи рецептора ИЛ-2 (CD25).
4. Полученные данные служат обоснованием своевременного назначения антиретровирусной терапии детям с ВИЧ-И, что позволит предотвратить гиперактивацию и апоптоз иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Ястребова, Е.Б. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни / Е.Б. Ястребова, Л.В. Гугова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 94.
2. Тимченко, В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангвадзе // Вопросы инфектологии. — 2013. — Т. 5, №1. — С. 63–68.
3. Леонова, О.Н. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 54–68.
4. Симбирцев, А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ / А.С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 22–35.
5. Sankari S.L. Apoptosis in immune-mediated diseases / S.L. Sankari, N.A. Babu, E. Rajesh, M. Kasthuri // J. Pharm. Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, N 1. — P. 200-202.
6. Хасанова, Г.Р. К вопросу о патогенезе ВИЧ-инфекции: роль активации иммунной системы в прогрессировании заболевания / Г.Р. Хасанова, И.Г. Мустафин, В.А. Анохин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 47–52.
7. Sinha B. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options / B. Sinha, M. Rubens // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 89-95.
8. Singh A., Vajpayee M., Ali S.A., Chauhan N.K. Cellular interplay among Th17, Th1 and Treg cells in HIV-1 subtype «C»

infection / A. Singh, M. Vajpayee, S.A. Ali, N.K. Chauhan // J. Med. Virol. — 2014. — Vol. 86, N 3. — P. 372-384.

9. Бедулаева, Л.В. Роль аутоиммунных реакций против CD4 в патогенезе СПИДа / Л.В. Бедулаева, И.В. Меньшиков, П.В. Иванов // Вестник Удмуртского университета. — 2013. — №3. — С. 64–72.

10. Сомова, Л.М. Апоптоз и инфекционные болезни / Л.М. Сомова, Н.Н. Беседнова, Н.Г. Плехова // Инфекции и иммунитет. — 2014. — № 4. — С. 303–318.

11. Mbita Z. Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) mediated apoptosis: new therapeutic targets / Z. Mbita, R. Hull, Z. Dlamini // Viruses. — 2014. — Vol. 6. — P. 3181-3227.

References

1. Yastrebova E.B. Children born with HIV: development problems and opportunities for a healthy life / E.B. Yastrebova, L.V. Gutov. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2016. — Vol. 8, N 4. — P. 94.

2. Timchenko V.N. Immunological and laboratory features of HIV infection in children of the first year of life / V.N. Timchenko, Yu.A. Arkhipova, N.D. Jangavadze. — Issues of Infectology. — 2013. — Vol. 5, N1. — P. 63-68.

3. Leonova O.N. Clinical status, immunosuppression and viral activity in patients with HIV infection. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2018. — Vol. 10, N 2. — P. 54-68.

4. Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis and prospects of immunomodulatory therapy for HIV infection. Part 1. General

questions of immunology and HIV / A.S. Simbirtsev. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2017. — Vol. 10, N 1. — P. 22-35.

5. Sankari S.L. Apoptosis in immune-mediated diseases / S.L. Sankari, N.A. Babu, E. Rajesh, M. Kasthuri // J. Pharm. Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, N 1. — P. 200-202.

6. Khasanova G.R. On the pathogenesis of HIV infection: the role of activation of the immune system in disease progression / G.R. Khasanova, I.G. Mustafin, V.A. Anokhin // Epidemiology and Infectious Diseases. — 2012. — N 3. — P. 47-52.

7. Sinha B. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options / B. Sinha, M. Rubens // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 89-95.

8. Singh A., Vajpayee M., Ali S.A., Chauhan N.K. Cellular interplay among Th17, Th1 and Treg cells in HIV-1 subtype «C» infection / A. Singh, M. Vajpayee, S.A. Ali, N.K. Chauhan // J. Med. Virol. — 2014. — Vol. 86, N 3. — P. 372-384.

9. Bedulaeva L.V. The role of autoimmune reactions against CD4 in the pathogenesis of AIDS / L.V. Bedulaeva, I.V. Menshchikov, P.V. Ivanov // Bulletin of Udmurt University. — 2013. — N 3. — P. 64-72.

10. Somova L.M. Apoptosis and infectious diseases / L.M. Somova, N.N. Besednova, N.G. Plekhova // Infections and Immunity. — 2014. — N 4. — P. 303-318.

11. Mbita Z. Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) mediated apoptosis: new therapeutic targets / Z. Mbita, R. Hull, Z. Dlamini // Viruses. — 2014. — Vol. 6. — P. 3181-3227.

Авторский коллектив:

Денисенко Валентин Борисович — доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(863)232-73-58; e-mail: dvalentinb@gmail.com

Симованьян Эмма Мкртичевна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: emmasim@yandex.ru

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН У ПОДРОСТКОВ

М.П. Костинов^{1,2}, Е.В. Пруцкова³, А.П. Черданцев³, Г.Р. Фейсханова⁴, А.М. Костинов⁵, А.Е. Власенко⁶, В.Б. Полищук¹

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

⁴Ульяновское гвардейское суворовское военное училище, Ульяновск, Россия

⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁶Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

Safety of pertussis vaccines for adolescents

M.P. Kostinov^{1,2}, E.V. Prutskova³, A.P. Cherdantsev³, G.R. Feiskhanova⁴, A.M. Kostinov⁵, A.E. Vlasenko⁶, V.B. Polishchuk¹

¹Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

²The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

³Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

⁴Ulyanovsk Guards Suvorov Military School, Ulyanovsk, Russia

⁵Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Russia

⁶Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение безопасности применения ацеллюлярных коклюшных вакцин у подростков.

Материалы и методы. Проведен анализ клинической переносимости ревакцинации против коклюша (бесклеточный компонент), дифтерии и столбняка у 107 детей в возрасте 13,5–14 лет. 1 группу составили дети, ревакцинированные препаратом АбКДС-ИПВ (Тетраксим), 2 группу – привитые препаратом АДС-М и 3 группу – дети, получившие вакцину АбКДС-М (Агасель).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости местных реакций между группой, получившей АбКДС-М, и двумя другими (АбКДС-ИПВ и АДС-М) ($p=0,001$ и $p=0,04$ соответственно). Анализ структуры местных реакций выявил различие показателей только по частоте возникновения гиперемии на месте инъекции, которая более часто отмечалась в группах детей, привитых АбКДС-ИПВ (29,4 %) и АДС-М (14,7 %), тогда как у пациентов, ревакцинированных АбКДС-М, регистрировалась только в 5,9 % ($\chi^2=6,8$ $p=0,03$). Системные реакции встречались с одинаковой частотой во всех исследуемых группах и не требовали медикаментозной коррекции, так же, как и местные реакции. Таким образом, ревакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка подростков с использованием препарата АбКДС-М, содержащего бесклеточный коклюшный компонент, не вызывает повышения частоты системных реакций, а количество местных реакций достоверно ниже по сравнению с их

Abstract

Aim: to investigate the safety of acellular pertussis vaccines for adolescents.

Materials and methods. The clinical tolerability of revaccination against pertussis (cell-free component), diphtheria and tetanus was analyzed in 107 children aged 13,5–14 years. Group 1 consisted of children revaccinated with DTaP-IPV combined vaccine (Tetrixim), group 2 – vaccinated with Td and group 3 – children who received Tdap vaccine (Adacel).

Results. Statistically significant differences in the frequency of local reactions between the group that received Tdap and the other two (DTaP-IPV and Td) were detected ($p=0,001$ and $p=0,04$, respectively). Analysis of the structure of local reactions revealed a difference only in the occurrence of the hyperemia at the site of injection, with the most frequent registration in the groups of children vaccinated with DTaP-IPV (29,4 %) and Td (14,7 %), whereas in patients vaccinated with Tdap – only in 5,9 % ($\chi^2=6,8$ $p=0,03$). Systemic reactions occurred with the same frequency in all studied groups and did not require medical correction, as well as local reactions. Thus, revaccination against pertussis, diphtheria and tetanus of adolescents using Tdap, containing the acellular pertussis component, does not exceed the frequency of systemic reactions and the number of local reactions is significantly lower in comparison with the vaccine with a reduced content of diphtheria and tetanus toxoids (Td) that is used in practice for a long time.

встречаемостью при применении давно используемой на практике вакцины с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного анатоксинов АДС-М.

Ключевые слова: бесклеточная коклюшная вакцина, дифтерийный, столбнячный анатоксин, подростки, безопасность, местные и системные реакции.

Введение

Коклюш — острая антропонозная бактериальная инфекция, которая охватывает все слои населения. Особенно тяжело коклюш протекает у детей раннего возраста, что обусловлено частыми осложнениями, такими как приступы апноэ, пневмония и бронхопневмония, ателектазы, судороги, энцефалопатия; нередко и летальные исходы. Основными причинами инфицирования младенцев *Bordetella pertussis* являются отсутствие у новорожденных трансплацентарных материнских антител, которые обеспечивают их защиту, а также несвоевременное начало и завершение первичного курса вакцинации против коклюша. Источниками распространения *B. pertussis* могут быть как дети, так и взрослые. В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации не предусматривает проведение ревакцинаций против коклюша у детей школьного возраста и старше, что могло бы решить вопрос об увеличении продолжительности защитного иммунитета. По данным ВОЗ, ревакцинации против дифтерии (вакциной со сниженным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточный компонент) проводятся в 45 странах мира, включая США, Канаду, Бразилию и большинство экономически развитых стран Европы. Препятствием к внедрению в НКПП РФ ревакцинации против коклюша в более старшем возрасте является отсутствие отечественного препарата, который мог бы полностью обеспечить потребность в качественной и дешевой вакцине.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения против коклюша должны быть ревакцинированы все дети до 7 лет, а также необходимо внедрение возрастных ревакцинаций подросткам и взрослым [1]. В Российской Федерации для вакцинации и ревакцинации против коклюша детей и взрослых зарегистрированы несколько вакцин, содержащих в своем составе бесклеточный (ацеллюлярный) коклюшный компонент. В последние годы для вакцинации детей первого года жизни в рамках НКПП широко применяется 5-компонентная вакцина, содержащая ацеллюлярный коклюшный компонент, дифтерийный, столбнячный анатоксины, инактивированный полиомиелитный компонент и вакцину против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b [2]. Данная вакцина характеризу-

Key words: acellular pertussis vaccine, diphtheria, tetanus toxoid, adolescents, safety, local and systemic reactions.

ется хорошим профилем безопасности по сравнению с комбинированными вакцинами, имеющими в своем составе цельноклеточный коклюшный компонент, ее иммуногенность и эпидемиологическая эффективность доказана многолетними исследованиями (более 20 лет) [3, 4]. В ближайшие годы ожидается расширение применения комбинированных вакцин в рамках НКПП для вакцинации и ревакцинации детей первых лет жизни. В перспективе рассматривается внедрение ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6–7, а затем 14 лет. Вакцинные препараты для использования среди указанных когорт детей и взрослых в РФ индивидуально успешно применяются с момента их регистрации, однако сообщения по их переносимости единичные [5, 6].

Цель исследования — установить структуру и частоту встречаемости поствакцинальных реакций и их клинические особенности у детей 13–14 лет, ревакцинированных против коклюша, дифтерии и столбняка, в зависимости от применяемых вакцин.

Материалы и методы

В РФ вакцинацию против коклюшной инфекции проводят в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» [7]. Для иммунизации используются вакцины, зарегистрированные в РФ [8]. В официальных документах нет указаний, как и какими вакцинами осуществлять вакцинацию против коклюша, если прививки не были сделаны своевременно. По рекомендации ВОЗ для ревакцинации против коклюша в возрасте 6 лет и старше (вторая и последующие ревакцинации) могут применяться только бесклеточные коклюшные вакцины [7]. На территории РФ зарегистрированы комбинированные коклюшные вакцины: АКДС (коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная вакцина, содержащая цельноклеточный коклюшный компонент) — применяется у детей до 3 лет 11 мес. 29 дней; комбинированные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент, — Инфанрикс-Гекса (АбКДС-ИПВ-ВГВ-ХИБ) — применяется до 36 мес.; Инфанрикс (АбКДС), Тетраксим (АбКДС-ИПВ) и Пентаксим (АбКДС-ИПВ-ХИБ), которые

не имеют в инструкциях ограничения возраста применения, тем не менее, у детей старше 6 лет и взрослых рутинно не используются, так как содержание дифтерийного и столбнячного анатоксина в этих препаратах выше, чем во взрослых формах вакцин. На сегодняшний день в РФ зарегистрирована вакцина Адасель (АбКДС-М) для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка лицам в возрасте от 4 до 64 лет [9]. Вакцина может применяться в сроки Национального календаря профилактических прививок: детям в возрасте 6–7, 14 лет и взрослым с 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации.

Характеристики вакцин

АДС-М (анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий, АО «НПО Микроген», Россия) содержит 5 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного анатоксина, 5 единиц связывания столбнячного анатоксина, мертиолят не более 60 мкг, алюминия гидроксид не более 0,55 мг.

Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (АбКДС-М), Санофи Пастер Лимитед, Канада) содержит дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 Lf (более 2 МЕ), столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 Lf (более 20 МЕ), коклюшный анатоксин, адсорбированный — 2,5 мкг, филаментозный гемагглютинин, адсорбированный — 5 мкг, агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные — 5 мкг, пертактин, адсорбированный — 3 мкг. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат (в пересчете на алюминий) — 1,5 мг (0,33 мг), 2-феноксиэтанол — 0,6% общего объема (3,33 мг).

Тетраксим (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, (АбКДС-ИПВ), Санофи Пастер С.А., Франция) содержит: анатоксин дифтерийный ≥ 30 МЕ, анатоксин столбнячный ≥ 40 МЕ, анатоксин коклюшный 25 мкг, филаментозный гемагглютинин 25 мкг, вирус полиомиелита типа 1 инактивированный 40 единиц (ед) D антигена, вирус полиомиелита типа 2 инактивированный 8 ед. D антигена, вирус полиомиелита типа 3 инактивированный 32 ед. D антигена. Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид 0,3 мг, среда Хенкса 199 0,05 мл, формальдегид 12,5 мкг, 2-феноксиэтанол — 2,5 мкл.

Пациенты

Дети в возрасте 13,5–14 лет, не имеющие отклонений в состоянии здоровья. В соответствии с НКПП они подлежали по возрасту третьей ревакцинации (R3) против дифтерии, столбняка и полиомиелита [7]. После получения письменного информированного согласия у родителей подростки были вакцинированы амбулаторно в условиях прививочного кабинета, без назначения каких-либо лекарственных препаратов. Наблюдение в течение 45 минут осуществлялось по месту проведения вакцинации, а затем оценивали течение поствакцинального периода и регистрировали местные и общие вакцинальные реакции в первые 3 дня после вакцинации и наличие любых жалоб или заболеваний в течение 30 дней. Под местными реакциями, в соответствии с методическими рекомендациями 2019 г. по мониторингу и расследованию побочных проявлений после иммунизации, понимали отек (уплотнение), гиперемию и болезненность в месте введения вакцины, под общими — повышение температуры и умеренно выраженные симптомы интоксикации. Вакцинные препараты, в соответствии с инструкцией, вводили внутримышечно в верхнюю треть плеча.

Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от получаемого иммунобиологического препарата. Группа 1 (n=51) — ревакцинированы АбКДС-ИПВ; группа 2 (n=34) — АДС-М; группа 3 (n=22) — АбКДС-М.

Статистика

Для сравнения распространенности показателя в независимых группах применялся точный критерий Пуассона. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты выполнены в пакете PAST (v.3.19) и свободной программной среде вычислений R (v.3.6.0) пакет «Epitools» (v. 0.5-10) [10-12].

Результаты и обсуждение

Наблюдение за детьми в поствакцинальном периоде выявило достоверно меньшую частоту случаев местных реакций на 1000 доз вакцины у привитых АбКДС-М по сравнению с получавшими АбКДС-ИПВ и АДС-М (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Типы реакций		Вакцины			Сравнение ¹
		АбКДС-ИПВ (N = 51)	АДС-М (N = 34)	АбКДС-М (N = 22)	
Местные	Абс.	33	14	2	$p^{1-2}=0,15$ $p^{1-3}=0,001$ $p^{2-3}=0,04$
	На 1000 ²	647 [445 – 909]	412 [225 – 691]	91 [11 – 328]	
Системные (общие)	Абс.	6	4	7	$p^{1-2}=0,98$ $p^{1-3}=0,98$ $p^{2-3}=0,24$
	На 1000	118 [43 – 256]	118 [32 – 301]	318 [128 – 656]	
	Всего	39	18	9	
	Абс.	765	530	409	$p^{1-2}=0,40$ $p^{1-3}=0,24$ $p^{2-3}=0,54$
	На 1000	[544 – 1045]	[314 – 837]	[187 – 777]	

¹ — применялся точный критерий Пуассона (Exact Poisson Method) с поправкой Холма — Бонферрони [10];

² — в соответствии с рекомендациями ВОЗ распространенность представлена в пересчете на 1000 доз с представлением 95% доверительного интервала — 95% [CI], рассчитанного методом Пуассона [11 – 12];

p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} — статистическая значимость различий распространенности поствакцинальных реакций между группами привитых препаратами АбКДС-ИПВ и АДС-М, АбКДС-ИПВ и АбКДС-М, АДС-М и АбКДС-М соответственно.

Анализ частоты различных проявлений местных реакций (гиперемия, уплотнение, боль) выявил, что все три симптома чаще встречались у привитых АбКДС-ИПВ, достоверно чаще для симптома «гиперемия» (табл. 2, рис.). В целом, гиперемия диаметром 1,5–2 см сохранялась у привитых не более 2–3 суток, тогда как уплотнение могло пальпироваться в течение 3–4 дней. Уплотнения мягких тканей не превышали 1–1,5 см в диаметре. Болевые ощущения на месте инъекции отмечались

в течение 1–2 дней. Медикаментозная коррекция не потребовалась ни одному из пациентов.

Изучение общих реакций у привитых выявило тенденцию к большей частоте температурных реакций в 2,2–7,5 раз у привитых АбКДС-М, однако различия были статистически не достоверны. По тяжести и длительности сохранения симптомов различий выявлено не было (табл. 3). В основном температурные реакции возникали в первые сутки, сохранялись 1–2 дня и не превышали 38°C.

Таблица 2

Частота встречаемости отдельных местных нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Местные реакции		Вакцины			Сравнение ¹	
		АбКДС-ИПВ (N = 51)	АДС-М (N = 34)	АбКДС-М (N = 22)	Омнибусный тест	Тест остатков Хабермана
Гиперемия	Абс.	15	5	1	$\chi^2=6,8$ $p=0,03$	$p^1=0,03$, $p^2=0,38$, $p^3=0,05$
	%	29,4%	14,7%	5,9%		
	На 1000	294,1	147,1	45,5		
Уплотнение	Абс.	10	5	0	$\chi^2=4,0$ $p=0,09$	—
	%	19,6%	14,7%	0%		
	На 1000	196,1	147,1	0		
Боль в месте инъекции	Абс.	8	4	1	$\chi^2=1,8$ $p=0,41$	—
	%	15,7%	11,7%	5,9%		
	На 1000	156,9	117,9	45,5		

¹ — применялся критерий Хи-Квадрат, в качестве апостериорных тестов применялся тест остатков Хабермана;

p^1 , p^2 , p^3 — статистическая значимость отклонений доли вакцинированных с указанной реакцией в группе привитых препаратами АбКДС-ИПВ, АДС-М и АбКДС-М соответственно от общего показателя по всем группам.

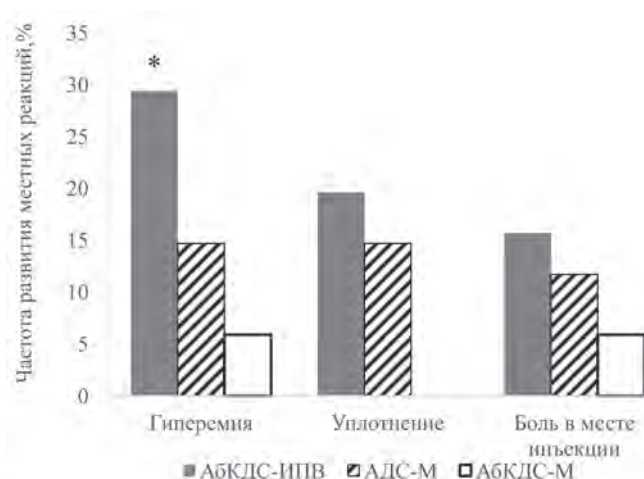


Рис. Частота встречаемости отдельных местных нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка; * — статистически значимые различия по сравнению с вакциной АКДС-М на уровне $p \leq 0,05$

У некоторых детей они сопровождались дискомфортом, повышенной утомляемостью, головной болью. Обращает на себя внимание развитие фарингита у одного мальчика, что связано с присоединением респираторной инфекции в поствакцинальном периоде.

Таким образом, при ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка с использованием препарата АКДС-М, содержащего бесклеточный коклюшный компонент, не отмечается достоверного повышения частоты системных реакций, а количество местных реакций меньше, по сравнению с АДС-М анатоксином, применяемым рутинно. Учитывая эпидемиологические преимущества вакцины, содержащей коклюшный компо-

нент, и сравнимый профиль безопасности, данный препарат может быть рекомендован для массового использования при возрастных ревакцинациях в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Несмотря на наличие давно и широко применяемых на практике ацеллюлярных коклюшных вакцин со значительным сокращением антигенов (до 2–5 против более 3000, содержащихся в цельноклеточной вакцине), вопрос оценки их безопасности при применении у подростков и взрослых остается в поле зрения. При этом вопросам безопасности вакцин, содержащих коклюшный компонент, уделяется больше внимания, чем иммуногенности препаратов, как среди медицинского сообщества, так и среди населения. Актуальность возрастных ревакцинаций против коклюша широко обсуждается в мире и уже осуществляется в ряде стран. В РФ зарегистрирована вакцина для профилактики коклюша у детей старше 4 лет, подростков и взрослых, для которой существует эпидемиологически обоснованная необходимость внедрения, поэтому оценка ее безопасности в сравнении с традиционными препаратами важна как аргумент в пользу широкого применения. Безопасность вакцины оценивается в доклинических и клинических исследованиях, однако постлицензионный мониторинг является обязательным во всем мире. При изучении переносимости вакцин, содержащих гидроокись или фосфат алюминия, особое внимание уделяется развитию местных реакций, так как известно, что вероятность развития местных реакций обусловлена не только количеством антигенов в одной прививочной дозе, но и содержанием адъюванта. Это подтверждается нашими наблюдениями — частота местных реакций оказалась меньше у препарата с невысоким содержанием адъюванта

Таблица 3

Частота встречаемости отдельных системных (общих) нежелательных реакций после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Системные (общие) реакции		АКДС-ИПВ (N = 51)	АДС-М (N = 34)	АКДС-М (N = 22)	Омнибусный тест
Температура	Абс.	5	1	4	$\chi^2 = 3,7$ $p = 0,16$
	%	9,8%	2,9%	22,7%	
	На 1000	98,04	29,4	181,8	
Повышенная утомляемость	Абс.	0	1	1	$\chi^2 = 2,0$ $p = 0,36$
	%	0%	2,9%	5,9%	
	На 1000	—	29,4	45,5	
Головная боль	Абс.	1	1	2	$\chi^2 = 2,3$ $p = 0,32$
	%	1,7%	2,9%	11,8%	
	На 1000	19,61	29,4	90,9	
Фарингит	Абс.	0	1	0	$\chi^2 = 2,2$ $p = 0,34$
	%	0%	2,9%	0%	

и сниженной антигенной нагрузкой. Следует также принимать во внимание, что на частоту и интенсивность развития поствакцинальных реакций могут влиять кратность введения препарата и наличие аллергически измененной реактивности у привитого [13–21].

Системные реакции, которые возможны после введения коклюшных вакцин, по клинической переносимости и степени тяжести течения не сопоставимы с местными, поскольку способны вызывать значительные изменения в функции различных органов и систем. В проведенном исследовании частота системных реакций у детей, ревакцинированных разными препаратами, не различалась достоверно и не превышала таковую, описанную в сравнительных исследованиях других авторов [22–28]. Системные реакции характеризовались слабой и средней степенью выраженности — ни у одного привитого температура не превышала 38,0°C, а сопровождающие ее симптомы (утомляемость, головные боли) не потребовали медикаментозного вмешательства. Все наблюдаемые поствакцинальные реакции были кратковременными, соответствовали по частоте описанным в инструкциях к использованным вакцинальным препаратам. Все это позволило сделать вывод о сопоставимой переносимости зарегистрированной вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка с применяемым рутинно АДС-М анатоксином и рекомендовать ее к широкому применению при возрастных ревакцинациях.

Заключение

Ревакцинация детей 13,5–14 лет с использованием ацеллюлярной коклюшной вакцины, комбинированной с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений, а частота местных реакций у привитых АбКДС-М препаратом достоверно ниже, чем при АбКДС-ИПВ ($p < 0,001$) и АДС-М ($p < 0,04$). Это подтверждает возможность безопасного применения данной вакцины для возрастных ревакцинаций при реализации НКПП и региональных программ, что позволит добиться социального и экономического эффекта, особенно с учетом эпидемиологической ситуации по коклюшу в РФ в настоящий момент.

Литература

1. Вакцины против коклюша: позиция ВОЗ, август 2015 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2015. — № 35. — С. 433–460. URL: <http://www.who.int/wer>
2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7833e232-c37d-4555-b528-6f9c0df41396&t=
3. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / под ред. М.П. Костинова. - М.: Медицина для всех, 1997. — 110 с.
4. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / под ред. М.П. Костинова, В.Ф. Лаврова. — 2-е изд., доп. — М.: МДВ, 2010. — 192 с.
5. Костинов, М.П. Сравнительный анализ клинической безопасности вакцин, содержащих цельноклеточные и ацеллюлярные коклюшные компоненты / М.П. Костинов, Н.П. Андреева, А.П. Черданцев // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 92–97. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12011.
6. 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. — Т. 7, № 2. — С. 71–77. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12008.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 19 февраля 2019 г.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>.
8. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.1998 N 157-ФЗ. <http://docs.cntd.ru/document/901717430>.
9. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44a26ad8-14fb-4e47-b616-b1cc08458929&t=
10. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques, and applications. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996. 352 p. ISBN: 0-8493-9444-9.
11. Kenneth J. Rothman Epidemiology: An Introduction. Published by Oxford University Press, 2002. 240 p. ISBN: 0-10-513554-7.
12. World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. 111 p. ISBN: 978 92 4 150776 9.
13. Костинов, М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / М.П. Костинов ; НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. М., 1993. - 47 с.
14. Петина, О.А. Оценка безопасности вакцинации детей комбинированными препаратами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину / О.А. Петина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2015. - № 3. - С. 44–49. eLIBRARY ID: 23876253.
15. Эпидемиологические аспекты коклюша в Российской Федерации. Особенности вакцинопрофилактики в современных условиях : пособие для врачей / В.К. Таточенко [и др.]. — М.: 2005. — 38 с. eLIBRARY ID: 24241287.
16. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья : практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — 1-е изд. — М.: Медицина для всех, 1996. - 78 с.
17. Вакцины и вакцинация : национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 640 с.
18. Костинов, М.П. Вакцинация против дифтерии и столбняка у детей с аллергическими заболеваниями и нарушенным графиком введения АКДС-препарата / М.П. Костинов [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 1991. — № 2. — С. 68–71. eLIBRARY ID: 23669236.
19. Костинов, М.П. Гуморальный иммунитет в процессе вакцинации против дифтерии и столбняка детей с аллергическими заболеваниями / М.П. Костинов [и др.] // Иммунология. — 1991. — № 5. — С. 56–59. eLIBRARY ID: 23669289.
20. Костинов, М.П. Иммунизация АКДС-М и АДС-М препаратами детей с сочетанной аллергологической и не-

врологической патологии / М.П. Костинов [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 1994. - № 4. — С. 72—76. eLIBRARY ID: 23669434.

21. Костинов, М.П. АКДС-М вакцинация детей с аллергически измененной реактивностью / М.П. Костинов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1995. - № 1. — С. 44—49. eLIBRARY ID: 23669509.

22. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 656 с.

23. Тарасова, А.А. Вакцинопрофилактика : учебно-методическое пособие / А.А. Тарасова [и др.]. - Н. Новгород : «Издательский салон» И.П. Гладкова, 2016. - 103 с.

24. Костинов, А.М. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста / А.М. Костинов, М.П. Костинов // Инфекция и иммунитет. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 284—294. URL: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-251-262>.

25. Boyce TG, Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(7): 1196—1197. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu591>.

26. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, Murray DL, Orenstein WA, Rathore M., Sawyer M., Schutze GE, Willoughby RE, Zaoutis TE. Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2014. *Pediatrics.* 2014; 133(2):357—363. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3630>.

27. Edwards KM, Decker MD Pertussis vaccines. *Vaccines*, 6th ed. Ed. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. Elsevier Saunders. 2013: 447—492. ISBN: 97814557000905.

28. Recommended immunisations for pertussis in EU countries. Vaccine Schedule. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (01.07.2017).

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper. The Weekly Epidemiological Record. 2015; 35: 433-460. URL: <http://www.who.int/wer>.

2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7833e232-c37d-4555-b528-6f9c0df41396&t=

3. New in Clinics, Diagnostics and Vaccine Prevention of Controlled Infections. Ed. M.P. Kostiнов. Moscow, Medicine for everybody, 1997. 110 p. (in Russian).

4. Kostiнов M.P., Lavrov V.F. New Age Vaccines for Prevention of Infectious Diseases. 2nd ed. Moscow, MDV, 2010. 192 p. (in Russian).

5. Kostiнов M.P., Andreeva N.P., Cherdantsev A.P. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7 (2): 92-7. (in Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12011.

6. Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Andreeva N.P. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7(2): 71-7. (in Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12008.

7. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 21 marta 2014 g. N 125n "Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam" (s izmeneniyami i dopolnениyami 16 iyunya 2016 g., 13 aprelya 2017 g., 19 fevralya 2019 g.). (in Russian). URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>.

8. Federal'nyj zakon "Ob immunoprofilaktike infekcionnyh boleznej" ot 17.09.1998 N 157-FZ. (in Russian). URL: <http://docs.cntd.ru/document/901717430>.

9. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44a26ad8-14fb-4e47-b616-b1cc08458929&t=

10. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques, and applications. Boca Raton, FL: CRC Press, c 1996. 352 p. ISBN: 0-8493-9444-9.

11. Kenneth J. Rothman. Epidemiology: An Introduction. Oxford University Press, 2002. 240 p. ISBN: 0-10-513554-7.

12. World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. 111 p. ISBN: 978 92 4 150776 9

13. Kostiнов M.P. Kliniko-immunologicheskie osobennosti vaktsinatsii AKDS-M i ADS-M preparatami detey s allergicheskimi zabolevaniyami [Clinical and immunological features of DTP-M and DT-M vaccination for children with allergy][abstract of dissertation]. Moscow (Russia): I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 1993. 47 p. (in Russian).

14. Petina O.A., Bolshakova L.N., Leshkevich I.A., Kostiнов M.P. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2015; 3, 44-9. (in Russian). eLIBRARY ID: 23876253.

15. Tatochenko V.K., Kostiнов M.P., Namazova L.S., Fedorov A.M. Epidemiological aspects of whooping cough in the Russian Federation. Features of vaccine prophylaxis in modern conditions: Practical manual for physicians. Moscow, 2005. 38 p. (in Russian). eLIBRARY ID: 24241287

16. Vaccination of children with impaired health. 1st ed. Ed. M.P. Kostiнов. Moscow, Medicine for everybody, 1996. 78p. (in Russian).

17. Vaccines and vaccination: national guide. Eds. V.V. Zverev, R.M. Khaitov. Moscow, GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (in Russian).

18. Kostiнов M.P., Balabolkin I.I., Maksimova N.M., Egor'kov N.A., Gervazieva V.B. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. 1991; 2: 68—71. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669236

19. Kostiнов M.P., Gervazieva V.B., Balabolkin I.I., Botvinyeva V.V., Ovsyannikova I.G., Fedorova O.E. Immunologiya. 1991; 5: 56—9. (in Russian).

20. Kostiнов M.P., Avanesova E.G., Balabolkin I.I., Maksimova N.M., Sigaeva L.A., Konovalova E.A. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. 1994; 4: 72—6. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669434

21. Kostiнов M.P., Balabolkin I.I., Sigaeva L.A., Reutova V.S., Bogatyreva E.Ya. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 1995; 1: 44—9. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669509

22. Allergology and Immunology: national guide. Eds. R.M. Haitov, N.I. Ilyina. M.: GEOTAR-Media, 2014. 656 p. (in Russian).

23. Tarasova A.A., Lukushkina E.F., Kostiнов M.P., Afraymovich M.G., Baskakova E.Yu., Kvasova M.A., Akimova V.P. Vaccine prevention. Nizhniy Novgorod. 2016. 103p. (in Russian).

24. Kostiнов A.M., Kostiнов M.P. Infekciya i иммунитет, 2018; 8(3): 284—94. (in Russian). URL: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-251-262>.

25. Boyce TG, Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(7): 1196—7. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu591>.

26. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, Murray DL, Orenstein WA, Rathore M., Sawyer M., Schutze GE, Willoughby RE, Zaoutis TE. Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2014. *Pediatrics.* 2014; 133(2):357—363. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3630>.

27. Edwards KM, Decker MD Pertussis vaccines. *Vaccines*, 6th ed. Ed. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. Elsevier Saunders. 2013: 447—492. ISBN: 97814557000905.

28. Recommended immunisations for pertussis in EU countries. Vaccine Schedule. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (01.07.2017)

Авторский коллектив:

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

Пруцкова Екатерина Владимировна — аспирант кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета; тел.: 8(8422) 44-09-34, e-mail: katerina_44@list.ru

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

Фейсханова Гельсия Раисовна — начальник медицинского пункта Ульяновского гвардейского суворовского военного училища; тел.: 8(8422) 43-43-71, e-mail: vip.gelsirya@mail.ru

Костинов Антон Михайлович — студент магистратуры Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; тел.: +7-916-618-81-05, e-mail: mono469@gmail.com

Власенко Анна Егоровна — преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.техн.н.; тел.: 8(3843)45-48-73, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru

Полищук Валентина Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: polischook@mail.ru

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВЕНТРИКУЛИТОВ У ДЕТЕЙ

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

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

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

Pathogenetic variants of ventriculitis in children

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

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

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

Резюме

Цель: проанализировать патогенетическую структуру венитрикулитов, их связь с возрастом пациентов, факторами риска, изучить этиологическую характеристику, особенности клинической картины, диагностические, оценить исходы венитрикулитов и особенности случаев летального исхода.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 72 детей с венитрикулитами, лечившихся с января 2008 г. по декабрь 2017 г. в отделении нейрохирургии Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова Санкт-Петербурга.

Результаты: наибольшее число случаев венитрикулита пришлось на возраст до 1 года и ранний детский возрастной период (1–3 года). Самую многочисленную группу патогенетических вариантов венитрикулита составили шунт-инфекции – 50 (69,44 %) случаев. Среди других вариантов были: дренаж-ассоциированные венитрикулиты – 12 (16,67 %) случаев; венитрикулиты после перенесенных нейрохирургических вмешательств без наружного вентрикулярного дренирования – 6 (8,33 %) случаев; венитрикулит, осложнивший течение менингита у больных без предшествующего нейрохирургического вмешательства, – 4 (5,56 %) случая. Было отмечено присутствие таких факторов риска развития венитрикулитов, как ликворея (18,06 %), наличие крови в желудочках и субарахноидальных пространствах до развития венитрикулита (22,22 %), а также наличие других системных инфекций (59,72 %). Определяющее значение в диагностике венитрикулита имели воспалительные изменения в вентрикулярном ликворе на фоне соответствующей клинической картины и характерного анамнеза. Наиболее частым возбудителем венитрикулита в проведенном исследовании был *Staphylococcus epidermidis*, выявленный у 24 (33,33 %) пациентов. Летальность при венитрикулитах составила 6 (8,33 %) случаев. При анализе неблагоприятных исходов выявлено, что наибольшую опасность для жизни представляет агрессивная внутрибольничная микрофлора с множественной лекарственной устойчивостью, особенно у больных с тяжелой патологией центральной нервной системы, на фоне которой развивается данное осложнение.

Ключевые слова: венитрикулит, шунт-инфекция, дренаж-ассоциированный венитрикулит.

Abstract

The aim of the study: to analyze the pathogenetic structure of ventriculitis, their relationship with age, risk factors, study the etiological characteristics, clinical and diagnostic features, evaluate outcomes of ventriculitis and features of mortality.

Materials and methods: a retrospective analysis of inpatient medical charts of 72 children with ventriculitis received treatment in the neurosurgery department of Filatov Children hospital №5, St-Petersburg, from January 2008 to December 2017 was carried out.

Results: Most cases of ventriculitis occurred in infants (up to 1 year) and young children (1-3 years old). The largest group among pathogenetic variants of ventriculitis was shunt infection – 50 (69.44 %) cases. Other groups were: ventriculostomy-associated ventriculitis – 12 (16.67 %) cases; ventriculitis following a neurosurgical procedure without external ventricular drainage – 6 (8.33 %) cases; ventriculitis complicated meningitis in patients without prior neurosurgery – 4 (5.56 %) cases. The presence of such risk factors for ventriculitis as cerebrospinal fluid leakage (18.06 %), intraventricular blood prior to the development of ventriculitis (22.22 %), and other systemic infections (59.72 %) were noted. The crucial role in the diagnosis of ventriculitis is played by the inflammatory changes in the ventricular cerebrospinal fluid on the background of specific clinical findings and indicative anamnesis. The commonest organism causing ventriculitis in the study was *Staphylococcus epidermidis* – 24 (33.33 %) patients. Ventriculitis mortality rate was 8.33 % (6 cases). Analysis of adverse outcomes revealed that aggressive health-care-associated multidrug resistant organisms are more dangerous for life, especially in patients with severe central nervous system pathology prior to ventriculitis.

Key words: ventriculitis, shunt-infection, ventriculostomy-associated ventriculitis, health-care-associated ventriculitis.

Введение

Распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) в Российской Федерации в 2017 г. составила 19,7 на 100 тыс. населения или 28 879 случаев [1]. В их числе остается неизвестной доля венитрикулитов — одного из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений с высокой частотой неблагоприятных исходов. Это связано с тем, что в научных публикациях, как правило, приводятся данные только для части венитрикулитов, обусловленных отдельными причинами, либо для инфекционно-воспалительных осложнений ЦНС в целом, без оценки в отдельности частоты развития венитрикулита [2, 3]. Много публикаций посвящено шунт-инфекциям [4–6]. Отдельно изучены венитрикулиты, ассоциированные с наружным венитрикулярным дренированием (НВД-ассоциированные венитрикулиты) [7, 8]. В некоторых работах понятие «Венитрикулит» полностью подменено термином «Менингит», в то время как речь очевидно ведется о венитрикулитах [9, 10]. Несмотря на схожесть критериев диагностики с менингитом [11], венитрикулит является особым патологическим процессом, затрагивающим эпендиму желудочков мозга и сосудистые сплетения, что накладывает отпечаток на характер течения данного инфекционно-воспалительного осложнения и тактику лечения. В то же время венитрикулит нередко может сочетаться с менингитом и осложнять его течение. Зачастую в публикациях приводится описание совокупности этих двух осложнений [12, 13, 14]. В современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) место венитрикулита определено в рубрике G04 «Энцефалит, миелит и энцефаломиелит» под кодовым номером G04.9 — «Венитрикулит (церебральный) БДУ».

Цель исследования — проанализировать патогенетическую структуру венитрикулитов, их связь с возрастом пациентов, факторами риска, изучить этиологическую характеристику, особенности клинической картины, диагностики, оценить ис-

ходы венитрикулитов и особенности случаев летального исхода.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 72 детей с венитрикулитами, лечившихся с января 2008 г. по декабрь 2017 г. в отделении нейрохирургии Детской городской клинической больницы (ДГКБ) № 5 имени Н.Ф. Филатова Санкт-Петербурга. Мощность данного стационара составляет 500 коек. Ежегодно за медицинской помощью обращается более 60 000 пациентов. В стационаре развернуты отделения как инфекционного, так и хирургического профиля, в том числе нейрохирургическое, два оториноларингологических, травматолого-ортопедическое и два хирургических отделения, а также отделение анестезиологии и реанимации. Из 72 изученных случаев венитрикулита у 37 (51,39%) детей диагноз поставлен при поступлении, 14 пациентов с венитрикулитом поступили из других стационаров Санкт-Петербурга, 7 — из других регионов Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Наибольшее число случаев венитрикулита пришлось на возраст до 1 года и ранний детский возрастной период. При анализе патогенетических причин развития венитрикулитов было выявлено, что самую многочисленную группу составили шунт-инфекции — 50 (69,44%) случаев. Вторую по численности группу составили НВД-ассоциированные венитрикулиты — 12 (16,67%) случаев. Из них у 8 (11,11%) человек развилась инфекция вследствие наружного венитрикулярного дренирования (НВД) при внутрижелудочковом кровоизлиянии (ВЖК), в 3 (4,17%) наблюдениях венитрикулит диагностирован у детей с опухолями, распространяющимися в желудочки мозга, при НВД, у 1 (1,39%) пациента — вследствие НВД при открытой проникающей черепно-мозговой травме (ЧМТ). У 6 (8,33%) больных венитрикулит развился после перенесенных нейрохирургических вмешательств без НВД; по поводу

Таблица 1

Распределение больных с венитрикулитами по возрасту и полу

Возрастная группа	Девочки, абс. число	Мальчики, абс. число	Всего детей, абс. число	Всего детей, %
До 1 года	14	20	34	47,22
1–3 года	6	13	19	26,39
4–6 лет	1	4	5	6,94
7–11 лет	2	3	5	6,94
12–17 лет	2	7	9	12,51
Всего	25 (34,72%)	47 (65,28%)	72	100,00

опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), тяжелой открытой ЧМТ, спинномозговой грыжи. В 4 (5,56%) случаях венитрикулит осложнил течение менингита у больных без предшествующего нейрохирургического вмешательства.

При сопоставлении возрастных и патогенетических характеристик выборки (табл. 2) становится очевидным, что для венитрикулитов у детей характерно преобладание возрастных групп до 1 года и 1–3 лет, что может быть связано с числом выполняемых в этот период ликворошунтирующих операций.

Было отмечено присутствие таких факторов риска развития венитрикулитов, как ликворея (13 чел. — 18,06%), наличие крови в желудочках и субарахноидальном пространстве до развития венитрикулита (16 чел. — 22,22%), а также наличие инфекционных процессов других локализаций (43 чел. — 59,72%). Зачастую у одного больного сочетались одновременно несколько вышеуказанных факторов риска. У 16 (22,22%) больных развитию венитрикулита предшествовало острое респираторное заболевание (ОРЗ), в 4 (5,56%) наблюдениях — острая кишечная инфекция. Причем со дня ликворошунтирующей операции у этих пациентов прошло от 1 до 19 месяцев. В 9 (12,5%) случаях перед развитием венитрикулита у боль-

ных имелся пролежень в области ликворошунтирующей системы. У 2 (2,78%) больных выявлено инфицирование подкожной клетчатки с нагноением подкожного туннеля, в котором проходил дистальный катетер ликворошунтирующей системы. У 3 (4,17%) детей развитию венитрикулита предшествовала инфекция брюшной полости, осложнившаяся перитонитом и восходящей шунт-инфекцией. У 8 (11,11%) больных до венитрикулита была выявлена вентилятор-ассоциированная инфекция (на фоне искусственной вентиляции легких) — 5 (6,94%) случаев пневмонии и 3 (4,17%) случая гнойного эндобронхита. Сепсис предшествовал развитию венитрикулита в 5 (6,94%) наблюдениях, еще в 11 (15,28%) случаях септический процесс развился на фоне текущего венитрикулита. Менингит предшествовал развитию венитрикулита у 4 (5,56%) больных. По 1 (1,39%) случаю выявлено: на фоне менингита грибково-вирусной этиологии после перенесенного ОРЗ; на фоне генерализованной коли-инфекции (омфалит, энтероколит, сепсис, менингоэнцефалит) и на фоне восходящей инфекции у ребенка с осложненной спинномозговой грыжей. Еще в 1 (1,39%) наблюдении венитрикулит осложнил течение специфического менингоэнцефалита (криптококковой этиологии) у больного с ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии.

Таблица 2

Возрастная и патогенетическая структура венитрикулитов у детей

Патогенетический вариант	До 1 года		1–3 года		4–6 лет		7–11 лет		12–17 лет		Всего по патогенетическому типу, абс. число (%)	
	Дев.	М.	Дев.	М.	Дев.	М.	Дев.	М.	Дев.	М.	Дев.	М.
Шунт-инфекции	13	12	4	12	1	3	1	2	—	2	19/ 26,39%	31/ 43,06%
НВД при ВЖК	—	4	1	—	—	—	—	—	2	1	3/ 4,17%	5/ 6,94%
НВД при опухолях	—	1	—	—	—	—	—	1	—	1	—	3/ 4,17%
НВД при ЧМТ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1/ 1,39%
Операции без НВД: при опухолях	—	—	1	1	—	1	—	—	—	1	1/ 1,39%	3/ 4,17%
при ЧМТ	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1/ 1,39%	—
Другие	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1/ 1,39%
Менингит без предшествующей операции	1	2	—	—	—	—	—	—	—	1	1/ 1,39%	3/ 4,17%
Всего, абс. число (%)	14/ 19,44%	20/ 27,78%	6/ 8,33%	13/ 18,06%	1/ 1,39%	4/ 5,56%	2/ 2,78%	3/ 4,17%	2/ 2,78%	7/ 9,72%	25/ 34,72%	47/ 65,28%

Патогенетические механизмы развития отогенных и риносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, включающие контактный путь распространения инфекции через разрушенные костные структуры на оболочки мозга и далее, а также ретроградное распространение инфекции через перфорантные вены к внутричерепным венозным сплетениям, определяют характерные формы, такие как менингит, менингоэнцефалит, эпидуральные и субдуральные эмпиемы, абсцессы головного мозга, синус-тромбозы [15]. При прогрессировании данных форм внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний в некоторых случаях возможно также и развитие ventрикулита. Однако патогенетические механизмы развития ventрикулитов имеют ряд особенностей. Чаще всего ventрикулиты встречаются у больных после перенесенных нейрохирургических вмешательств, особенно затрагивающих желудочковую систему (наружное ventрикулярное дренирование, клапанные ликворошунтирующие операции, микрохирургические операции, затрагивающие желудочковую систему), обуславливая прямой путь распространения инфекции. В нашем исследовании данный механизм прослеживается в 63 (87,5%) наблюдениях. Особый вклад в этот патогенетический механизм привносят восходящие инфекции брюшной полости при шунт-инфекции, восходящий путь инфицирования шунта при развитии инфекции подкожной клетчатки в месте прохождения частей шунтирующей системы, пролежней в месте клапана системы. Следующим по частоте встречаемости является гематогенный путь распространения инфекции на фоне бактериемии в качестве очага отсева инфекции в субэпендимарные участки мозга и хориоидальные сплетения. В нашем исследовании сепсис предшествовал развитию ventрикулита в 5 (6,94%) наблюдениях. Возможно, значение этого патогенетического механизма остается недооцененным, поскольку, например, развитие шунт-инфекции спустя многие месяцы после проведенной операции при отсутствии вышеуказанных характерных причин через несколько дней после банальной острой респираторной или кишечной инфекции наводит на мысль о ее возможном гематогенном распространении на фоне транзиторной бактериемии. Однако подтверждение данного предположения требует дальнейших исследований. Еще одним патогенетическим механизмом развития ventрикулита является распространение инфекции с обратным током ликвора из экстравентрикулярных пространств в интравентрикулярное пространство на фоне развившегося первичного или вторичного менингита, менингоэнцефалита. В нашем исследовании менингит предшествовал развитию ventрикулита у 4 (5,56%) больных. Описанных в литературе случа-

ев контактного пути распространения инфекции в механизме развития ventрикулита, такого как прорыв абсцесса мозга в желудочковую систему, в нашем исследовании не наблюдалось. В то же время обратная картина, когда на фоне неподдающегося лечению ventрикулита через некоторое время в прилежащих участках мозга паравентрикулярно формируется очаг энцефалита, абсцесс мозга, отмечалась в 3 (4,17%) случаях [16].

Наибольшее число рецидивов ventрикулита выявлено в группе шунт-инфекций (16 чел. — 22,22%). Еще 3 (4,17%) случая рецидива ventрикулита обнаружены у больных, получавших лечение по поводу ВЖК (НВД, повторные ventрикулярные пункции). Сроки возникновения рецидива колебались от 6 дней до 1 года после санации ликвора (медиана 71 день).

Таким образом, ventрикулиты чаще наблюдаются у больных после перенесенного нейрохирургического вмешательства. Однако надо иметь в виду, что данное серьезное инфекционно-воспалительное осложнение может развиваться в ходе прогрессирования других форм инфекционно-воспалительных заболеваний ЦНС, существенно ухудшая прогноз заболевания и требуя своевременной коррекции тактики лечения [17]. Риск развития ventрикулита повышается при развитии ликвореи, наличии крови в желудочках мозга и субарахноидальных пространствах и особенно при наличии сопутствующих инфекций, как у пациентов с НВД, так и спустя длительное время после ликворошунтирующих операций.

На сегодняшний день общепризнанными критериями диагностики внутрибольничного менингита и ventрикулита считаются выделение одного или нескольких микроорганизмов из ликвора культуральными или некультуральными микробиологическими методами исследования или наличие как минимум двух признаков и симптомов (лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$ или головная боль (у детей в возрасте до 1 года — лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36,0^{\circ}\text{C}$, апноэ, брадикардия или повышенная возбудимость), менингеальные симптомы, симптомы поражения черепных нервов (ЧН)), наряду с как минимум одним из следующих признаков: отклонения в анализе ликвора (плеоцитоз, повышенный уровень белка или сниженный уровень глюкозы); обнаружение микроорганизмов при микроскопии ликвора, окрашенного по Граму; микроорганизмы, выделенные из крови культуральными или некультуральными микробиологическими методами исследования; или диагностический титр антител (IgM или 4-кратное увеличение титра IgG в парных сыворотках) [11]. В нашем исследовании у 59 (81,94%) пациентов ventрикулит манифестировал фебрильной ли-

хорадкой. Однако на фоне длительной антибиотикотерапии, предшествующей венитрикулиту, картина может быть стертой. У 3 (4,17%) пациентов отмечалось повышение температуры лишь до субфебрильных цифр. А в 10 (13,89%) случаях венитрикулит протекал без повышения температуры тела. Следующим по частоте встречаемости был менингеальный синдром, выявленный у 24 (33,33%) больных. Рвота отмечалась у 19 (26,39%) пациентов. Поражение ЧН, отсутствовавшее до развития венитрикулита, наблюдалось у 12 (16,67%) больных, у 40 (55,56%) детей поражение ЧН было выявлено до развития венитрикулита на фоне гидроцефалии, опухолей головного мозга и тяжелой ЧМТ.

В процессе диагностического поиска всем больным с вышеописанной клинко-неврологической картиной применяются инструментальные методы исследования, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, для детей младшего возраста — нейросонография (НСГ). Важное значение методик нейровизуализации в дифференциальной диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний ЦНС бесспорно, в том числе у пациентов с внутричерепными отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными осложнениями. Однако при венитрикулите чувствительность данных методов исследования невысока, а характерные для венитрикулита признаки низкоспецифичны и могут наблюдаться при неинфекционных процессах [16, 18]. В нашем исследовании КТ головного мозга была выполнена 61 (84,72%) больному, из них у 14 детей (22,95% от числа обследованных) были выявлены те или иные признаки, характерные для венитрикулита: повышение плотности ликвора, накопление контрастного вещества стенками желудочков мозга, зоны асимметричного перивентрикулярного снижения плотности сигнала, с последующим формированием в некоторых случаях перивентрикулярных очагов энцефалита, созревающих в абсцессы, формирование септы в просвете бокового желудочка, в месте ранее стоявшего венитрикулярного катетера шунтирующей системы у больного с шунт-инфекцией. Еще у 5 больных (8,20% от числа обследованных на КТ) была выявлена мультикистозная трансформация больших полушарий головного мозга, которая сама по себе не является признаком текущей инфекции. У остальных детей наблюдались признаки нарастания внутренней гидроцефалии без каких-либо специфических признаков венитрикулита. КТ головного мозга не выполнялась 11 (15,28%) больным. Из них все пациенты имели шунт-инфекцию, и в процессе диагностики и ле-

чения у них осуществлялся НСГ-контроль. НСГ выполнена 39 (54,17%) больным, из них у 8 детей (20,51% от числа обследованных) был выявлен один из характерных признаков венитрикулита — гиперэхогенные включения в просвете расширенных желудочков мозга. У остальных больных отмечалось нарастание внутренней гидроцефалии. Чувствительность МРТ головного мозга в диагностике венитрикулита, согласно данным литературы, выше, чем у КТ и НСГ [16], однако применение данного исследования в детской практике ограничено за счет длительности исследования, необходимости общей анестезии, трудности проведения процедуры при нестабильном состоянии ребенка. Это, на наш взгляд, снижает практическую значимость МРТ для диагностики только лишь венитрикулита.

Во всех случаях соответствующей клинко-неврологической картине сопутствовали воспалительные изменения в ликворе в виде нейтрофильного плеоцитоза, повышения уровня белка и снижения уровня глюкозы. Однако у 38 (52,78%) пациентов при манифестации венитрикулита посе́вы ликвора на микрофлору не выявили роста той или иной культуры. В 25 (34,72%) наблюдениях многочисленные повторные посе́вы ликвора, а также реакция латекс-агглютинации не дали положительного результата. По данным литературы, негативный рост культуры в посе́вах ликвора наблюдается в 17–36% случаев менингитов и венитрикулитов [5, 19].

Таким образом, определяющую роль в диагностике венитрикулита играет наличие воспалительных изменений в венитрикулярном ликворе на фоне соответствующей клинко-картины и характерного анамнеза.

Наиболее частым возбудителем венитрикулита в нашем исследовании был *Staphylococcus epidermidis* — 24 (33,33%) пациента. Остальные возбудители указаны в таблице 3 в порядке уменьшения частоты их встречаемости среди возбудителей венитрикулитов в данном стационаре за исследуемый период.

Все больные получали комбинированную системную антибактериальную терапию. В 59 (81,94%) случаях системная антибиотикотерапия была дополнена интравентрикулярным введением антибактериальных препаратов. У 67 (93,06%) пациентов проводилось НВД с целью купирования остро развившейся гидроцефалии, а также для улучшения санации ликвора, в том числе путем интравентрикулярного введения антибактериальных препаратов. Сроки санации ликвора по результатам его повторных исследований составили в среднем (медиана) 34 дня. После санации ликвора у 54 (75%) больных была проведена ликворшунтирующая операция.

Таблица 3

Частота встречаемости возбудителей вентрикулита в ДГКБ № 5 в 2008–2017 г.

Возбудитель по результатам посева ликвора	Изолировано, абс. число	В сочетании с другими возбудителями, абс. число	Всего, абс. число	Всего, %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	1	24	33,33%
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	0	9	12,50%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	1	7	9,72%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0	4	5,56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0	3	4,17%
α -гемолитический стрептококк	2	1	3	4,17%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	3	4,17%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	2	2,78%
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2	2,78%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	2	2,78%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	1	1,39%
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	0	1	1,39%
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	0	1	1,39%
<i>Candida albicans</i>	1	0	1	1,39%
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	1	1,39%

Результаты лечения оценивали по шкале исходов Глазго. 18 (25%) пациентов имели хорошее восстановление, у 32 (44,44%) чел. отмечалась умеренная инвалидизация, у 13 (18,06%) детей выявлена грубая инвалидизация, в 3 (4,17%) случаях — вегетативное состояние, 6 (8,33%) больных умерли. Среди случаев с летальным исходом у 2 (2,78%) больных, оперированных по поводу опухоли моста и IV желудочка мозга, возбудителем вентрикулита был карбапенемаза-продуцирующий *Acinetobacter baumannii*. У 1 (1,39%) больного с восходящей шунт-инфекцией после вмешательства на органах брюшной полости и отрицательными прижизненными посевами ликвора посмертное бактериологическое исследование показало рост *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. В 1 (1,39%) случае летального исхода у больного с тяжелой открытой ЧМТ, ушибом ствола мозга и развившимися на фоне НВД гнойным вентрикулитом, гнойным менингоэнцефалитом, тяжелым сепсисом с полиорганной недостаточностью был выявлен возбудитель — *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующий бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. Еще 2 (2,78%) случая летального исхода не были непосредственно связаны с вентрикулитом. У 1 (1,39%) ребенка с постгеморрагической шунтозависимой гидроцефалией, поликистозом головного мозга, синдромом изолированного IV желудочка, осложнившимся менингитом после трепанации задней черепной ямки и наложения анастомоза между IV желудочком и большой затылочной

цистерной, а в последующем и вентрикулитом, вызванными *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* (рост получен последовательно в разных посевах ликвора), на вскрытии обнаружены септический эндокардит, абсцессы в брюшной полости, абсцесс легкого, некроз кишечника. При этом морфологическое исследование ЦНС выявило лишь скудную лимфоцитарную инфильтрацию. В другом случае ребенок с восходящей шунт-инфекцией после перенесенного вмешательства на органах брюшной полости, осложнившегося флегмоной передней брюшной стенки и перитонитом, перенесший в последующем сепсис, вентрикулит, вызванный *Corynebacterium* spp. и *Staphylococcus epidermidis*, после полной реконвалесценции и плановой повторной ликворошунтирующей операции внезапно умер спустя сутки после перенесенного вмешательства на фоне остро развившейся сердечно-сосудистой недостаточности.

Следует отметить, что в публикациях последних лет показатель летальности у больных с вентрикулитом существенно отличается в разных исследованиях и составляет от 4,8% до 72,7% [16]. Наибольший уровень летальности наблюдается при вентрикулитах и менингитах, вызванных мультирезистентной *Acinetobacter baumannii* [13].

Выводы

1. Вентрикулит является тяжелым инфекционно-воспалительным осложнением заболеваний

ЦНС у детей с высоким риском неблагоприятных исходов. Клинико-неврологическая картина носит неспецифический характер и лишь в совокупности с данными анамнеза и лабораторного обследования позволяет правильно диагностировать вентрикулит и своевременно начать комплексное лечение.

2. Особую настороженность в отношении различных сопутствующих инфекций следует проявлять у детей, перенесших ликворошунтирующие операции, так как даже банальные острые респираторные и кишечные инфекционные заболевания могут спровоцировать развитие шунт-инфекции и вентрикулита спустя продолжительный период после перенесенного хирургического вмешательства.

3. Наибольшую опасность для жизни детей представляет агрессивная внутрибольничная микрофлора с множественной лекарственной устойчивостью, особенно при развитии вентрикулита на фоне тяжелой патологии ЦНС. Особое внимание следует уделять профилактике пролежней в области ликворошунтирующей системы.

Литература

1. Общая заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистический сборник 2017 год [Internet]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
2. Рубин, А.Н. Проблемы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний головного мозга (обзор литературы) / А.Н. Рубин, Ю.А. Щербук, А.А. Кривопапов // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2016. — Т. 175, № 4. — С. 91–96.
3. Кривопапов, А.А. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения отогенной этиологии (обзор литературы) / А.А. Кривопапов [и др.] // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2017. — Т. 176, № 6. — С. 101–105.
4. Хачатрян, В.А. Инфекционно-воспалительные осложнения ликворошунтирующих операций. Шунт-инфекция / В.А. Хачатрян, Ю.А. Орлов, А.В. Ким // Осложнения клапанных ликворошунтирующих операций. — СПб: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», 2013 — Гл. 3. — С. 123–181.
5. Conen A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period / A. Conen, L.N. Walti, A. Merlo [et al.] // Clin Infect Dis. — 2008. — Vol. 47, №1. — P. 73-82.
6. Tabuchi S. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: Preliminary report of a new strategy / S. Tabuchi, M. Kadowaki // Asian J Endosc Surg. — 2015. — Vol. 8, №2. — P. 180-184.
7. Anderson C.O. Tsang, Gilberto K.K. Leung. Hydrocephalus (Edited by Dr Sadip Pant). InTech; c 2012. Chapter 7, External Ventricular Drain Infections; p. 87-98. Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29504.pdf>.
8. Lewis A. Variations in Strategies to Prevent Ventriculostomy-Related Infections: A Practice Survey / A. Lewis, B.M. Czeisler, A.S. Lord // Neurohospitalist. — 2017. — Vol. 7, №1. — P. 15-23.
9. Курдюмова, Н.В. Дренаж-ассоциированные менингиты у пациентов отделения нейрореанимации. Результаты пятилетнего проспективного наблюдения / Н.В. Курдюмова [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 6. — С. 56–63.
10. Hussein K. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review / K. Hussein, R. Bitterman, B. Shofty, M. Paul [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2017. — Vol. 23, №9. P. 621-628.
11. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [Internet]. 2019 Jan. Available from: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf.
12. Beer R. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients / R. Beer, P. Lackner, B. Pfausler, E. Schmutzhard // J Neurol. — 2008. — Vol. 255, №11. — P. 1617–1624.
13. Fotakopoulos G. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin / G. Fotakopoulos, D. Makris, M. Chatzi [et al.] // Acta Neurochir (Wien). — 2016. — Vol. 158, №3. — P. 603-610.
14. Srihawan C., Castelblanco R.L., Salazar L. et al. Clinical Characteristics and Predictors of Adverse Outcome in Adult and Pediatric Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis // Open Forum Infect Dis [Internet]. 2016 Apr 13; 3(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943569/pdf/ofw077.pdf>.
15. Кривопапов, А.А. Внутричерепные гнойно-воспалительные заболевания отогенной и риносинусогенной этиологии / А.А. Кривопапов [и др.]. — СПб., 2018. — 234 с.
16. Поживил, А.С. Диагностика и лечение больных с вентрикулитами (обзор литературы) / А.С. Поживил [и др.] // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2018. — Т. 177, № 1. — С. 94–99.
17. Рубин, А.Н. Осложнения гнойных менингоэнцефалитов у детей / А.Н. Рубин, Ю.А. Щербук, А.П. Ляпин // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2015. — Т. 174, № 1. — С. 43–46.
18. Пискунов, И.С. Неотложная лучевая диагностика внутричерепных гнойно-воспалительных оториносинусогенных осложнений / И.С. Пискунов [и др.] // Журн. «Вестник хирургии им. И.И. Грекова». — 2016. — Т. 175. — № 3. — С. 54–63.
19. Wang F. Management of Pyogenic Cerebral Ventriculitis by Neuroendoscopic Surgery / F. Wang, X.Y. Yao, Z.R. Zou [et al.] // World Neurosurg. — 2017. — Vol. 98. — P. 6-13.

References

1. Obshhaja zaboлеваemost' vsego naselenija Rossii v 2017 godu. Statisticheskij sbornik 2017 god [Internet]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (in Russian).
2. Rubin A.N. Problemy diagnostiki i lechenija gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij golovnog mozga (obzor literatury) / A.N. Rubin, Ju.A. Shherbuk, A.A. Krivopalov // Zhurn. «Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova». — 2016. — Vol. 175. — № 4. — P. 91-96 (in Russian).
3. Krivopalov A.A. Vnutricherepnye gnojno-vospalitel'nye oslozhnenija otogennoj jetiologii (obzor literatury) / A.A. Krivopalov, Ju.K. Janov, A.Ju. Shherbuk i soavt. // Zhurn. «Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova». — 2017. — Vol. 176. — № 6. — P. 101-105 (in Russian).
4. Hachatrjan V.A. Infekcionno-vospalitel'nye oslozhnenija likvoroshuntirujushhih operacij. Shunt-infekcija / V.A. Hachatrjan, Ju.A. Orlov, A.V. Kim // Oslozhnenija klapannyh likvoroshuntirujushhih operacij. — SPb: FGBU «RNHI im. prof. A.L. Polenova», 2013 — Ch.3. — P. 123-181 (in Russian).

5. Conen A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period / A. Conen, L.N. Walti, A. Merlo [et al.] // Clin Infect Dis. — 2008. — Vol. 47, №1. — P. 73-82.
6. Tabuchi S. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: Preliminary report of a new strategy / S. Tabuchi, M. Kadowaki // Asian J Endosc Surg. — 2015. — Vol. 8, №2. — P. 180-184.
7. Anderson C.O. Tsang, Gilberto K.K. Leung. Hydrocephalus (Edited by Dr Sadip Pant). InTech; c 2012. Chapter 7, External Ventricular Drain Infections; p. 87-98. Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29504.pdf>.
8. Lewis A. Variations in Strategies to Prevent Ventriculostomy-Related Infections: A Practice Survey / A. Lewis, B.M. Czeisler, A.S. Lord // Neurohospitalist. — 2017. — Vol. 7, №1. — P. 15-23.
9. Kurdjumova N.V. Drenazh-associirovannye meningity u pacientov otdelenija nejroreanimacii. Rezul'taty pjatiletnego prospektivnogo nabljudenija / N.V. Kurdjumova, O.N. Ershova, I.A. Savin i soavt. // Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N.N. Burdenko. — 2017. — Vol. 81, № 6. — P. 56-63 (in Russian).
10. Hussein K. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review / K. Hussein, R. Bitterman, B. Shofty, M. Paul [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2017. — Vol. 23, №9. P. 621-628.
11. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [Internet]. 2019 Jan. Available from: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf.
12. Beer R. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients / R. Beer, P. Lackner, B. Pfausler, E. Schmutzhard // J Neurol. — 2008. — Vol. 255, №11. — P. 1617–1624.
13. Fotakopoulos G. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin / G. Fotakopoulos, D. Makris, M. Chatzi [et al.] // Acta Neurochir (Wien). — 2016. — Vol. 158, №3. — P. 603-610.
14. Srihawan C., Castelblanco R.L., Salazar L. et al. Clinical Characteristics and Predictors of Adverse Outcome in Adult and Pediatric Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis // Open Forum Infect Dis [Internet]. 2016 Apr 13; 3(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943569/pdf/ofw077.pdf>.
15. Krivopalov A.A. Vnutricherepnye gnojno-vospalitel'nye zabolevaniya otogennoj i rinosinusogennoj jetiologii / A.A. Krivopalov, A.Ju. Shherbuk, Ju.A. Shherbuk, Ju.K. Janov. — SPb., 2018. — 234 p (in Russian).
16. Pozhivil A.S. Diagnostika i lechenie bol'nyh s ventrikulitami (obzor literatury) / A.S. Pozhivil, A.Ju. Shherbuk, A.P. Ljapin, Ju.A. Shherbuk // Zhurn. «Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova». — 2018. — Vol. 177. — № 1. — P. 94-99 (in Russian).
17. Rubin A.N. Oslozhnenija gnojnyh meningojencefalitov u detej / A.N. Rubin, Ju.A. Shherbuk, A.P. Ljapin // Zhurn. «Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova». — 2015. — Vol. 174. — № 1. — P. 43-46 (in Russian).
18. Piskunov I.S. Neotlozhnaja luchevoj diagnostika vnutricherepnyh gnojno-vospalitel'nyh otorinosinusogennyh oslozhnenij / I.S. Piskunov, Ju.A. Shherbuk, A.A. Krivopalov i soavt. // Zhurn. «Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova». — 2016. — Vol. 175. — № 3. — P. 54-63 (in Russian).
19. Wang F. Management of Pyogenic Cerebral Ventriculitis by Neuroendoscopic Surgery / F. Wang, X.Y. Yao, Z.R. Zou [et al.] // World Neurosurg. — 2017. — Vol. 98. — P. 6-13.

Авторский коллектив:

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

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

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

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

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ УВЕИТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ

Т.Д. Сизова¹, В.М. Хокканен², Д.А. Гусев³, Э.В. Бойко^{2,4}

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

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

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

⁴Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, Санкт-Петербург, Россия

Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: course and outcomes

T.D. Sizova¹, V.M. Khokkanen², D.A. Gusev³, E.V. Boyko^{2,4}

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

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

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

⁴Intersectoral scientific and technical complex «Eye Microsurgery» named after academician S.N. Fyodorov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цитомегаловирусный увеит является одним из СПИД-маркерных заболеваний, развивается при выраженном иммунодефиците и является основной причиной слепоты у ВИЧ-инфицированных больных.

Цель: изучить течение и исходы ЦМВ-увеита у пациентов с ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет.

Материалы и методы. Исследование проводилось в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и на кафедре офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Проводился анализ статистических данных Информационных бюллетеней по ВИЧ в Санкт-Петербурге за 2009–2019 гг., а также Журнала осмотра офтальмологом Центра СПИД для оценки многолетней динамики выявляемости цитомегаловирусного увеита, ассоциированной с ним отслойки сетчатки, случаев потери зрения.

Результаты. В среднем цитомегаловирусное поражение глаз возникало у 1,65 % больных. В большинстве случаев поражение сетчатки имело преимущественно периферический характер (50–89 %). Регистрировались также неврит, панuveит, кистозный макулярный отек, отслойка сетчатки. Выявлена положительная сильная линейная зависимость между количеством новых случаев ВИЧ-инфекции, выявленных уже в стадии СПИДа, и новыми случаями цитомегаловирусного поражения органа зрения. Отмечается очень сильная обратная линейная зависимость частоты выявления цитомегаловирусного увеита и объема предоставляемой антиретровирусной терапии.

Заключение. Увеличение охвата антиретровирусной терапии способствует снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге и, как следствие, вторичной цитомегаловирусной инфекцией с поражением органа зрения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, цитомегаловирус, увеит.

Abstract

Cytomegalovirus uveitis is one of the AIDS marker diseases, develops with severe immunodeficiency and is the main cause of blindness in HIV-infected patients.

The aim of our work is to study the course and outcomes of CMV uveitis in patients with HIV infection over the past 10 years.

Materials and methods. The study was conducted at the St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases and at the Department of Ophthalmology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

The analysis of statistical data of HIV Newsletters in St. Petersburg for 2009–2019 was carried out, as well as the Journal of Ophthalmologist Examination of the AIDS Center to assess the long-term dynamics of detection of CMV uveitis, CMV associated retinal detachment, and cases of vision loss.

Results. On average, CMV eye damage occurred in 1.65 % of patients. In most cases, the involvement of the retina was predominantly peripheral (50–89 %). Neuritis, panuveitis, cystic macular edema and retinal detachment were also registered. A positive strong linear relationship was found between the number of new cases of HIV infection already detected in the AIDS stage and new cases of cytomegalovirus damage to the organ of vision. There is a very strong inverse linear relationship between the frequency of detection of CMV uveitis and the amount of antiretroviral therapy provided.

Conclusion Conducting antiretroviral therapy and providing it to an increasing number of patients helps to reduce the incidence of HIV infection in St. Petersburg and probably secondary CMV infection with damage to the organ of vision.

Key words: HIV-infection, AIDS, cytomegalovirus, uveitis.

Введение

Распространение ВИЧ-инфекции, начавшееся в 1980-х гг., приняло повсеместный характер. В настоящее время, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, в РФ зарегистрировано более 1,3 млн случаев заболевания. Появление антиретровирусной терапии повысило качество жизни пациентов с ВИЧ, продлило их жизнь, отсрочило появление вторичных заболеваний. Антиретровирусная терапия (АРВТ) начала широко предоставляться в России с 2006 г. [1–3].

Цитомегаловирусный увеит (ЦМВ-увеит) является одним из СПИД-маркерных заболеваний, развивается при экстремально низких клетках и является основной причиной слепоты у ВИЧ-инфицированных больных [4–10]. Хорошее зрение является обязательным условием для высокого качества жизни, способности обслуживать себя и работать. Применение АРВТ, а также таких противовирусных препаратов, как ганцикловир, валганцикловир, позволило купировать активность цитомегаловирусной инфекции, в том числе в сетчатке и сосудистой оболочке глаза [11]. Длительное наблюдение за пациентами с ВИЧ и ЦМВ-увеитом позволило пронаблюдать спектр различных офтальмологических осложнений после перенесенного увеита, требующих высокотехнологичной офтальмологической помощи [12]. Из них отслойка сетчатки является наиболее опасной для зрения, поскольку начинается незаметно для пациента, имеет тенденцию к быстрому прогрессированию, является показанием к неотложному хирургическому лечению. Случаи самоотграничения ткани отслоенной сетчатки в клинической практике редки, а в совокупности с текущим воспалительным процессом, затрагивающим стекловидное тело, представляются маловероятными. За период наблюдения 2009–2019 гг. офтальмологом СПб Центра СПИД выявлено только 3 пациента, которые имели медленно прогрессирующую локальную отслойку сетчатки. Однако во всех случаях она имела тракционный характер и полностью соответствовала пролиферативной ветрореtinопатии.

Цель исследования — изучить течение и исходы ЦМВ-увеита у пациентов с ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (далее — Центр) и на кафедре офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Проводился анализ статистических данных Информационных бюллетеней по ВИЧ в Санкт-Петербурге за 2009–2019 гг., а также Журнала осмотра офтальмологом Центра для оценки многолетней динамики выявляемости ЦМВ-увеита, ЦМВ-ассоциированной отслойки сетчатки, случаев потери зрения и основных тенденций изменений в течение последнего десятилетия.

Статистическая обработка проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью программы R (R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Производился расчет среднего, медианы и 95% доверительного интервала медианы методом бутстрепа, рассчитывался коэффициент корреляции, в том числе методом бутстрепа (пакет Roger D. Peng (2008). simpleboot: Simple Bootstrap Routines. R package version 1.1-3).

Результаты и обсуждение

Когорта наблюдаемых в Центре пациентов за исследуемый промежуток времени фактически удвоилась (с 20 062 человек в 2009 г. до 37 201 — на 01.01.2020 г.). В этот период для пациентов уже была доступна антиретровирусная терапия (АРВТ), и количество получающих ее больных увеличилось за эти годы почти в 7 раз. В 2009 г. АРВТ получали 3526, а в 2019 г. уже 24 229 пациентов. Таким образом, уже 65% пациентов в 2019 г. получали АРВТ.

Эти позитивные изменения в оказании помощи ВИЧ-инфицированным пациентам не могли не отразиться на общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией, так и на вторичных заболеваниях — в частности, ЦМВ-инфекции. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. населения) за последние 11 лет достоверно снизилась ($p=0,0017$), и на 01.01.2020 г. составила третью часть от исходного значения (74,8 в 2009 г., 26,9 в 2019 г.). Определяется сильная степень обратной линейной взаимосвязи охвата антиретровирусной терапией находящихся на лечении больных и заболеваемости ВИЧ-инфекцией ($r=-0,968$, $p=0,0017$).

Выявляемость ЦМВ-увеита большую часть периода наблюдения только нарастала, достигнув пика в 2017 г., несмотря на снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Корреляционный анализ новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в эти годы в Санкт-Петербурге, и новых случаев ЦМВ-увеита показывает слабую обратную зависимость ($r=-0,646$, $p=0,0167$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Выявляемость ЦМВ-увеита при ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге в 2009–2019 гг.
(по данным Центра)**

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Количество новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных у жителей СПб (чел.)	3340	3037	2831	2551	2395	2293	2181	1961	1763	1647	1583
Всего осмотрено офтальмологом	1907	1456	1697	1919	1887	2159	1362	1805	1881	1349	1380
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (чел.)	15	10	20	26	32	27	40	39	46	27	22
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (%)	0,79	0,69	1,18	1,35	1,70	1,25	2,94	2,16	2,45	2,00	1,59
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (всего глаз)	22	12	27	37	32	40	52	53	59	32	27

Только в 2018 г. произошел перелом и наметилась тенденция к уменьшению заболеваемости (рис. 1).

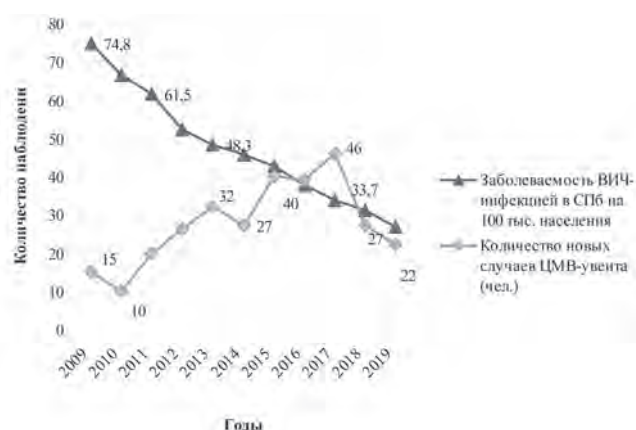


Рис. 1. Многолетняя динамика выявления новых случаев ВИЧ-инфекции и ЦМВ-увеита в Санкт-Петербурге

Также не было выявлено и сильной взаимосвязи между количеством вновь выявляемых ЦМВ-увеитов и числом пациентов, получающих АРВТ ($r=0,516$, $p=0,0234$). Данные представлены на рисунке 2.

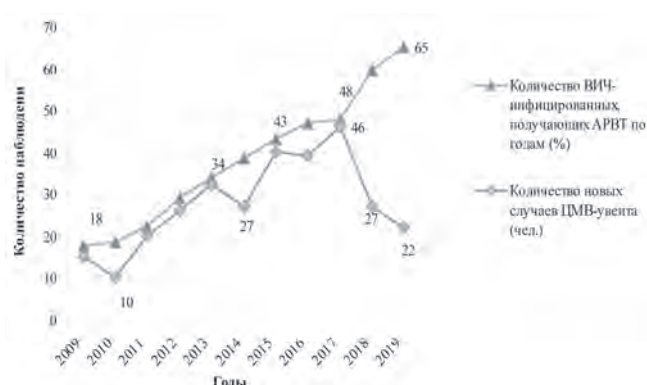


Рис. 2. Взаимосвязь охвата АРВТ и выявления новых случаев ЦМВ-увеита

Случаи ЦМВ-увеита регистрируются ежегодно весь период наблюдения, но их количество не превышает 3% от всех осмотренных офтальмологом больных. Минимальный показатель был зарегистрирован в 2009 г. — 0,79%, максимальный в 2015 г. — 2,94%. В среднем ЦМВ-поражение глаз возникало у 1,65% больных. В динамическом аспекте заболеваемость характеризуется увеличением количества больных с данным диагнозом, новые случаи регистрировались чаще. Только в 2018 г. появилась надежда на снижение заболеваемости.

В большинстве случаев поражение сетчатки имело преимущественно периферический характер (50—89%). В то же время ежегодно регистрировались случаи поражения центрального отдела глазного дна, вовлечения зрительного нерва в воспалительный процесс (неврит), генерализованные формы (панувеит). На фоне больших площадей поражения и последующей ишемии ретиальной ткани формировался кистозный макулярный отек, развивалась отслойка сетчатки, также приводящие к снижению центрального зрения.

ЦМВ-увеит является основным угрожающим зрению оппортунистическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ежегодно регистрировались и новые случаи слепоты (рис. 3).

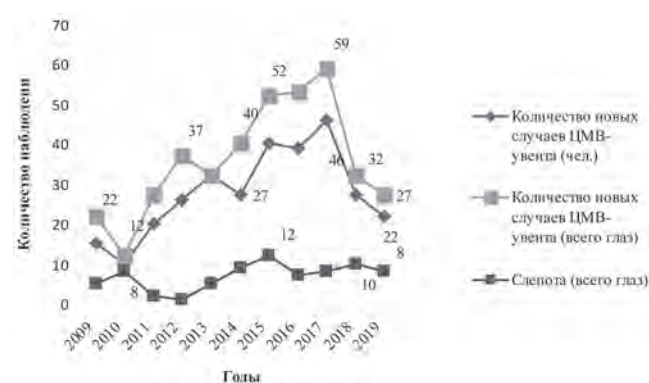


Рис. 3. Выявляемость ЦМВ-увеита и слепоты при ВИЧ-инфекции в 2009—2019 гг.

Максимальное количество случаев потери зрения зарегистрировано в 2015 г. (12 человек). Линейной взаимосвязи показателей выявлено не было ($r=0,296$, $p=0,1102$). Графическое изображение данных также не дало возможности проследить какие-либо тенденции. Слепота возникала в 22,5% случаев (медиана, 95% доверительный интервал 15,8 – 34,0%).

Поскольку одной из причин возникновения слепоты являлась тотальная отслойка сетчатки, проведена оценка количества случаев ЦМВ-увеита, осложненного слепотой (табл. 2).

Коэффициент корреляции отслойки сетчатки и ЦМВ-увеита составил $-0,04$, то есть она не определялась. Графически взаимоотношение представлено на рисунке 4. Интересным представляется факт, что отслойка сетчатки выявлялась в 20 – 30% случаев. Если расценить данные за 2017 г. как вылетающие наблюдения, то показатель приобретает относительное постоянство. Таким образом, каждый третий пациент с цитомегаловирусным поражением глаз может иметь отслоение сетчатки. Каждый третий больной с отслойкой сетчатки был прооперирован (0 – 42,9%).

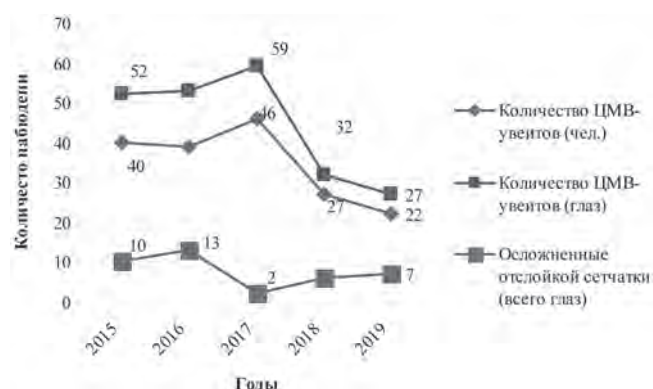


Рис. 4. Выявляемость отслойки сетчатки на фоне ЦМВ-увеита в 2015 – 2019 гг.

Известно, что ЦМВ-инфекция в целом и поражение глаз в частности возникают при значительно подавленном иммунитете. В настоящую работу не входил анализ лабораторных показателей, однако в более ранних работах мы также регистрировали этот факт. Однако при проведении исследования этому косвенно также получено подтверждение. Выявлена положительная сильная линейная зависимость между количеством новых случаев ВИЧ-инфекции, выявленных уже в стадии СПИДа, и новыми случаями цитомегаловирусного поражения органа зрения ($r=0,837$, рис. 5). К сожалению, трудно судить о достоверности этого расчетного показателя из-за недостаточного количества данных.

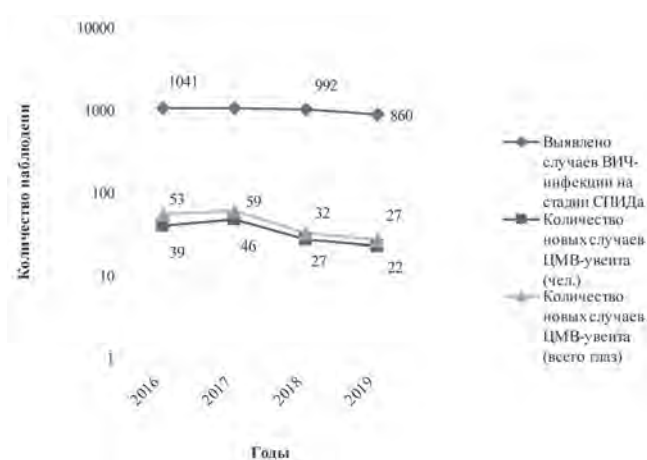


Рис. 5. Выявляемость ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа и ЦМВ-увеита в 2015 – 2019 гг.

В Санкт-Петербурге за последние 10 лет достигнуты значимые результаты по расширению охвата АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время более 65% больных получают АРВТ, отмечается отчетливое снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе. При этом остается высоким

Таблица 2

Количество выявленных отслоек сетчатки при ЦМВ-увеите у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2015–2019 гг.

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019
Количество ЦМВ-увеитов (чел.)	40	39	46	27	22
Количество ЦМВ-увеитов (глаз)	52	53	59	32	27
Осложненные: отслойкой сетчатки (всего глаз)	10	13	2	6	7
из них воронкообразной отслойкой сетчатки (глаз)	6	5	2	4	3
Проведено оперативное лечение отслойки сетчатки (глаз)	3	3	0	2	3
Осложненные отслойкой сетчатки (% от пораженных глаз)	19,2	33,3	4,3	22,2	31,8

количество новых случаев ВИЧ-инфекции, регистрируемых на стадии СПИДа. Предположительно заболеваемость ЦМВ-инфекцией с поражением глаз должна была также снижаться с течением времени, но в результате анализа была выявлена не прямая, а лишь слабая обратная взаимосвязь. Положительная корреляция была подтверждена только с 2016 г. ($r=0,716$).

Неотъемлемой частью этих взаимоотношений является применение АРВТ, поскольку снижение заболеваемости происходит в результате ее предоставления все большему количеству пациентов. Сопряженно должна снижаться выявляемость ЦМВ-увеита, однако это наблюдается также только с 2016 г. ($r=-0,933$). Отмечается очень сильная обратная линейная зависимость.

В 2005 г. был определен порядок предоставления лекарств для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. 2006 г. можно считать отправной точкой применения антиретровирусной терапии в Санкт-Петербурге. Если принять во внимание, что до наступления глубокого иммунодефицита у пациента проходит в среднем 10 лет, то выраженный отсроченный эффект можно ожидать как раз в 2015–2016 гг. Если это предположение верно, то в будущем снижение заболеваемости ЦМВ-увеитом будет еще более выражено.

Отслойка сетчатки является частым осложнением ЦМВ-увеита и регистрируется в 20–30% случаев. При этом до половины отслоек являются тяжелыми, захватывающими до 100% ткани сетчатки (так называемые воронкообразные). Клинически такие состояния соответствуют острому некрозу сетчатки. ЦМВ-этиология заболевания подтверждается выявлением ДНК ЦМВ в плазме крови методом real-time ПЦР, в то время как ДНК ВПГ 1 и 2 типов у этих пациентов не определяется. Тяжелое соматическое состояние больного, сопутствующие инфекции в большинстве случаев не позволяют оказать пациенту своевременную квалифицированную офтальмологическую помощь. Таким образом, количество пациентов, потерявших способность видеть, увеличивается. Препятствием на этом пути может оказаться также персистенция ЦМВ в отслоенной ткани сетчатки, поскольку последняя не прилежит к сосудистой оболочке, и терапевтическая концентрация лекарственного вещества внутри глаза может быть не достигнута. В результате сохраняющееся вялотекущее воспаление оказывается противопоказанием для интравитреальных вмешательств.

Ежегодно выявляются все новые пациенты с ЦМВ-увеитом, утратившие зрение одного или обоих глаз. Основными причинами потери зрения являются атрофия зрительного нерва как следствие нейроретинита или тяжелой отслойки сетчатки. Во многих случаях пациенты поздно об-

ращаются за медицинской помощью или отказываются от лечения. Это определяет отсутствие закономерности при сопоставлении частоты выявления слепоты с другими показателями. Для преодоления этих препятствий в Центре проводятся скрининговые осмотры офтальмологом пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл, проводятся занятия по офтальмологической тематике в рамках «Школы пациента».

Заключение

Увеличение охвата антиретровирусной терапией способствует снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге и, как следствие, вторичной ЦМВ-инфекции с поражением органа зрения. В этой связи в ближайшие годы также должно произойти уменьшение случаев ЦМВ-увеита у людей, живущих с ВИЧ, а вместе с тем, и тяжелых осложнений, ведущих к слепоте.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина : руководство для врачей / Р.А. Беляков [и др.] ; под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
2. Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции / С.Э. Торопов [и др.] ; под ред. Н.А. Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 90 с.
3. Лекции по ВИЧ-инфекции / В.В. Покровский [и др.] ; под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 848 с.
4. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение) / А.Г. Рахманова — СПб.: издательство ССЗ, 2000. — 367 с.
5. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский [и др.] ; под ред. В.В. Покровского. — М.: изд. дом «ГЕОТАР-МЕД», 2003. — 488 с.
6. Chiotan, C. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. / C.Chiotan, L.Radu, R.Serban [et al.] // J. Med. Life, 2014. — V. 7(2). — P. 237-240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197487/>
7. Nishijima, T. Routine eye screening by an ophthalmologist is clinically useful for HIV-1-infected patients with CD4 count less than 200 μ L / T.Nishijima, S.Yashiro, K.Teruya [et al.] // PLoS One, 2015. — V. 10(9). — P. 1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136747>
8. Kestelyn, P.G. HIV/AIDS and blindness / P.G.Kestelyn, E.T.Cunningham // Bulletin of the World Health Organisation, 2001. — V. 79(3). — P. 208-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566369/>
9. Munro, M. Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Individuals / M.Munro, T.Yadavalli, C.Fonteh [et al.] // Microorganisms, 2020. — V. 8(1). — P. 1-20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010055>
10. Jabs D.A., Van Natta M.L., Holland G.N. et al. Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS after initiating antiretroviral therapy / D.A.Jabs, M.L.Van Natta, G.N.Holland [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2017. — V. 174. P. 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.10.011>
11. Port, A.D. Cytomegalovirus retinitis in the post-cART era / A.D.Port, R.O.Alabi, L.Koenig // Curr. Ophthalmol. Rep., 2018. — V. 6(2). P. 133–144. <https://doi.org/10.1007/s40135-018-0173-4>
12. Сизова, Т.Д. Осложнения цитомегаловирусного увеита, требующие хирургического лечения / Т.Д.Сизова,

В.М.Хокканен, Э.В.Бойко [и др.] // Современные медицинские технологии в офтальмологии, 2019. — №6. — С.119-121. <https://eyepress.ru/article.aspx?41560>

References

1. Virus immunodeficientia cheloveka — medicina. Rukovodstvo dlja vrachej. / R.A.Beljakov, M.R.Bobkova, A.N.Vinogradova [i dr.]: pod redakciej N.A.Beljakova i A.G.Rahmanovoj. — SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2011. — 656 s. (In Russ.)
2. Lekarstvennye sredstva dlja lechenija VICH-infekcii. / S.Je.Toropov, N.G.Zaharova, N.V.Sizova [i dr.]: pod redakciej N.A.Beljakova. — SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2015. — 90 s. (In Russ.)
3. Lekcii po VICH-infekcii. / V.V.Pokrovskij, O.N.Hohlova, N.N.Ladnaja [i dr.]: pod red. V.V.Pokrovskogo. — M.: GJeOTAR-Media, 2018. — 848 s. (In Russ.)
4. Rahmanova, A.G. VICH-infekcija (klinika i lechenie). / A.G. Rahmanova — SPb.: izdatel'stvo SSZ, 2000. — 367 s. (In Russ.)
5. VICH-infekcija: klinika, diagnostika, lechenie. / V.V.Pokrovskij, T.N.Ermak, V.V.Beljaeva [i dr.]: pod red. V.V.Pokrovskogo. — M.: izd. dom «GEOTAR-MED», 2003. — 488 s. (In Russ.)
6. Chiotan, C. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. / C.Chiotan, L.Radu, R.Serban [et al.] // J. Med. Life,

2014. — V. 7(2). — P. 237-240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197487/>

7. Nishijima, T. Routine eye screening by an ophthalmologist is clinically useful for HIV-1-infected patients with CD4 count less than 200 μ L / T.Nishijima, S.Yashiro, K.Teruya [et al.] // PLoS One, 2015. — V. 10(9). — P. 1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136747>

8. Kestelyn, P.G. HIV/AIDS and blindness / P.G.Kestelyn, E.T.Cunningham // Bulletin of the World Health Organisation, 2001. — V. 79(3). — P. 208-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566369/>

9. Munro, M. Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Individuals / M.Munro, T.Yadavalli, C.Fonteh [et al.] // Microorganisms, 2020. — V. 8(1). — P. 1-20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010055>

10. Jabs D.A., Van Natta M.L., Holland G.N. et al. Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS after initiating antiretroviral therapy / D.A.Jabs, M.L.Van Natta, G.N.Holland [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2017. — V. 174. P. 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.10.011>

11. Port, A.D. Cytomegalovirus retinitis in the post-cART era / A.D.Port, R.O.Alabi, L.Koenig // Curr. Ophthalmol. Rep., 2018. — V. 6(2). P. 133–144. <https://doi.org/10.1007/s40135-018-0173-4>

12. Sizova, T.D. Oslozhenija citomegalovirusnogo uveita, trebujushhie hirurgicheskogo lechenija / T.D.Sizova, V.M.Hokkanen, Je.V.Bojko [i dr.] // Sovremennye medicinskie tehnologii v oftal'mologii, 2019. — №6. — S.119-121. (In Russ.) <https://eyepress.ru/article.aspx?41560>

Авторский коллектив:

Сизова Татьяна Дмитриевна — врач-офтальмолог отделения соматической патологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-921-856-98-22, e-mail: tsizova25@gmail.com

Хокканен Валентина Михайловна — профессор кафедры офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАЕН; тел.: 8(812)303-50-00 доб. 2259, e-mail: valentina.khokkanen@szgmu.ru

Гусев Денис Александрович — 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

Бойко Эрнест Витальевич — заведующий кафедрой офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, директор Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)771-34-20, e-mail: boiko111@list.ru

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КОКЛЮША

Ю.В. Нестерова¹, А.В. Орлов^{2,3}, И.В. Бабаченко^{1,4}

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

²Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

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

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

Hyperreactivity of the bronchi in CHILDREN, whooping cough convalescents

Yu.V. Nesterova¹, A.V. Orlov^{2,3}, I.V. Babachenko^{1,4}

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

²Children's City Hospital of St. Olga, Saint-Petersburg, Russia

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

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

Резюме

Цель: оценить наличие и степень гиперреактивности бронхов у детей – реконвалесцентов коклюша на основании результатов бронхопровокационных тестов.

Материалы и методы. С помощью бронхопровокационных проб с 0,02/0,33 % раствором гистамина и 0,33 % раствором метахолина на аппарате PROVOTEST-2 фирмы PARI проводили исследование гиперреактивности бронхов у 12 реконвалесцентов коклюша в возрасте от 7 до 17 лет. Уровень эндогенного монооксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) измеряли с помощью портативного электрохимического анализатора NObreath (фирмы Bedfont Scientific Ltd.).

Результаты. По результатам бронхопровокационных проб у 6 из 12 реконвалесцентов коклюша установлена гиперреактивность бронхов различной степени. При проведении дыхательного теста с раствором гистамина гиперреактивность бронхов регистрировали у 3 детей, по пробе с метахолином – у 5. У 3 из 6 детей с выявленными признаками гиперреактивности бронхов анамнез атопии не был отягощен, что позволяет предполагать связь перенесенного коклюша с развитием ГБР. Значимое повышение уровня эндогенного монооксида азота (выше 16 ppb) отмечалось у 2 пациентов из 10. При катamnестическом наблюдении установлено, что длительность кашля при коклюше варьировала от 3 до 6 месяцев, причем у пациентов с положительными результатами нескольких тестов она была максимальной. У 2 из 3 детей с бронхиальной астмой выявлены повышенные уровни FeNO и пробы с метахолином. Катamnестическое наблюдение показало, что коклюш обусловил утяжеление бронхиальной астмы и потребовал коррекции терапии.

Заключение. Проведенное пилотное исследование по оценке бронхопровокационных проб позволяет считать вероятным формирование гиперреактивности бронхов у реконвалесцентов коклюша, в том числе без анамнеза

Abstract

Objective: to assess the presence and degree of bronchial hyperreactivity in convalescents of whooping cough based on the results of bronchial provocation tests.

Materials and methods. Using bronchial provocative samples with a 0,02/0,33 % histamine solution and 0,33 % methacholine solution on a PROVOTEST-2 apparatus from PARI, bronchial hyperreactivity was studied in 12 pertussis convalescents aged 7 to 17 years. The level of endogenous nitrogen monoxide in exhaled air (FeNO) was measured using a portable NObreath electrochemical analyzer (from Bedfont Scientific Ltd.).

The results. According to the results of BPP, 6 of 12 convalescents of whooping cough were found to have bronchial hyperreactivity of varying degrees. When conducting a breath test with a histamine solution, bronchial hyperreactivity was recorded in three children, in a sample with methacholine, in five. In 3 out of 6 children with revealed signs of bronchial hyperreactivity, the history of atopy was not burdened, which suggests a connection between the pertussis and the development of bronchial hyperreactivity. A significant increase in the level of endogenous nitric monoxide (above 16 ppb) was observed in 2 out of 10 patients. Follow-up observation showed that the duration of cough with whooping cough ranged from 3 to 6 months, and in patients with positive results of several tests it was maximum. Two out of three children with bronchial asthma showed elevated levels of FeNO and samples with methacholine. Follow-up observation showed that whooping cough aggravated bronchial asthma and demanded correction therapy.

Conclusion. A pilot study on the evaluation of bronchial provocative tests suggests that the formation of bronchial hyperreactivity in convalescents of whooping cough is probable, including without a history of atopy, which increases the risk of developing bronchial asthma, however, additional studies are required for a final conclusion.

атопии, что повышает риск развития у них бронхиальной астмы, однако для окончательного заключения требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: коклюш, дети, гиперреактивность бронхов.

Введение

Гиперреактивность бронхов (ГРБ), характеризующаяся повышенной реакцией бронхов на раздражители, при которой бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие как инфекционных патогенов, так и неинфекционных факторов, характерна для целого ряда преимущественно хронических заболеваний респираторного тракта. Наряду с возможным воздействием различных физических, химических и фармакологических факторов (физические нагрузки, эмоциональное напряжение, вдыхание холодного воздуха, гипервентиляция, резкие запахи и др.), состояние ГРБ нередко ассоциируют с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями, а также с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму [1, 2]. Роль гиперреактивности бронхов в патогенезе коклюша до настоящего времени не доказана в связи со сложностью, а в большинстве случаев технической невозможностью постановки бронхопровокационных проб в острый период заболевания из-за опасности развития тяжелых приступов кашля, а также задержек дыхания во время выполнения дыхательных тестов. Наблюдение и обследование реконвалесцентов также представляет существенные сложности, т.к. пробы на ГРБ технически могут выполняться в условиях пульмонологического отделения, где есть сертифицированные специалисты и только у детей в возрасте старше 5–7 лет. Оценивать ГРБ у данной категории пациентов можно только в периоде реконвалесценции. У детей старшего возраста и подростков-реконвалесцентов коклюша приступообразный кашель, как правило, прекращается в течение 25–30 дней, в этот период ребенок может представлять эпидемиологическую опасность, поэтому подобных исследований в литературе не описано. Тем не менее, существует гипотеза о том, что длительная колонизация носоглотки детей *Bordetella pertussis* является важной причиной бронхиальной астмы и аллергической сенсibilизации, даже при отсутствии клинических проявлений манифестной коклюшной инфекции [3].

Тем не менее, ГРБ может играть важную роль в патогенезе коклюша, обуславливая длительное сохранение кашля и его «возвраты» в периоде реконвалесценции. Известно, что отрицательные эмоции, нервно-психические и физические нагрузки могут вызвать приступы пароксизмального

Key words: whooping cough, children, bronchial hyper-reactivity.

кашля у больных и реконвалесцентов коклюша, а также больных бронхиальной астмой и другими хроническими воспалительными заболеваниями легких, сопровождающимися развитием ГРБ. Развитие гиперреактивности бронхов при коклюше, вероятно, связано с действием специфических антигенов и токсинов *Bordetella pertussis* и ряда неспецифических факторов. К специфическим факторам можно отнести трахеальный цитотоксин, поражающий клетки цилиндрического эпителия дыхательных путей, вызывающий цилиостаз, коклюшный токсин, усиливающий сенсibilизацию к гистамину, блокирующий β_2 -адренорецепторы, а также аденилатциклазный токсин, повышающий уровень циклического аденозинмонофосфата в клетке, увеличивающий секрецию слизи. Наряду с антигенами и токсинами *Bordetella pertussis*, развитию ГРБ у больных способствуют активация свободнорадикального окисления, приводящая к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения антиоксидантной защиты, дисбаланс микроэлементов, повышение уровня Ig E [4].

Цель исследования — оценить наличие и степень гиперреактивности бронхов у реконвалесцентов коклюша на основании результатов бронхопровокационных тестов.

Материалы и методы

На базе инфекционно-пульмонологического отделения Детской городской больницы Святой Ольги (ДГБ № 4) с целью выявления гиперреактивности бронхов обследовано 12 детей в периоде реконвалесценции коклюша. Диагноз «Коклюш» у данной группы больных был лабораторного подтвержден в остром периоде заболевания исследованием мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиСенс® *Bordetella* multi-FL» (Москва) на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ). В периоде реконвалесценции перед проведением бронхопровокационных проб (БПП) бактериальную нагрузку определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ) на базе лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней с помощью тест-систем производ-

ства Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки с чувствительностью менее 0,1 ГЭ ДНК *B. pertussis*. [5].

БПП с растворами гистамина (0,02/0,33%) и метахолина (0,33%) проводили на аппарате PROVOTEST-2 фирмы PARI на базе дневного стационара инфекционно-пульмонологического отделения ДГБ №4 детям в периоде реконвалесценции коклюша (не ранее 4–5 недель от начала заболевания). Оценка степени гиперреактивности проводилась согласно международным рекомендациям Германской ассоциации пульмонологов и Центральной организации безопасности и охраны труда (Working Group on Inhalation Provocation Tests, edited by D. Kohler, G. Klein). Степень ГРБ выявлялась с помощью дозиметрического метода. Функция внешнего дыхания оценивалась на аппарате MASTERSCREEN фирмы Erich Jaeger. БПП проводились в течение 2 дней в утренние часы. Один день занимала проба с раствором гистамина, на следующий день проводилась проба с раствором метахолина.

БПП с гистамином представляет собой 8-ступенчатый тест. О высокой степени ГРБ свидетельствовало снижение ОФВ₁ на 20% при подаче аэрозоля, содержащего от 1,9 до 15,0 микрон гистамина; о средней степени ГРБ — от 30,0 до 60,0 микрон гистамина; о легкой степени — от 120,0 до 240,0 микрон гистамина (табл. 1). Между ингаляциями аэро-

золя проходило не менее 10 мин. Оценка функции дыхания проводилась после каждой ингаляции с гистамином для выявления возможных нарушений бронхиальной проходимости и оценки степени падения ОФВ₁. Тест прекращался при снижении объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на 20% по сравнению с начальным значением.

БПП с метахолином проводили с помощью пятиступенчатого теста. Высокая степень ГРБ определялась при снижении ОФВ₁ на 20% при содержании метахолина во вдыхаемом аэрозоле в дозе 15,2 микрон, средняя — в дозе от 30,4 до 60,7 и легкая — от 121,4 до 242,0 (табл. 2).

После проведения БПП пациент в течение 30 мин находился под наблюдением медицинского персонала для своевременного оказания помощи в случае развития бронхообструктивного синдрома.

Сложность в проведении данного исследования состояла также в том, что ребенку приходилось делать 9 раз маневр функции внешнего дыхания для БПП с раствором гистамина и 6 раз для метахолинового теста.

Наличие ГРБ также дополнительно оценивали при измерении эндогенного монооксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью портативного электрохимического анализатора NObreath (фирмы Bedfont Scientific Ltd.). В руководстве экспертов Американского торакального общества по применению FeNO в клинической практике отмечено, что медиана значений этого показателя в общей популяции составляет 16 ppb

Таблица 1

Протокол бронхопровокационной пробы с гистамином

Стадии	Объем аэрозоля (литры)	Концентрация гистамина (%)	Индивидуальная доза гистамина (микроны)	Оценка результатов (степень ГРБ)
1	1	0,02	1,9	Высокая
2	2	0,02	3,8	
3	4	0,02	7,5	
4	8	0,02	15,0	
5	1	0,33	30,0	Средняя
6	2	0,33	60,0	
7	4	0,33	120,0	Низкая
8	8	0,33	240,0	

Таблица 2

Протокол бронхопровокационной пробы с метахолином

Стадии	Объем аэрозоля (литры)	Концентрация метахолина (%)	Индивидуальная доза метахолина (микроны)	Оценка результатов (степень ГРБ)
1	0,5	0,33	15,2	Высокая
2	1	0,33	30,4	Средняя
3	2	0,33	60,7	
4	4	0,33	121,4	Низкая
5	8	0,33	242,9	

(частиц на 1 миллиард). Процедуру проводили утром натощак, при этом пациенты делали глубокий вдох и спокойный выдох в мундштук. Через 8 с на мониторе отобразится результат исследования. Обследованные пациенты не получали бронхолитиков, трое из обследованных пациентов, страдавшие бронхиальной астмой и получавшие поддерживающую терапию, прекращали использование короткодействующих бронхолитиков за 6 ч до исследования, бронхолитиков продолжительного действия — за 12 ч до проведения пробы.

Результаты и обсуждение

В рамках пилотного исследования наблюдались 12 реконвалесцентов коклюша в возрасте от 7 до 17 лет, средний возраст которых составил 12 лет.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) согласие законного представителя ребенка на проведение бронхопровокационных проб;
- 2) возраст старше 7 лет;
- 3) понимание процедуры проведения дыхательных маневров;
- 4) базовое значение объема форсированного выдоха за 1 мин более 70%;
- 5) период реконвалесценции коклюша (более 4–5 недель от начала заболевания);
- 6) отсутствие бронхообструктивных заболеваний за 1 месяц до проведения проб;
- 7) прекращение использования короткодействующих бронхолитиков за 6 ч до исследования, бронхолитиков продолжительного действия за 12 ч до проведения проб.

При проведении исследования соблюдались критерии безопасности бронхопровокационных проб:

- 1) стандартный протокол и низкие начальные концентрации;
- 2) базовое значение ОФВ₁ более 70%;
- 3) отсутствие существенной бронхоконстрикции после распыления растворителя;
- 4) наличие обученного опытного медицинского персонала;
- 5) возможность при необходимости быстрого использования кислорода, бронхолитиков, ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

Анализ показал, что сроки проведения БПП от начала заболевания коклюшем колебались от 2 до 6 месяцев: через 2 месяца обследовано 6 детей, через 3 месяца — 3 ребенка, через 4, 5 и 6 месяцев от начала заболевания — по 1 ребенку. При оценке вакцинального статуса установлено, что привиты в анамнезе были 10 человек из 12 в возрасте от 10 до 17 лет, из которых 1 ребенок — с нарушением графика, 2 ребенка 7 и 8 лет не были привиты против коклюша. Аллергоанамнез был отягощен у 5 детей из 12, из них 3 ребенка страдали бронхиальной астмой,

2 — атопическим дерматитом и рецидивирующим бронхообструктивным синдромом (БОС). В остром периоде коклюша у всех детей отмечался типичный приступообразный кашель. На момент обследования у всех детей сохранялся преимущественно сухой кашель, в ряде случаев отмечали редкие приступы кашля. Появление приступообразного кашля в периоде реконвалесценции дети и их родители связывали преимущественно с физической нагрузкой (61% случаев), реже — с воздействием холодного воздуха (28%) и эмоциональными факторами (11%). Подобные воздействия физических и других факторов характерны для пациентов с гиперреактивностью бронхов [2]. В периоде реконвалесценции коклюша подобные явления отмечались родителями впервые, кроме детей с фоновой бронхиальной астмой, что давало возможность ассоциировать эти явления с перенесенным коклюшем. В предшествующих публикациях нами описана возможность длительного сохранения у реконвалесцентов коклюша (до 5–6 месяцев) фрагментов ДНК *B. Pertussis* (методом ПЦР-РВ), что свидетельствует о возможности их персистенции. На момент проведения БПП у 5 из 8 обследованных реконвалесцентов методом количественной ПЦР-РВ выявляли низкое количество возбудителя коклюша (10^1 — 10^3 коп/мл). У 3 из 8 обследованных детей генетического материала бордетелл у реконвалесцентов коклюша не обнаружено. Большинство детей с выявленными ГЭ ДНК *B. pertussis* были обследованы через 2–3 месяца от начала коклюша. Подробная характеристика обследованных детей представлена в таблице 3.

По результатам проведенных БПП у половины обследованных детей (6/12) в периоде реконвалесценции коклюша была установлена гиперреактивность бронхов различной степени (табл. 4).

При проведении дыхательного теста с раствором гистамина у 2 детей выявлена гиперреактивность легкой степени, у 1 ребенка — средней степени.

При проведении дыхательного теста с раствором метахолина выявлена гиперреактивность бронхов у 5 обследуемых: у 3 детей — гиперреактивность легкой степени, у 1 ребенка — гиперреактивность средней степени, у 1 ребенка с течением бронхиальной астмы — высокой степени.

У 2 детей по результату БПП с раствором гистамина и метахолина установлена гиперреактивность бронхов: у ребенка 8 лет — гиперреактивность легкой степени, у ребенка 11 лет — гиперреактивность средней степени. У 3 из 6 детей с выявленными признаками ГРБ анамнез атопии не был отягощен, что позволяет предполагать связь перенесенного коклюша с развитием ГРБ.

Наличие ГРБ у реконвалесцентов коклюша дополнительно оценивали при измерении эндогенного монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе.

Таблица 3

Характеристика обследованных реконвалесцентов коклюша

№	Возраст, лет	Вакцинальный статус	Анамнез атопии	Сроки от начала коклюша, мес.	Результаты ПЦР-РВ (коп/мл) в сроки проведения БПП
1	10	Нарушение графика	Неотягощен	2	$4,7 \times 10^2$
2	7	Не привит	Неотягощен	2	$2,6 \times 10^1$
3	16	По возрасту	БА легкой степени	3	$4,6 \times 10^1$
4	12	По возрасту	БА тяжелой степени	5	Отрицательный
5	11	По возрасту	Неотягощен	3	$1,9 \times 10^3$
6	11	По возрасту	Неотягощен	6	Не делали
7	13	По возрасту	БА средней степени	4	Не делали
8	13	По возрасту	АД, рецидив БОС	3	$5,2 \times 10^1$
9	10	По возрасту	Неотягощен	2	Отрицательный
10	8	Не привит	Неотягощен	2	Отрицательный
11	17	По возрасту	АД, рецидив БОС	2	Не делали
12	15	По возрасту	Неотягощен	2	Не делали

Таблица 4

Результаты проведения БПП с растворами гистамина и метахолина, а также оценки количества оксида азота в выдыхаемом воздухе

№	ГРБ по пробе с гистамином	ГРБ по пробе с метахолином	FeNO ppb	Длительность кашля в катамнезе, мес.
1	Легкой степени	Отрицательная	Не делали	3
2	Отрицательная	Легкой степени	Не делали	4
3**	Отрицательная	Отрицательная	9	5
4**	Не проводили	Высокой степени	31	6
5	Отрицательная	Отрицательная	0	5
6	Средней тяжести	Средней тяжести	16	6
7**	Отрицательная	Легкой степени	24	6
8*	Отрицательная	Отрицательная	14	3
9	Отрицательная	Отрицательная	9	3
10	Легкой степени	Легкой степени	4	3
11*	Отрицательная	Отрицательная	6	3
12	Отрицательная	Отрицательная	10	3

* — дети с атопическим дерматитом и БОС;

** — дети с бронхиальной астмой.

NO — свободный радикал, производимый клетками, практически всех органов и тканей человека, среднее время жизни которого в организме составляет около 5 с. NO образуется из аминокислоты L-аргинин под действием фермента, индуцибельная NO-синтаза. Моноксид азота является маркером воспалительных процессов, протекающих в нижних дыхательных путях, что особенно значимо для диагностики, прогнозирования и контроля за терапией бронхиальной астмы и бронхо-

обструктивных заболеваний. Использование анализа на содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе в качестве простого дыхательного теста при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся их воспалением, является простым, неинвазивным и безопасным тестом, который может применяться, в том числе у детей. Патологическое влияние NO на дыхательные пути больных с длительным поражением бронхолегочной системы, к которым можно отнести больных коклюшем,

проявляется провоспалительным действием, способствующим развитию ГРБ. У больных и реконвалесцентов повышение уровня NO может рассматриваться как косвенный маркер активности воспаления в дыхательных путях.

Значимое повышение уровня эндогенного монооксида азота (выше 16 ppb) отмечалось у 2 пациентов из 10: у девочки 12 лет с тяжелым течением бронхиальной астмы уровень NO в выдыхаемом воздухе составил 31 ppb, что сочеталось с установленной ГРБ высокой степени при проведении бронхопровокационной пробы с метахолином. У мальчика 13 лет со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, с гиперреактивностью легкой степени по результату БПП с метахолином также отмечалось повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе до 24 ppb.

При катamnестическом наблюдении установлено, что длительность кашля при коклюше варьировала от 3 до 6 месяцев, причем у пациентов 4, 6 и 7 длительность постинфекционного кашля была максимальной (6 месяцев катamnестического наблюдения), и БПП проводили в более поздние сроки от начала заболевания (5, 6 и 4 месяца соответственно). Катamnестическое наблюдение также показало, что перенесенная коклюшная инфекция утяжелила течение бронхиальной астмы, что потребовало коррекции базисной терапии. У 2 из 3 детей с бронхиальной астмой выявлены повышенные уровни FeNO и пробы с метахолином. У реконвалесцентов коклюша, не страдающих бронхиальной астмой, тест с оксидом азота был отрицательным.

Проведенное исследование было обусловлено длительным постинфекционным кашлем у реконвалесцентов коклюша, который очень плохо поддается терапевтическим воздействиям и длительность которого, возможно, зависит от индивидуальных особенностей пациентов.

Известно, что коклюшный токсин обладает гистаминсенсibilизирующей активностью, а трахеальный цитотоксин и дерматонекротоксин *Bordetella pertussis* непосредственно повреждают клетки цилиндрического эпителия. Длительное выделение генетического материала бордетелл, показанное нами ранее, как у больных, так и у контактных лиц, а также установленное у ряда обследованных детей (см. табл. 3) отражают длительную колонизацию возбудителем коклюша респираторного тракта, причем даже в случаях субклинического течения инфекционного процесса в очагах у контактных и лиц в периоде поздней реконвалесценции [6,7]. Описанные в статье и ранее [4] результаты соответствуют другим исследованиям, показавшим формирование ГБР у детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом [8]. При этом *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* не толь-

ко приводили к формированию ГБР, но и в случаях их выявления у больных бронхиальной астмой усугубляли ее течение, у части детей приводит к дебюту астмы. Эти длительно персистирующие атипичные бактерии способствовали формированию Т-хелперного иммунного ответа 2 типа, что подтверждалось повышением содержания IgE в плазме крови [8]. Аналогичные изменения также в ряде случаев отмечены у больных коклюшем детей, особенно раннего возраста [4]. Важным фактором, вероятно, способствующим развитию и сохранению ГРБ у реконвалесцентов коклюша, является выявленная в последние годы способность *Bordetella pertussis* к длительной персистенции.

Заключение

Полученные в пилотном исследовании результаты бронхопровокационных проб с растворами гистамина и метахолина подтверждают вероятность формирования у реконвалесцентов коклюша, в том числе без анамнеза атопии, гиперреактивности бронхов, что может свидетельствовать о риске развития бронхиальной астмы и отчасти объясняет длительность сохранения кашля. Наиболее тяжело коклюш переносят пациенты, страдающие бронхиальной астмой, у которых отмечают не только более тяжелые и длительные клинические проявления коклюша, но и высокие маркеры гиперреактивности бронхов. Длительность периода реконвалесценции коклюша (до 6 месяцев), отсутствие эффекта от противокашлевой и других видов терапии обуславливают необходимость исключения дебюта бронхиальной астмы, в том числе у пациентов без отягощенного анамнеза атопии. Возможно, дифференцирующим мог бы стать тест определения количества оксида азота в выдыхаемом воздухе. Предлагаемые в периоде реконвалесценции коклюша тесты позволят выделить группу диспансерного наблюдения для своевременной диагностики бронхиальной астмы и проведения ранних реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Самсонова, И.П. Гиперреактивность дыхательных путей и ее диагностика у часто болеющих детей. / И.П. Самсонова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. — Вып. 46. — С. 109–115.
2. Шихнебиев, Д.А. Гиперреактивность бронхов: сущность феномена и роль вирусной инфекции в ее развитии / Д.А. Шихнебиев // Вестник ДГМА. — 2017. — № 2 (23). — С. 78–84.
3. Rubin K., Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. Medical Hypotheses. 2018; 120: 101-115. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
4. Бабаченко, И.В. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе коклюша у детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия. — 2006. — №3. — С. 24–29.

5. Патент № 2506316 Российская Федерация. Способ диагностики коклюша и определения авирулентных мутантов возбудителя и диагностический набор / Каратаев Г.И., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю.; опубл. 10.02.2014.

6. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17–24.

7. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.

8. Рукуйжа, М.С. *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*: диагностика, роль в формировании бронхообструктивного синдрома и обострении бронхиальной астмы / М.С. Рукуйжа [и др.] // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7. — С. 1020–1024.

References

1. Samsonova I.P. Hyperreactivity of the respiratory tract and its diagnosis in frequently ill children. / I.P. Samsonova // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. — 2012. — вып. 46. — С. 109-115.

2. Shikhnebiyev D.A. Hyperresponsiveness of the bronchi: the essence of the phenomenon and the role of viral infection in its development. / D.A. Shikhnebiyev // *Vestnik DGMA*. — 2017. — № 2 (23). — С. 78-84.

3. Rubin K., Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. *Medical Hypotheses*. 2018; 120: 101-115. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

4. Babachenko I.V. The role of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of pertussis in children / I.V. Babachenko, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina i dr. // *Pediatrics*. — 2006. — №3. — С. 24-29.

5. Patent № 2506316 Rossiyskaya Federatsiya. A method for the diagnosis of whooping cough and determination of avirulent pathogen mutants and diagnostic kit / Karatayev G.I., Sinyashina L.N., Medkova A.YU.; opubl. 10.02.2014.

6. Nesterova YU.V. Clinical and diagnostic value of genetic markers of *Bordetella pertussis* in contact persons in family foci / YU.V. Nesterova, A.YU. Medkova, I.V. Babachenko i dr. // *Zhurnal infektologii*. — 2019. — №1 (11). — С. 17-24.

7. Babachenko I.V. Clinical and epidemiological aspects of pertussis in children in conditions of mass vaccination. / I.V. Babachenko, YU.V. Nesterova, YU.YU. Chernyshova i dr. // *Zhurnal infektologii*. — 2019. — №2 (11). — С. 88-96.

8. Rukuyzha M.S. *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: diagnosis, role in the formation of bronchial obstructive syndrome and exacerbation of bronchial asthma. / M.S. Rukuyzha, S.N. Nezabudkin, D.S. Korostovtsev, D.S. Medvedev. // *Meditinskiye nauki. Fundamental'nyye issledovaniya*. — 2014. — № 7. — С. 1020-1024.

Авторский коллектив:

Нестерова Юлия Васильевна — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: (812)346-31-24, e-mail: neste.julia@mail.ru

Орлов Александр Владимирович — заведующий отделением № 3 Детской городской больницы Святой Ольги, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; к.м.н.; тел.: + 7-921-752-18-72, e-mail: orlovcf@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций 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.: + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ИММУНИТЕТА У СТУДЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, Е.В. Баракина, Т.М. Чернова, Н.В. Павлова, О.В. Булина, А.Н. Назарова

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

Characteristics of measles immunity in students of the pediatric faculty of a medical university

D.O. Ivanov, V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, E.V. Barakina, T.M. Chernova, N.V. Pavlova, O.V. Bulina, A.N. Nazarova
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить напряженность противокорьевого иммунитета у студентов I–VI курсов педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Материалы и методы: определены титры антител к вирусу кори у 986 студентов I–VI курсов в мае – июне 2019 г. Уровень противокоревых антител определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты: положительные (защитные) титры противокоревых антител выявлены у 555 чел. (56,4 %), отсутствие противокорьевого иммунитета установлено у 431 чел. (43,6 %), в том числе у 57 чел. (5,8 %) специфические антитела не обнаружены. Выявлена взаимосвязь уровня коллективного иммунитета и длительности периода после последней прививки против кори.

Заключение: у большинства обследованных студентов (96,2 %) защитные титры противокоревых антител сохранялись в течение 10 лет после проведения последней прививки. В дальнейшем отмечалось значительное снижение уровня противокоревых антител. Всем студентам, не имеющим защитного титра IgG, показана вакцинация против кори живой коревой вакциной в соответствии с инструкцией по применению.

Ключевые слова: корь, специфический иммунитет, студенты.

Abstract

Objective: to evaluate the intensity of measles immunity in students of I–VI courses of the pediatric faculty of St. Petersburg State Medical University.

Materials and methods: titers of antibodies to measles virus were determined in 986 students of I–VI courses in May–June 2019. The level of measles antibodies was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: positive (protective) titres of measles antibodies were detected in 555 people. (56.4 %), the absence of measles immunity was found in 431 people. (43.6 %), including 57 people. (5.8 %) specific antibodies were not detected. The relationship between the level of collective immunity and the duration of the period after the last vaccination against measles was revealed.

Conclusions: in the majority of examined students (96.2 %), protective titers of measles antibodies remained for 10 years after the last vaccination. Subsequently, a significant decrease in the level of measles antibodies was noted. All students who do not have a protective IgG titer are shown measles vaccination with live measles vaccine in accordance with the instructions for use.

Key words: measles, specific immunity, students.

Введение

Корь в современных условиях остается глобальной проблемой здравоохранения [1, 2, 3]. Стратегия ВОЗ по проведению массовой активной вакцинации и дополнительной иммунизации восприимчивого населения в рамках программы «Здоровье для всех в XXI веке» привела к значительному снижению заболеваемости и смертности от данной инфекции [4, 5].

В 2002 г. Американский регион сертифицирован ВОЗ как свободный от эндемичной кори [6]. Однако, несмотря на проводимые мероприятия, в период после 2008–2010 гг. вспышки заболева-

ний корью регистрируются на всех континентах. В 2017–2019 гг. в мире наблюдается рост заболеваемости корью, крайне неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в Украине, Грузии, Албании, Черногории, Греции, Румынии, Франции и др. В 2018 г. Албания, Чехия, Греция и Великобритания потеряли статус стран, победивших корь [7–10].

В Российской Федерации в 2007–2011 гг. наблюдались самые низкие показатели заболеваемости корью. Был достигнут критерий ВОЗ по заболеваемости для периода элиминации данной инфекции — менее одного случая на 1 млн на-

селения. В 2018 г. показатель заболеваемости корью увеличился более чем в 3 раза по сравнению с 2017 г. (1,73 и 0,5 на 100 тыс. населения соответственно) и продолжил рост в 2019 г.: по итогам 6 мес. он составил 2,21 на 100 тыс. населения, что в 1,9 раза выше по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года [11].

В г. Санкт-Петербурге эпидемиологическая ситуация по кори ухудшилась в 2018 г., когда показатель заболеваемости превысил средний уровень 2013–2017 гг. в 4,3 раза и составил 1,02 на 100 тыс. населения. Всего за год зарегистрировано 54 случая кори, из них 22 — у детей до 17 лет, 32 — у взрослых. В 2019 г. количество заболевших корью увеличилось до 100 чел., в том числе 34 чел. в возрасте до 17 лет. Показатель заболеваемости составил 1,87 на 100 тыс. населения [12].

Наблюдаемый в мире рост заболеваемости корью свидетельствует о снижении популяционного иммунитета против данной инфекции вследствие низкого охвата населения прививками, неадекватного иммунного ответа на введение живой коревой вакцины, что встречается, например, у часто болеющих, ВИЧ-инфицированных детей [13–16]. Уровень титра специфических антител зависит также от качества используемых вакцин, соблюдения правил «холодовой цепи» [17].

Напряженность коллективного иммунитета населения против кори объективно можно оценить только по результатам серологического обследования. В соответствии с методическими указаниями по организации серологического мониторинга в РФ проводится многоцелевое обследование так называемых индикаторных групп населения. Результаты серологического обследования детей в возрасте 3–4 лет и 9–10 лет позволяют оценить уровень противокорьевого иммунитета после вакцинации и ревакцинации; 16–17 лет — результативность ревакцинации в отдаленные сроки, а также уровень иммунной прослойки во вновь формирующихся коллективах средних и высших учебных заведений. Данные, полученные при обследовании взрослых в возрасте от 25 до 35 лет, привитых против кори, характеризуют состояние специфического иммунитета среди молодого взрослого населения; в возрасте 40 лет и старше — фактическую защищенность взрослого населения от кори [17].

В условиях роста заболеваемости корью целесообразно широкое серологическое обследование населения всех возрастных групп, в первую очередь студентов высших образовательных учреждений как самую активную, контактную и мобильную часть популяции.

Цель исследования — оценить напряженность противокорьевого иммунитета у студентов

I–VI курсов педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Задачи исследования

1. Провести анализ прививочного анамнеза у студентов I–VI курсов педиатрического факультета СПбГПМУ.

2. Выявить долю студентов, имеющих защитные титры специфических антител к вирусу кори.

3. Оценить взаимосвязь между длительностью периода после последней прививки и уровнем защиты от кори у студентов I–VI курсов.

Материалы и методы

Определение титра специфических антител к вирусу кори проводилось в соответствии с Постановлением главного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу [18] у 986 студентов I–VI курсов педиатрического факультета СПбГПМУ в мае — июне 2019 г. Прививочный анамнез оценивали на основании сведений Сертификатов о профилактических прививках 986 студентов (форма №156/у) [19].

Исследование проводили на базе вирусологической лаборатории СПбГПМУ (заведующая лабораторией Л.Н. Марапулец). Забор крови из вены осуществляли утром натощак в количестве 5,0 мл. Уровень специфических противокоревых антител класса IgG определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ВектоКорь IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ). В соответствии с инструкцией по применению тест-системы при обнаружении титра антител менее 0,12 МЕ/мл результат считался отрицательным; 0,12–0,18 МЕ/мл — неопределенным, в обоих случаях рекомендуется вакцинация. Титр антител IgG против вируса кори 0,18 МЕ/мл и более свидетельствует о положительном результате (защитный титр) [20].

Статистическая обработка данных проводилась на ПК с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013. Рассчитывались средняя арифметическая, ошибка средней арифметической, t-критерий Стьюдента, χ^2 (Хи-квадрат Пирсона) [21].

Результаты и обсуждение

В 2018/2019 учебном году на педиатрическом факультете СПбГПМУ обучалось 2797 студентов в возрасте от 17 до 29 лет (средний возраст — $22,10 \pm 1,19$ лет), 986 чел. (35,3%) обследовано на наличие специфических антител против кори (табл. 1).

Оценка прививочного анамнеза студентов I–VI курсов показала (табл. 2), что 893 чел. (90,6%) привиты согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ — вакцинация в 12 мес., ревакцинация в 6 лет (1 схема) [22]. По

Таблица 1

Количество студентов I–VI курсов педиатрического факультета, обследованных на наличие коревых антител

Курс	Количество обучающихся		Средний возраст, лет	Количество обследованных на антитела к вирусу кори	
	Абс.	%		Абс.	%
I	569	20,2	19,46±0,94	276	48,5
II	501	17,9	20,80±1,35	117	23,4
III	418	14,9	21,78±1,28	270	64,5
IV	451	16,2	22,64±1,16	152	33,7
V	432	15,4	23,56±1,06	78	18,0
VI	426	15,3	24,38±1,35	93	21,8
Всего	2797	100	22,10±1,19	986	35,3

Таблица 2

Схемы вакцинации против кори у обследованных студентов I–VI курсов педиатрического факультета

Курс	Привитые против кори по 1 схеме		Привитые против кори по 2 схеме		Привитые против кори по 3 схеме	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	273	98,9	3	1,1	0	0
II	102	87,2	11	9,4	4	3,4
III	245	90,7	16	6,0	9	3,3
IV	134	88,2	13	8,6	5	3,2
V	64	82,1	10	12,8	4	5,1
VI	75	80,6	12	12,9	6	6,5
Всего	893	90,6	65	6,6	28	2,8

индивидуальному графику в возрасте от 12 мес. до 18 лет (2 схема) вакцинированы 65 чел. (6,6%), 28 студентам (2,8%) прививка против кори сделана в возрасте старше 18 лет (ранее не болели, не привиты, привиты однократно или не имели сведений о прививках) (3 схема).

Как видно из таблицы 2, доля студентов, привитых по 1 схеме, оказалась наибольшей на I и III курсах (98,9% и 90,7% соответственно), по 2 схеме — на V и VI курсах (12,8% и 12,9% соответственно). Вакцинация по индивидуальному графику, как правило, связана с частыми респираторными заболеваниями, наличием хронической патологии и, следовательно, частыми медицинскими отводами от профилактических прививок. Привитых по 3 схеме среди студентов I курса не выявлено, на II–VI курсах их доля колебалась от 3,2% до 6,5%. Наиболее частой причиной вакцинации студентов по 3 схеме является отсутствие документального подтверждения о прививках против кори.

Сроки после проведения последней прививки против кори возрастали от 12,63±2,32 лет у первокурсников до 17,28±3,32 лет у выпускников ($p \geq 0,05$) (табл. 3). Полученные данные соответствуют прививочному анамнезу (большинство студен-

тов вакцинированы против кори в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ) и возрасту обучающихся (увеличивался от 19,46±0,94 лет у студентов I курса до 24,38±1,35 — у студентов VI курса).

Таблица 3

Сроки после последней прививки против кори и уровни титров противокоревых антител у обследованных студентов I–VI курсов педиатрического факультета

Курс	Длительность периода после последней прививки против кори, в среднем лет	Уровень титра антител, в среднем ($M \pm m$), МЕ/мл
I	12,63±2,32 *	0,39±0,02 *
II	13,79±3,15 *	0,48±0,01 *
III	14,59±2,93 *	0,54±0,01 *
IV	15,23±2,62 *	0,44±0,02 *
V	16,41±3,26 *	0,43±0,01 *
VI	17,28±3,32 *	0,41±0,01 *

* — различия в показателях у студентов I–VI курсов статистически не значимы.

Уровень титра противокоревых антител у студентов разных курсов статистически не отличался и составлял в среднем от $0,39 \pm 0,02$ до $0,54 \pm 0,01$ (см. табл. 3).

Как видно из таблицы 4, у 555 чел. (56,4%) установлены защитные титры антител против кори. Наибольшее количество защищенных от кори лиц выявлено на VI курсе (63 чел. — 67,7%), наименьшее — на II курсе (59 чел. — 50,4%). В то же время почти половина обследованных (431 чел. — 43,6%) не имели защитного титра антител.

Анализ данных студентов, не имеющих защиты против кори, показал, что неопределенные титры выявлены у 176 чел. (17,8%), наибольший удельный вес отмечен у студентов III и IV курсов (21,5% и 33,6% соответственно). Низкие титры антител против кори обнаружены у 198 чел. (20,0%) с колебаниями от 7,2% на IV курсе до 31,7% на II курсе. Нулевые титры (отсутствие специфических антител) констатированы у 57 чел. (5,8%), несмотря на имеющиеся доку-

ментально подтвержденные сведения о вакцинации против кори (табл. 5). Таким образом, не выявлено различий в частоте защищенных и незащищенных студентов в зависимости от курса, т.е. от возраста.

Анализ анамнестических данных показал, что все студенты I, V и VI курсов, не имеющие защитных титров противокоревых антител, были привиты в детстве в сроки, соответствующие Национальному календарю профилактических прививок РФ. Также вакцинированы против кори большинство студентов II, III и IV курсов, не имеющих защитных титров, однако на этих курсах среди незащищенных были привитые по индивидуальному графику (2 схема) в возрасте от 12 мес. до 18 лет (10,4%, 8,1% и 17,8% соответственно). При этом среди студентов всех курсов, получивших прививку в возрасте старше 18 лет (3 схема), т.е. менее 5 лет до момента обследования, не было ни одного с незащитными титрами антителами, все были защищены (рис. 1).

Таблица 4

Результаты серологического обследования студентов I–VI курсов педиатрического факультета на наличие коревых антител

Курс	Количество обследованных студентов					
	Имеющие положительные (защитные титры), (0,18 МЕ/мл и более)		Не имеющие защитных титров (менее 0,18 МЕ/мл)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	143	51,8	133	48,2	276	100
II	59	50,4	58	49,6	117	100
III	171	63,3	99	36,7	270	100
IV	79	52,0	73	48,0	152	100
V	40	51,3	38	48,7	78	100
VI	63	67,7	30	32,3	93	100
Всего	555	56,4	431	43,6	986	100

Таблица 5

Распределение студентов с неопределенными и незащитными титрами противокоревых антител на I–VI курсах

Курс	Количество студентов									
	Неопределенные титры (0,12–0,18 МЕ/мл)		Низкие титры (менее 0,12 МЕ/мл)		Нулевые титры (отсутствие антител)		Всего не имеющих защитного титра		Всего обследованных	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	37	13,4	80	28,9	16	5,9	133	48,2	276	100
II	10	8,5	37	31,7	11	9,4	58	49,6	117	100
III	58	21,5	35	13,0	6	2,2	99	36,7	270	100
IV	51	33,6	11	7,2	11	7,2	73	48,0	152	100
V	12	15,4	19	24,4	7	8,9	38	48,7	78	100
VI	8	8,6	16	17,2	6	6,5	30	32,3	93	100
Всего	176	17,8	198	20,0	57	5,8	431	43,6	986	100

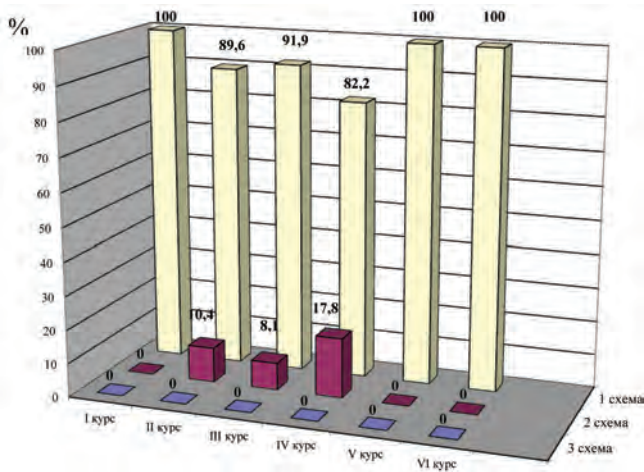


Рис. 1. Схемы вакцинации против кори студентов I–VI курсов, не имеющих защитного титра противокоревых антител

Распредив привитых в группы по времени, прошедшему после последней прививки, получили данные, подтверждающие влияние времени на сохранность защитных титров антител (рис. 2). Так, если вторая прививка против кори сделана в течение последних 5 лет, все обследованные защищены. Студенты, вакцинированные 6–10 лет назад, защищены от кори в 96,2%, а получившие последнюю прививку 11–15 лет назад, — в 56,9%, как и привитые 16–20 лет назад (в 56,3%). Следовательно, после двукратной иммунизации против кори, проведенной в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, подавляющее большинство привитых сохраняют защитные титры антител в течение 10 лет. В дальнейшем отмечается снижение уровня противокоревых антител более чем у 40% привитых. Эти данные могут объяснять заболеваемость корью двукратно привитых, что отмечено в мире в последние годы на фоне роста этой инфекции, а также требуют дальнейших популяционных исследований для решения вопроса о целесообразности изменения календаря прививок

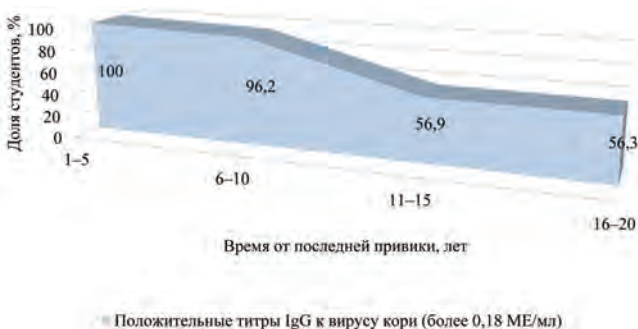


Рис. 2. Уровень коллективного иммунитета против кори в разные сроки после последней прививки

против кори, например, изменения сроков проведения второй прививки или введения третьей вакцинации у молодых взрослых.

Все студенты (431 чел.) с незащитными титрами антител (неопределенные, низкие, нулевые) были привиты живой коревой вакциной в соответствии с инструкцией по применению [23] и ответили выработкой защитного уровня противокоревых антител через 1 мес. после иммунизации.

Выводы

1. Большинство студентов I–VI курсов педиатрического факультета СПбГПМУ (90,6%) привиты согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ (вакцинация — 12 мес., ревакцинация — 6 лет).

2. Защитные титры противокоревых антител выявлены в среднем у 56,4% (555 чел.). Наличие защитных титров определяется временем, прошедшим после второй прививки (ревакцинации), через 10 лет защитный титр антител имели 96,2% студентов, при удлинении интервала число незащищенных снижается до 56,3%.

3. В условиях реализации программы ликвидации кори необходимо проведение популяционных исследований для решения вопроса о коррекции календаря прививок против этой инфекции и внедрении третьей иммунизации через 10 или более лет после второй прививки.

Литература

1. Инфекционные болезни у детей : учеб. для пед. фак. мед. вузов / И.Д. Анненкова [и др.] ; под ред. проф. В.Н. Тимченко. — 3-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 607 с.
2. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике педиатра : руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2017. — 529 с.
3. Диагностика и лечение детских инфекций: справочник / В.Н. Тимченко [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2020. — С. 476.
4. VandenEnt M., Brown D.W., Hoekstra E.J., Christie A., Cochi S.L. Measles mortality reduction contributes significantly to mortality among children less than five years of age, 1990–2008. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 203, pp. S18–S23. doi: 0.1093/infdis/jir081.
5. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) 24–26 October 2016. Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO/Europe [Accessed 31 Aug 2017]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1.
6. Batzing-Feigenbaum J., Pruckner U., Beyer A., Sinn G., Dinter A., Mankertz A., Siedler A., Schubert A., Suckau M. Spotlight on measles 2010: preliminary report to an ongoing measles outbreak in a sub population with low vaccination cover age in Berlin, Germany, January–March 2010. *Euro Surveill.*, 2010, vol. 15, iss. 13: 19527.
7. Eaton L. Measles cases in England and Wales rise sharply in 2008. *BMJ*, 2009, vol. 338, p. b533. doi: 10.1136/bmj.b533.

8. Kasper S., Holzmann H., Aberle S.W., Wassermann-Neuhold M., Gshiel H., Finstra O., Allerberger F., Schmid D. Measles outbreak in Styria, Austria, March-May 2009. *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14, iss. 40: 19347.
9. Kutty P., Rota J., Bellini W., Redd S.B., Barskey A., Wallace G. CDC. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. May 20, 2011. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.html> (20.02.2017).
10. Sugerman D.E., Barskey A.E., Delea M.G., Ortega-Sanchez I.R., Bi D., Ralston K.G., Rota P.A., Waters-Montijo K., Le Baron C.W. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role internationally undervaccinated. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, pp. 747–755. doi: 10.1542/peds.2009-1653; <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/ru/>.
11. Юнасова, Т.Н. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнасова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2019. — № 19(3). — С. 154-160. — <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-154-160>.
12. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2018 году». — http://78.rosпотребнадзор.ru/703/-/asset_publisher/8ipR/content/.
13. Царева, Н.М. Иммунный статус у часто болеющих детей, проживающих в условиях промышленного города : дисс. ... канд. мед. наук / Н.М. Царева. — Саратов, 2000. — С. 127.
14. Анпилогова, Л.В. Состояние коревого поствакцинального иммунитета у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / Л.В. Анпилогова. — М., 1986. — 20 с.
15. Заргарьянц, А.И. Длительность и напряженность поствакцинального гуморального иммунитета к вирусам кори, паротита и краснухи / А.И. Заргарьянц [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 5 (24). — С. 15–18.
16. Рулева, А.А. Профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей : Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Рулева. — СПб., 2015. — 22 с.
17. МУ 3.1.2943-11 Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В).
18. Постановление главного государственного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу № 5 от 19 июля 2018 года «Об усилении мер профилактики кори в Санкт-Петербурге». http://78.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=07f77702-a6c2-45c9-8773-70d136177d4e&groupId=935484
19. Приказ Минздрава РФ от 17.09.1993 № 220 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации».
20. Набор реагентов для иммуноферментного количественного и качественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусу кори в сыворотке (плазме) крови ВектоКорь-IgG. Инструкция по применению. Утверждена приказом Росздравнадзора № 4983-Пр/13 от 17.09.2013 г.
21. Медик В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. — М.: Финансы и статистика, 2007. — 798 с.
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 24 апреля 2019 года).
23. Инструкция по применению вакцины коревой культуральной живой сухой, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения (Вакцина коревая).

References

1. Annenkova I.D., Babachenko I.V., Bannova S.L. i dr. Infectious diseases in children: SpecLit. St. Petersburg; 2008 (In Russian).
2. Timchenko V.N., Hmylevskaja S.A. Diseases of civilization (measles, EBV-mono-nucleosis) in the practice of a pediatrician: manual for doctors: SpecLit. St. Petersburg; 2017 (In Russian).
3. Timchenko V.N., Pavlova E.B., Mihajlov I.B., Hmylevskaja S.A. Diagnosis and treatment of childhood infections: directory: SpecLit. St. Petersburg; 2020 (In Russian).
4. VandenEnt M., Brown D.W., Hoekstra E.J., Christie A., Cochi S.L. Measles mortality reduction contributes significantly to mortality among children less than five years of age, 1990–2008. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 203, pp. S18–S23. doi: 0.1093/infdis/jir081.
5. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) 24–26 October 2016. Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO/Europe [Accessed 31 Aug 2017]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1.
6. Batzing-Feigenbaum J., Pruckner U., Beyer A., Sinn G., Dinter A., Mankertz A., Siedler A., Schubert A., Suckau M. Spotlight on measles 2010: preliminary report to fan ongoing measles outbreak in a sub population with low vaccination cover age in Berlin, Germany, January-March 2010. *Euro Surveill.*, 2010, vol. 15, iss. 13: 19527.
7. Eaton L. Measles cases in England and Wales rise sharply in 2008. *BMJ*, 2009, vol. 338, p. b533. doi: 10.1136/bmj.b533.
8. Kasper S., Holzmann H., Aberle S.W., Wassermann-Neuhold M., Gshiel H., Finstra O., Allerberger F., Schmid D. Measles outbreak in Styria, Austria, March-May 2009. *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14, iss. 40: 19347.
9. Kutty P., Rota J., Bellini W., Redd S.B., Barskey A., Wallace G. CDC. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. May 20, 2011. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.html> (20.02.2017).
10. Sugerman D.E., Barskey A.E., Delea M.G., Ortega-Sanchez I.R., Bi D., Ralston K.G., Rota P.A., Waters-Montijo K., Le Baron C.W. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role internationally undervaccinated. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, pp. 747–755.
11. Junasova T.N., Gorenkov D.V., Rukavishnikov A.V., Movsesjanc A.A., Merkulov V.A. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019; 19 (3): 154-60 (In Russian).
12. Gosudarstvennyy doklad «On the state of the sanitary-epidemiological wellbeing of the population in St. Petersburg in 2018». http://78.rosпотребнадзор.ru/703/-/asset_publisher/8ipR/content/ (In Russian).
13. Careva N.M. Immunny status u chasto boleyushchikh detey, prozhivayushchikh v usloviyakh promyshlennogo goroda [The immune status of often ill children living in an industrial city] Diss. k.m.n. S., 2000: 127 (In Russian).
14. Anpilogova L.V. Sostojanie korevogo postvakcinal'nogo immuniteta u detej, prozhivajushchih v uslovijah Krajnego Severa. [The state of measles post-vaccination immunity in children living in the Far North] Avtoref. diss. k.b.n. M., 1986: 20 (In Russian).
15. Zargar'janc A.I., Jakovleva I.V., Selezneva T.S., Sviridov V.V., Belevskaja A.A. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2005; 5 (24): 15-8 (In Russian).

16. Ruleva A.A. Profilaktika kori, jepidemicheskogo parotita, krasnuhi i vetrjanoj ospy u VICH-inficirovannyh detej [Prevention of measles, mumps, rubella and chickenpox in HIV-infected children] Avtor. Diss. k.m.n. SPb., 2015: 22 (In Russian).

17. MU 3.1.2943-11 Organizacija i provedenie serologicheskogo monitoringa sostojanija kollektivnogo immuniteta k infekcijam, upravljajemyh sredstvami specificheskoy profilaktiki (difterija, stolbnjak, kokljush, kor', krasnuha, jepidemicheskij parotit, poliomielit, gepatit V) (In Russian).

18. Postanovlenie glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha po gorodu Sankt-Peterburgu №5 ot 19 ijulja 2018 goda «Ob usilenii mer profilaktiki kori v Sankt-Peterburge» http://78.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=07f77702-a6c2-45c9-8773-70d136177d4e&groupId=935484 (In Russian).

19. Prikaz Minzdrava RF ot 17.09.1993 № 220 «O merah po razvitiyu i sovershenstvovaniju infekcionnoj sluzhby v Rossijskoj Federacii» (In Russian).

20. Nabor reagentov dlja immunofermentnogo kolichestvennogo i kachestvennogo opredelenija immunoglobulinov klassa G k virusu kori v syvorotke (plazme) krovi VektoKor'-IgG. Instrukcija po primeneniju. Utverzhdena prikazom Roszdravnadzora № 4983-Pr/13 ot 17.09.2013 g (In Russian).

21. Medik V.A., Tokmachev M.S. Mathematical statistics in medicine: Finance and Statistics. Moscow; 2007 (In Russian).

22. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija RF ot 21 marta 2014 g. № 125-n «Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam» (s izmenenijami i dopolnenijami ot 24 aprelja 2019 goda) (In Russian).

23. Instrukcija po primeneniju vakciny korevoj kul'tural'noj zhivoj suhoj, liofilizat dlja prigotovlenija rastvora dlja podkozhnogo vvedenija (Vakcina korevaja) (In Russian).

Авторский коллектив:

Иванов Дмитрий Олегович — ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: detinfection@mail.ru

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Павлова Елена Борисовна — доцент кафедры фармакологии, с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: infarm@bk.ru

Баракина Елена Владимировна — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: elenabarakina@mail.ru

Чернова Татьяна Маратовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: t-chernova@mail.ru

Павлова Наталья Валерьевна — заведующая инфекционным отделением №1, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: pnv2403@yandex.ru

Булина Оксана Владимировна — доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: detinfection@mail.ru

Назарова Анна Николаевна — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: detinfection@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2017–2018 ГГ. И 2018–2019 ГГ.

Д.А. Гужов¹, Е.А. Елпаева¹, М.А. Егорова¹, В.А. Едер¹, И.Л. Барановская¹, С.А. Клотченко¹, И.И. Токин¹, А.В. Васин^{1,2}

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

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring in St. Petersburg during the 2017–2018 and 2018–2019 epidemic seasons

D.A. Guzhov¹, E.A. Elpaeva¹, M.A. Egorova¹, V.A. Eder¹, I.L. Baranovskaya¹, S.A. Klotchenko¹, I.I. Tokin¹, A.V. Vasin^{1,2}

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

² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: сравнительный анализ эпидемиологических данных и клинических характеристик течения острых респираторных инфекций у больных в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.

Материалы и методы: в исследование включено 457 пациентов, находившихся на лечении в клиниках Санкт-Петербурга в 2017–2019 гг., с симптомами острых респираторных инфекций, проведен анализ эпидемиологических данных и клинических характеристик течения заболеваний. Методом полимеразной цепной реакции определен вид патогена. Статистический анализ проведен с использованием методов математической статистики при помощи пакета Statistica 10, StatSoft Inc.

Результаты. В сезон 2017–2018 гг. было характерно преобладание инфекций, вызванных вирусами гриппа В и А (H3N2). В сезоне 2018–2019 гг. было отмечено большее число случаев острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа, вызванного вирусом гриппа А (H1N1pdm); вирус гриппа В регистрировали в единичных случаях. Характерным симптомом в сезоне 2017–2018 гг. для гриппа А (H1N1pdm) были мышечные боли и боли в горле, для бактериальных инфекций – также боли в горле. Боли в горле и инъекции сосудов склер и мягкого неба достоверно чаще были отмечены в сезоне 2017–2018 гг. по сравнению с сезоном 2018–2019 гг. Кашель и гиперемия задней стенки глотки были характерными симптомами для ОРВИ в сезоне 2018–2019 гг.

Заключение: рассмотренные два эпидемических сезона характеризовались не только различной частотой острых респираторных инфекций, но и различной частотой их клинических проявлений. Для глобального мониторинга, оценки эффективности лечения и более детального изучения клинических особенностей острых респираторных инфекций целесообразно использовать точные, специфичные и быстрые молекулярно-биологические методы с большим количеством определяемых патогенов.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, клиническое течение, грипп.

Abstract

Objective: to analyze the epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring during the St. Petersburg 2017–2018 and 2018–2019 epidemic seasons.

Materials and methods: the study included 457 patients, treated in St. Petersburg clinics from 2017–2019, displaying symptoms of acute respiratory infection (ARI), including evaluation of their clinical histories. Pathogen types were determined by polymerase chain reaction (PCR). Data analysis was carried out using mathematical statistics methods using the Statistica 10 software package (StatSoft Inc.).

Results: in this study, we examined the epidemiological and clinical features of acute respiratory infections in St. Petersburg occurring during two epidemic seasons, 2017–2018 and 2018–2019. The 2017–2018 season was characterized by a prevalence of infections caused by influenza B viruses and influenza A subtype H3N2 viruses. In the 2018–2019 season, there was a greater number of acute respiratory viral infections (ARVIs) and infections caused by influenza A subtype H1N1pdm; influenza B virus was detected only in isolated cases. In the 2017–2018 sore throats and muscle aches were a characteristic symptom of influenza A H1N1pdm infections, of bacterial infections – only sore throats. It was shown that throat pain and vasodilation of the scleral and soft palate vessels were significantly more frequent in the 2017–2018 season, compared to the 2018–2019 season. Cough and redness of the posterior pharyngeal wall were hallmark signs of ARVIs in the 2018–2019 season.

Conclusion: according to the data, each epidemic season is characterized not only by its own type-specific acute respiratory infection frequencies, but also by different clinical manifestation frequencies. For global monitoring, treatment effectiveness evaluation, and refined study of acute respiratory infection clinical features, it is advisable to use approaches which incorporate accurate, specific, and rapid molecular biological methods capable of identifying a broad range of pathogens.

Key words: acute respiratory infections, clinical course, influenza.

Введение

В клинической практике существует соби- рательное понятие «Острые респираторные инфек- ции», которое включает заболевания преимущес- твенно верхних дыхательных путей.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) зани- мают значительную долю в структуре инфекцион- ной заболеваемости человека. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 случаев ОРИ в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Пик заболевае- мости респираторными инфекциями наблюдается в период с сентября по май [1, 2]. Следует отметить, что цифры официальной статистики не вполне от- ражают реальную картину заболеваемости ОРИ. Во-первых, значительное количество случаев ин- фекции не регистрируются, поскольку пациенты не обращаются в лечебно-профилактические уч- реждения. Во-вторых, за ОРИ могут принимать за- болевания респираторного тракта аллергической и другой этиологии [3, 4].

Несмотря на то, что ОРИ вызываются различ- ными этиологическими агентами (вирусами грип- па и парагриппа, рино-, адено-, коронавирусами, а также бактериями), их объединяет общность путей передачи, особенностей патогенеза, а также клини- ческих проявлений. Характер течения инфекцион- ного процесса определяется сложной системой за- щитных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции микроорганизмов и их элиминацию [5]. Также стоит отметить, что во время и после перенесенного острого респиратор- ного вирусного заболевания имеет место истоще- ние местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия, и ослабленный организм стано- вится особенно подверженным другим видам ин- фекции, в частности, бактериальным [3, 5].

Цель исследования – сравнительный анализ эпидемиологических данных и клинических ха- рактеристик течения острых респираторных ин- фекций у больных в Санкт-Петербурге в эпидеми- ческие сезоны 2017 – 2018 гг. и 2018 – 2019 гг.

Материалы и методы

С целью изучения этиологической структуры ОРИ в эпидемические сезоны 2017 – 2019 гг. у 457 больных (средний возраст – $41,80 \pm 18,88$), госпи- тализированных в клиники Санкт-Петербурга, выполнили забор носоглоточных мазков с после- дующим исследованием на обнаружение геномов бактериальных и вирусных патогенов. Носогло- точные мазки собирали в пробирки, содержащие 3 мл универсальной транспортной среды для ви- русов (Транспортные системы COPAN, Италия). Взятие образцов проводилось в 1-е сутки госпита- лизации, но не позднее 7-го дня заболевания. Экс- тракцию нуклеиновых кислот (НК) возбудителей проводили с применением набора «Рибо-преп» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), реакцию обратной транскрипции – набором реагентов «Реверта-L» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Для выявления НК вирусов гриппа А и В и воз- будителей острых респираторных вирусных ин- фекций (ОРВИ) использовали тест-системы «Ам- плиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza vims A/H1-swine-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс® ОРВИ- скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), основанные на методе полимеразной цепной ре- акции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на прибо- рах Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австра- лия) и Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). ДНК *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* определяли методом ПЦР с помощью набора реагентов «АмплиСенс® N. meningitidis/ H. influenzae/ S. pneumoniae-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Полученные данные сопоставляли с клиническими характе- ристиками течения инфекционного процесса у больных.

Для оценки клинико-лабораторных характе- ристик заболевания все пациенты были разделены на группы в зависимости от выявленного патогена (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от этиологии ОРИ

Этиология ОРИ	2017 – 2018				2018 – 2019			
	Всего, чел.	Муж., чел.	Жен., чел.	Средний возраст	Всего, чел.	Муж., чел.	Жен., чел.	Средний возраст
Грипп А/H1N1pdm	10	5	5	$44,50 \pm 20,20$	37	22	15	$41,08 \pm 14,37$
Грипп А/H3N2	39	20	19	$37,28 \pm 19,18$	32	14	18	$41,34 \pm 18,60$
Грипп В	42	21	21	$43,81 \pm 20,92$	—	—	—	—
Вирусная, негриппозная	14	7	7	49 ± 24	19	14	5	40 ± 19
Бактериальная	18	11	7	$47,11 \pm 17,13$	22	15	7	$39,18 \pm 14,86$
Сочетанная	18	10	8	$41,11 \pm 19,55$	31	19	12	$37,94 \pm 17,63$
Неустановленная	95	48	47	$45,72 \pm 19,74$	80	37	43	$38,78 \pm 18,70$
Всего	236	122	114	$43,90 \pm 19,98$	221	121	100	$39,56 \pm 17,41$

Протокол исследования и информирование согласие участника одобрены Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева. Статистический анализ проведен с использованием методов математической статистики при помощи пакета Statistica 10, StatSoft Inc.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, в эпидемические сезоны 2017–2018 гг. (сезон 1) и 2018–2019 гг. (сезон 2) ОРИ наиболее часто были вызваны вирусами гриппа (39% и 31% в сезоне 1 и 2 соответственно). В сезон 1 преобладали инфекции, вызванные вирусами гриппа В (18%) и А(Н3N2) (17%). В сезоне 2 отмечено большее по сравнению с предыдущим сезоном число ОРВИ (9%) и инфекций, вызванных вирусом гриппа А(Н1N1pdm) (17%). Среди ОРВИ негриппозной этиологии в сезоне 1 преобладали риновирусные инфекции (57%). В сезоне 2 отмечено наибольшее распространение риновирусной инфекции (32%), наряду с коронавирусной и парагриппозной инфекциями (32% и 21% соответственно). Случаи аденовирусной, метапневмовирусной, респираторно-синцитиальной вирусной инфекций в течение обоих сезонов были единичны. Бактериальные инфекции были в основном вызваны *Streptococcus pneumoniae* (94% в сезоне 1 и 91% в сезоне 2), также регистрировали единичные случаи инфицирования *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*.

Случаи микст-инфекции преимущественно были вызваны сочетанием *Str. pneumoniae* и вирусов гриппа (78%, и 61% в сезоне 1 и 2 соответственно). В сезоне 2 вирус гриппа типа В был идентифицирован только при сочетанном инфицировании с риновирусом. Также выявлены единичные случаи микст-инфекций, вызванных вирусом гриппа типа А и риновирусом, аденовирусом, бокавирусом, респираторно-синцитиальным вирусом в этом сезоне.

Клинические проявления ОРИ у больных представлены в таблицах 2 и 3. У всех пациентов при поступлении в стационар ведущим синдромом был интоксикационный. Лихорадка наблюдалась у всех больных гриппом А в сезоне 2, более чем у половины пациентов регистрировали высокую ($>39^{\circ}\text{C}$) температуру тела в обоих эпидемических сезонах (70% — при гриппе А(Н1N1pdm) и 54% — при А(Н3N2) в сезоне 1 и 68% и 53% — в сезоне 2 соответственно). При гриппе В в сезоне 1 у 98% больных наблюдалась лихорадка, из них фебрильная — у 50%. В сезоне 2 у четверти больных ОРВИ (26%) температура тела была в норме, в то время как в предыдущем сезоне таких случаев не отмечено. Фебрильная лихорадка при ОРВИ была определена у 43% больных в сезоне 1 и у 68% в сезоне 2. Высокая температура тела при бактериальной инфекции наблюдалась у 83%, что статистически значимо выше, чем при гриппе В, гриппе А(Н3N2) и при ОРИ неустановленной этиологии (ОРИНЭ) (52%) в сезоне 1. Отмечено, что высокая лихорадка при бактериальной инфекции в сезоне 2 регистрировалась значительно реже (49%) по сравнению с

Таблица 2

Клинические проявления ОРИ у больных в сезоне 2017–2018 гг.

Клинические проявления ОРИ	Группа 1 – грипп А(Н1N1pdm),%(n=)	Группа 2 – грипп А(Н3N2),%(n=)	Группа 3 – грипп В,%(n=)	Группа 4 – ОРВИ,%(n=)	Группа 5 – бактериальные инфекции, %(n=)	Группа 6 – микст-инфекции, %(n=)	Группа 7 – ОРИ неустановленной этиологии, %(n=)
Заложенность носа	40 (4)	54 (21)	67 ^{5,7} (28)	43 (6)	33 ³ (6)	56 (10)	41 ³ (39)
Боль в горле	100 ^{2,3,7} (10)*	87 ^{5,1} (34)	83 ^{5,1} (35)	86 (12)	100 ^{2,3,7} (18)*	83 (15)*	76 ^{5,1} (72)*
Гиперемия задней стенки глотки	100 (10)*	95 (37)	95 (40)	100 (14)	100 (18)	94 (17)	93 (88)
Инъекции сосудов склер и мягкого неба	50* (5)	46* (18)	57 (24)	43 (6)	61* (11)	44 (8)	54 (51)
Головная боль	100 (10)*	100 (39)*	98 (41)	86 (12)	100 (18)	94 (17)	96 (92)*
Кашель	90 (9)	95 (37)	98 (41)	93 (13)	100 (18)	89 (16)	95 (90)
Региональная лимфаденопатия	20 (2)	21 (8)	21 (9)	14 (2)	396 (7)*	65 (1)	16 (15)

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 — разница достоверна с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 группой соответственно ($P<0,05$);

* — разница достоверна при сравнении с сезоном 2018–2019 гг. ($P<0,05$).

Таблица 3

Клинические проявления ОРВИ у больных в сезоне 2018–2019 гг.

Клинические проявления ОРВИ	Группа 1 – грипп А(H1N1pdm), %(n=)	Группа 2 – грипп А(H3N2), %(n=)	Группа 3 – грипп В, %(n=)	Группа 4 – ОРВИ, %(n=)	Группа 5 – бактериальная инфекция, %(n=)	Группа 6 – микст-инфекция, %(n=)	Группа 7 – ОРВИ неустановленной этиологии, %(n=)
Заложенность носа	46 (17)	63 (20)	НД	37 (7)	36 (8)	55 (17)	51 (41)
Боль в горле	51 (19)*	34 (11)*	НД	68 (13)	50 (11)*	45 (14)*	45 (36)*
Гиперемия задней стенки глотки	86 ⁴ (32)*	88 ⁴ (28)	НД	100 ^{1,2,7} (19)	95 (21)	94 (29)	91 ⁴ (73)
Инъекции сосудов склер и мягкого неба	22* (8)	22* (7)	НД	37 (7)	36* (8)	29 (9)	21 (17)
Головная боль	84 (31)*	69 ⁵ (22)*	НД	79 (15)	91 ² (20)	87 (27)	86 (69)*
Кашель	95 (35)	88 ⁴ (28)	НД	100 ^{2,6,7} (19)	95 (21)	87 ⁴ (27)	81 ⁴ (75)
Региональная лимфаденопатия	8 (3)	6 (2)	НД	16 (3)	0 (0)*	6 (2)	10 (8)

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 – разница достоверна с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 группой, соответственно ($P < 0,05$);

* – разница достоверна при сравнении с сезоном 2017–2018 гг. ($P < 0,05$).

первым сезоном ($P \leq 0,05$).

На головную боль жаловались 100% больных при гриппе А(H1N1pdm) в эпидемический сезон 1 и 84% – в сезоне 2, при гриппе А(H3N2) так же у 100% в сезоне 1 и 69% в сезоне 2. В группе ОРВИ головные боли были отмечены у 86% и у 79%, при микст-инфекции у 94% и 87%, соответственно в 1-м и 2-м эпидемических сезонах. В группе бактериальной инфекции в эпидемический сезон 1 данный симптом наблюдался у 100% больных, и у 91% – во втором сезоне. Статистически значимая разница выявлена при сравнении гриппа А(H1N1pdm), гриппа А(H3N2) и ОРИНЭ – в зависимости от эпидемического сезона, а также при сравнении гриппа А(H3N2) и бактериальной инфекции во 2-м сезоне ($P \leq 0,05$).

Миалгия как один из симптомов интоксикации была характерным симптомом при гриппе А(H1N1pdm) в сезоне 1 (80%), при сравнении с другими группами ($P \leq 0,05$), а также с сезоном 2 (35%). При гриппе А(H3N2) симптом отмечен в 41% и 34% случаев, при гриппе В у 12 больных (29%) в сезоне 1, при ОРВИ – у 36% в сезоне 1 и в 47% в сезоне 2, при бактериальной инфекции – у 22% и у 45%, при микст-инфекции в 33% и 42% соответственно. Статистически значимые различия ($P \leq 0,05$) были выявлены между группой гриппа В и группой бактериальной инфекции в сравнении с группой ОРИНЭ в эпидемический сезон 1.

Катарально-респираторный синдром был представлен симптомами соответственно уровню поражения респираторного тракта.

Ринит наблюдался у каждого второго пациента при ОРВИ (50%) и микст-инфекции (56%) в сезоне 1 и у каждого третьего – в сезоне 2 (32% и 35%,

соответственно), при гриппе А(H3N2) – в 46% и 38% случаев соответственно, при бактериальной инфекции – у 33% больных в эпидемический сезон 1 и у 23% – во втором сезоне. Статистически значимой разницы не выявлено как при сравнении групп между собой, так и при сравнении эпидемических сезонов.

Заложенность носа чаще наблюдалась при гриппе В (67%) в сравнении с бактериальной инфекцией (33%) и группой ОРИНЭ (41%) в эпидемический сезон 1 ($P \leq 0,05$). При гриппе А(H1N1pdm) симптом наблюдался у 40% и у 46% больных, при гриппе А(H3N2) – у 54% и 63%, при ОРВИ – у 43% и у 37% пациентов, при микст-инфекции – у 56% и у 55% в первом и втором сезонах соответственно. Заложенность носа в сезоне 2 при течении бактериальной инфекции регистрировалась у 36% больных и у 51% в группе ОРИНЭ.

Боль в горле в эпидемический сезон 1 была отмечена практически в два раза чаще, по сравнению с сезоном 2 ($P \leq 0,05$). У 100% больных при гриппе А(H1N1pdm) – в первый эпидемический сезон и у 51% – во втором сезоне, при гриппе А(H3N2) – у 87% и 34% больных. Также симптом выявлен в 100% случаев при бактериальной инфекции в сезон 1 и у 50% – во втором сезоне. В группе ОРВИ боли в горле отмечали 86% в сезоне 1 и 68% во втором сезоне, при микст-инфекции у 83% и 45% соответственно. Статистически значимая разница ($P \leq 0,05$) выявлена при сравнении гриппа А(H1N1pdm) и бактериальной инфекции с гриппом А(H3N2), с гриппом В и с группой ОРИНЭ в сезоне 1 (см. табл. 2). Проявления фарингита в виде гиперемии задней стенки глотки были распространенным симптомом, независимо от

этиологии ОРИ. Статистически значимая разница была определена при сравнении гриппа A(H3N2) с ОРВИ, гриппа A(H1N1pdm) и ОРИНЭ, а также при гриппе A(H1N1pdm) в зависимости от эпидемического сезона.

Инъекция сосудов склер и мягкого неба регистрировалась у 50% больных при гриппе A(H1N1pdm) в эпидемический сезон 1 и у 22% — в сезон 2, при гриппе A(H3N2) — у 46% и 22%, при ОРВИ — у 43% и у 37%, при микст-инфекции — у 44% и 29% соответственно в первом и втором эпидемических сезонах. Данные симптомы при бактериальной инфекции были отмечены у 61% больных в сезоне 1 и у 36% во втором сезоне. Статистически значимая разница выявлена при сравнении гриппа A(H1N1pdm) и гриппа A(H3N2), а также групп бактериальной инфекции в зависимости от эпидемического сезона ($P \leq 0,05$). Различий между группами в пределах одного эпидемического сезона не выявлено.

Увеличение лимфатических узлов шеи наблюдалось у 21% больных при гриппе A(H3N2) в эпидемический сезон 1 и у 6% — в сезоне 2. При гриппе A(H1N1pdm) лимфаденопатия выявлялась у 20% и 8%, при ОРВИ — у 14% и 16%, при микст-инфекции — в 6% и 6% соответственно в первом и втором эпидемических сезонах. Регионарная лимфаденопатия также выявлена у 39% больных при бактериальной инфекции в первом эпидемическом сезоне, однако не наблюдалась во втором сезоне. Статистически значимая разница выявлена при сравнении бактериальной инфекции с микст-инфекцией в сезоне 1 и при сравнении бактериальной инфекции в зависимости от эпидемического сезона ($P \leq 0,05$).

Кашель был распространенным симптомом во всех группах и был отмечен в 90–100% случаев в эпидемический сезон 1 (см. табл. 2). Статистически значимая разница ($P \leq 0,05$) была определена в эпидемический сезон 2 при сравнении гриппа A(H3N2) (88%) с ОРВИ (100%), микст-инфекцией (87%) и с группой ОРИНЭ (81%).

Боль в груди как проявление трахеита являлась неспецифическим симптомом и отмечалась при гриппе A(H3N2) — у 15% больных в эпидемический сезон 1 и у 22% в сезоне 2, при гриппе A(H1N1pdm) — у 10% и 11%, при ОРВИ — у 21% и у 11% больных, при микст-инфекции — у 28% и 16% соответственно в первом и втором эпидемических сезонах. В группе бактериальной инфекции в эпидемический сезон 1 трахеит выявлен у 22% и в сезоне 2 — у 27%. Статистически значимой разницы не выявлено как при сравнении групп между собой, так и при сравнении сезонов.

Хрипы в легких также были неспецифическим симптомом. Статистически значимой разницы не определено как при сравнении групп пациентов в зависимости от этиологии, так и при сравнении

эпидемических сезонов между собой.

Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки наблюдались у 50% больных при бактериальной инфекции в эпидемическом сезоне 1 и у 45% в сезоне 2, при ОРВИ — у 43% и у 58%, при гриппе A(H1N1pdm) — у 30% и 35%, при гриппе A(H3N2) — у 31% и 28%, при микст-инфекции у 17% и 48% в 1 и 2 эпидемических сезонах соответственно. На рентгенограммах при всех ОРИ наиболее часто наблюдались признаки острого бронхита и левосторонней нижнедолевой пневмонии. Статистически значимая разница выявлена при сравнении микст-инфекции и бактериальной инфекции в сезоне 1 и при сравнении ОРВИ и гриппа A(H3N2) в сезоне 2, а также при микст-инфекции в зависимости от эпидемического сезона ($P \leq 0,05$).

При оценке показателей клинического анализа крови у 43% пациентов с гриппом уровень лейкоцитов, включая нейтрофилы и лимфоциты, оставался в пределах нормы. Лимфопения определена у 26%. Этот показатель статистически значимо отличался ($P < 0,05$) при сравнении с бактериальной инфекцией, микст-инфекцией и ОРИНЭ. У больных с бактериальной инфекцией закономерно отмечено, что почти в половине случаев (51%) наблюдали лейкоцитоз и нейтрофилез на фоне снижения уровня лимфоцитов. Эти данные статистически достоверны ($P < 0,05$) при сравнении с результатами обследования больных гриппом, микст-инфекцией и группой ОРИНЭ.

При сравнении двух эпидемических сезонов 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. было показано, что для первого сезона характерно большое количество случаев инфицирования вирусом гриппа В. Во втором сезоне вирус гриппа В был выявлен лишь в составе сочетанной инфекции с риновирусом в нашем исследовании. Этот факт не позволил сравнить клинические особенности течения данной инфекции в разные эпидемические сезоны. Помимо большого числа случаев гриппа В, в эпидемический сезон 1 преобладало инфицирование гриппом A(H3N2). Для сезона 2 было замечено наибольшее распространение вируса гриппа A(H1N1pdm), а также увеличение доли инфицирования ОРВИ. У 40% пациентов в сезоне 1 и у 36% в сезоне 2 не удалось определить этиологический агент. Данный факт, возможно, связан с наличием у пациентов инфекции, диагностика которой в клинических лабораториях не ведется. Однако при исследовании уровня лейкоцитов, а также при оценке клинической картины можно предположить обострение хронических вирусных и бактериальных инфекций на фоне общей интоксикации у этих пациентов.

По данным глобальной системы надзора за гриппом (GISRS) в эпидемическом сезоне 1, в Санкт-Петербурге преимущественно циркулировали вирус гриппа В Ямагатской линии (18,4%),

вирус гриппа А (H3N2) (14,9%) и вирус гриппа А (H1N1pdm) (5,1%) [6]. Для сезона 2 было отмечено наибольшее распространение вируса гриппа А (H1N1pdm) (17%) и А (H3N2) (25%), а также увеличение доли инфицирования ОРВИ (12,5%) по сравнению с предыдущим эпидемическим сезоном. Вирус гриппа В регистрировался в единичных случаях [7]. Эти данные подтверждают результаты, полученные в нашем исследовании.

Оценка показателей крови, используемых как маркеры бактериального воспаления, уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина, не всегда помогают в дифференциальной диагностике [8, 9]. В нашем исследовании было показано, что бактериальная инфекция проявляется снижением уровня лимфоцитов при лейкоцитозе и нейтрофилезе, увеличением регионарных лимфатических узлов (39% — в сезоне 1), кашлем (100% — в сезоне 1 и 95% — в сезоне 2), болью в горле (100% в первом, 50% — во втором сезоне), лихорадкой (83%). При гриппозной инфекции характерно: нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов (43%), кашель (90–98%), миалгии (80% при гриппе А(H1N1pdm) в сезоне 2), заложенность носа (67% — при гриппе В в сезоне 1), боль в горле (100% при гриппе А (H1N1pdm) в сезоне 1). При ОРВИ наблюдался нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов (30%), лейко- и нейтрофилез на фоне лимфопении (36%), мышечные боли (47% в сезоне 2), ринорея (50% в сезоне 1), кашель (93% и 100% в 1 и 2 сезонах соответственно), гиперемия задней стенки глотки (100%), изменения на рентгенограмме (58% в сезоне 2).

Для подтверждения диагноза «Грипп» необходимо проведение вирусологического и/или молекулярно-генетического исследования с выделением вируса гриппа или его нуклеиновой кислоты, а сами по себе клинические признаки часто приводят к ошибочной диагностике [5]. В исследовании показано, что статистически значимой разницы между клиническими данными пациентов при большинстве ОРВИ либо не обнаружено, либо они характерны для конкретного эпидемического сезона.

Для гриппа А(H1N1pdm) первого сезона были характерны миалгии и боли в горле по сравнению с другими группами. Для бактериальных инфекций сезона 2017–2018 гг. также были характерны боли в горле. Отмечено, что боли в горле и инъекции сосудов склер и мягкого неба достоверно чаще были отмечены во всех группах в сезоне 2017–2018 гг. по сравнению с сезоном 2018–2019 гг. Кашель и гиперемия задней стенки глотки были характерным симптомом для ОРВИ в сезоне 2018–2019 гг.

Заключение

В исследовании мы рассмотрели эпидемиологические и клинические особенности ОРВИ в Санкт-Петербурге за два эпидемических сезона 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. В сезоне 2017–2018 гг. было характерно превалирование инфекций гриппа В и гриппа А(H3N2), в то время как в сезоне 2018–2019 гг. было отмечено большее число ОРВИ и гриппа А(H1N1pdm). Вирус гриппа В регистрировался в единичных случаях. В отличие от вирусов гриппа, активно выделяющихся от больных только в период сезонного подъема (с конца декабря до середины апреля), остальные ОРВИ выявляются от больных в течение года, но с разной частотой. По данным исследования, каждый эпидемический сезон характеризуется не только различной частотой ОРВИ, но и различной частотой клинических проявлений. Для глобального мониторинга, оценки эффективности лечения и более детального изучения клинических особенностей острых респираторных инфекций целесообразно использовать точные, специфичные и быстрые молекулярно-биологические методы с большим количеством определяемых патогенов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (идентификационный номер проекта RFMEFI60417X0180, Соглашение о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2019-1241 от 10.06.2019 г. (ранее № 14.604.21.0180 от 26.09.2017 г.), а также в рамках Государственного задания на проведение фундаментальных исследований 0784-2020-0023.

Литература

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Рудакова А.В. Вакцинации против гриппа детей дошкольного возраста в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты применения квадριвалентной вакцины / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1 — С. 92–97.
3. Баранов, А.А. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения / А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бахрадзе. — 3-е издание. — М.: Педиатр, 2017. — 304 с.
4. Соминина, А.А. Результаты молекулярной детекции и характеристика вирусов гриппа и других возбудителей респираторных инфекций в России, сезон 2017–2018 гг. / А.А. Соминина // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 473–488.
5. Аитов, К.А. К вопросу о клинике, диагностике и лечении гриппа и ОРВИ / К.А. Аитов // Медицинский совет. — 2015. — №. 2. — С. 33–37.
6. Sominina A. The results of GHSN study in Saint Petersburg and Ekaterinburg (Russia) in 2017-2018 season / A. Sominina, A. Komissarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, K. Stolyarov, A. Fadeev, D. Danilenko, N. Konovalova, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, S. Smirnova, E. Lelenkova, A.

Alimov, A. Vasin // Poster. Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris — 2018.

7. Sominina A. Genetic and clinical results of 2018-2019 GIHSN study in cities of North-Western, Ural and Siberian regions of Russia / A. Sominina, D. Danilenko, A. Komissarov, A. Fadeev, K. Stolyarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, N. Konovalova, M. Bakaev, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, D. Petrov, E. Lelenkova, A. Alimov, O. Kurskaya, A. Shestopalov, D. Lioznov, A. Vasin // Poster Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris -2019

8. Skovbjerg S. et al. High Cytokine Levels in Tonsillitis Secretions Regardless of Presence of Beta-Hemolytic Streptococci / S. Skovbjerg, K. Roos, S. Olofsson, M. Lindh, A. Ljung, L. Hynsjö, S.E. Holm, I. Adlerberth, A.E. Wold // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2015. — Т. 35, № 9. — С. 682-689.

9. Рубис, Л.В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения / Л.В. Рубис // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 34–40.

References

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

2. Rudakova A.V. Vakcinacii protiv grippa detej doshkol'nogo vozrasta v Rossijskoj Federacii: farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya kvadrivalentnoj vakciny / A.V. Rudakova, D.M. Danilenko, D.A. Lioznov, L.S. Karpova, S.M. Harit, E.V. Mikitenko, A.N. Uskov, A.S. Kolbin, L.N. Konovalova, Ju.V. Lobzin // Zhurnal infekologii — 2019. — Т. 11, № 1 — С.92-97.

3. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Lihorad-jashnij rebenok. Protokoly diagnostiki i lechenija. 3-e izdanie. M.: Pediatr. 2017. 304 с.

4. Sominina A.A. Rezul'taty molekulyarnoj detekcii i harakteristika virusov grippa i drugih vzbuditelej respiratornyh infekcij v Rossii, sezon 2017 — 2018 gg. // Infekcija i immunitet — 2018. — Т. 8, № 4 — С. 473 — 488.

5. Aitov K.A. K voprosu o klinike, diagnostike i lechenii grippa i ORVI / K.A. Aitov // Medicinskij sovet. — 2015. — № 2. — С. 33-37.

6. Sominina A. The results of GIHSN study in Saint Petersburg and Ekaterinburg (Russia) in 2017-2018 season / A. Sominina, A. Komissarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, K. Stolyarov, A. Fadeev, D. Danilenko, N. Konovalova, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, S. Smirnova, E. Lelenkova, A. Alimov, A. Vasin // Poster. Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris — 2018.

7. Sominina A. Genetic and clinical results of 2018-2019 GIHSN study in cities of North-Western, Ural and Siberian regions of Russia / A. Sominina, D. Danilenko, A. Komissarov, A. Fadeev, K. Stolyarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, N. Konovalova, M. Bakaev, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, D. Petrov, E. Lelenkova, A. Alimov, O. Kurskaya, A. Shestopalov, D. Lioznov, A. Vasin // Poster Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris -2019

8. Skovbjerg S. et al. High Cytokine Levels in Tonsillitis Secretions Regardless of Presence of Beta-Hemolytic Streptococci / S. Skovbjerg, K. Roos, S. Olofsson, M. Lindh, A. Ljung, L. Hynsjö, S.E. Holm, I. Adlerberth, A.E. Wold // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2015. — Т. 35, № 9. — С. 682-689.

9. Rubis L. V. Harakteristika vzbuditelej ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i znachenie dezinfekcionnyh meroprijatij v preduprezhdenii ih rasprostraneniya // Detskie infekcii. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 34-40.

Авторский коллектив:

Гужов Дмитрий Александрович — врач-инфекционист консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-921-978-74-71, e-mail: dimas1992@list.ru

Елпаева Екатерина Александровна — старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии и экспрессии рекомбинантных белков Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-921-584-76-90, e-mail: elpaevak@gmail.com,

Егорова Мария Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-952-386-82-36, e-mail: marya.egorova@influenza.spb.ru

Егер Вероника Анатольевна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: veronika.eder@influenza.spb.ru

Барановская Ирина Леонидовна — младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-953-355-88-20, e-mail: irina.baranovskaja@influenza.spb.ru

Клотченко Сергей Анатольевич — заведующий лабораторией разработки молекулярных диагностических систем Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-921-375-92-93, e-mail: sergey.klotchenko@influenza.spb.ru

Токин Иван Иванович — заведующий отделением экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Васин Андрей Владимирович — заведующий отделом молекулярной биологии вирусов Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, и.о. директора института биомедицинских систем и биотехнологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: +7-962-715-95-15, e-mail: andrey.vasin@influenza.spb.ru, vasin_av@spbstu.ru

ЛЕЙШМАНИОЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА?

Т.Н. Ермак¹, А.В. Кравченко¹, В.И. Шахгильдян¹, Е.Н. Понировский², Н.Ю. Ганкина³

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

²Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, Москва, Россия

³Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Красноярск, Россия

Leishmaniasis and HIV-infection – an actual problem?

T.N. Ermak¹, A.V. Kravchenko¹, V.I. Shahgil'dyan¹, E.N. Ponirovskij², N.Yu. Gankina³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector-borne named after E.I. Martinsonsky, Moscow, Russia

³Krasnoyarsk regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель: клиническая характеристика всех известных случаев сочетанного течения висцерального лейшманиоза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.

Результаты. Статья содержит сведения по проблеме сочетанного течения ВИЧ-инфекции и лейшманиоза: ряд статистических и обзорных данных в мире. Представлена краткая характеристика известных случаев висцерального лейшманиоза у больных ВИЧ-инфекцией в РФ, а также подробное описание последнего больного с установленным диагнозом висцерального лейшманиоза в 2019 г. в Москве. Во всех случаях установление диагноза висцерального лейшманиоза было затруднительно, что было обусловлено клиническими особенностями и отсутствием настороженности медиков в отношении висцерального лейшманиоза. Все больные, кроме одного, заразились висцеральным лейшманиозом во время пребывания в Крыму.

Заключение. Авторы указывают на необходимость формирования у врачей диагностической настороженности по данной патологии, тем более что с расширением туристических маршрутов за рубеж, особенно в эндемичные страны, а также в Крым актуальность этой проблемы возрастает.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, ВИЧ-инфекция, диагностика.

Abstract

The aim of the work is the clinical characteristics of all known cases of combined visceral leishmaniasis (VL) and HIV infection in the Russian Federation.

Results. The article contains information on the problem of the combined course of HIV infection and leishmaniasis: a number of statistical and overview data in the world. A brief description of known cases of high blood pressure in patients with HIV infection in the Russian Federation, as well as a detailed description of the last patient diagnosed with VL in 2019 in Moscow. In all cases, the diagnosis of VL was difficult, which was due to clinical features and the lack of alertness of physicians in relation to VL. All but one of the patients contracted VL during their stay in Crimea.

Conclusion. The authors point to the need for the formation of diagnostic alertness among doctors on this pathology, especially since with the expansion of tourist routes abroad in endemic countries, as well as in the Crimea, the relevance of this problem increases.

Key words: visceral leishmaniasis, HIV-infection, diagnosis.

Введение

Лейшманиоз (Leishmaniasis) — протозойное заболевание, вызываемое простейшими рода *Leishmania*, которые способны к паразитированию в организмах многочисленных млекопитающих, включая человека, и передаются через укус москитов (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). Большинство форм лейшманиозов — заболевания с природной очаговостью. Лейшманиозы распространены в странах с тропическим и субтропичес-

ким климатом. Общее число больных по оценкам экспертов — 12–14 млн человек. Заболевания людей зарегистрированы в 98 государствах Азии, Африки, Южной Европы, Центральной и Южной Америки, где риску заражения подвержены 350 млн человек. В 2012 г. было сообщено о его распространении в 102 странах. По оценкам, ежегодно происходит 1,3 млн новых случаев инфицирования и от 20 000 до 30 000 случаев смерти [1]. Единичные спорадические случаи висцерального

лейшманиоза зарегистрированы в РФ (Восточный Крым и Дагестан). Ежегодно регистрируют завозные случаи лейшманиозов среди российских граждан, возвратившихся из деловых или туристических поездок в страны с тропическим и субтропическим климатом, а также среди иностранцев [2].

У человека клиническая картина лейшманиоза, возбудителями которого является 21 вид лейшманий, отличается значительным разнообразием и проявляется в виде трех клинических форм: кожный (КЛ), кожно-слизистый (КСЛ) и висцеральный (ВЛ). При кожном лейшманиозе поражаются кожные покровы, при кожно-слизистом — кожа и слизистые оболочки верхних дыхательных путей, иногда с разрушением мягких тканей и хрящей; при висцеральном лейшманиозе возбудитель локализуется в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, реже — в кожных покровах. Все видовые формы лейшманиозов характеризуются длительным течением болезни (от нескольких месяцев до года и более) и нередко приводят к продолжительной потере трудоспособности. Висцеральный и кожно-слизистый лейшманиозы без специфического лечения заканчиваются смертью больного.

Висцеральный (средиземноморский) лейшманиоз (возбудитель *L. infantum*) — типичный зооноз с природной очаговостью. Резервуаром возбудителя в условиях дикой природы являются различные представители семейства собачьих — лисица, шакал, корсак и др., а в населенных пунктах — собаки. По данным ВОЗ, в мире ежегодно происходит 200 — 400 тыс. новых случаев ВЛ. От ВЛ в мире погибает до 30 тысяч человек, и по показателям смертности он уступает только малярии [3]. Инкубационный период при ВЛ может быть от 2 недель до 1 года и более, но в среднем составляет 3 — 5 месяцев, поэтому случаи заболевания регистрируются круглогодично с преобладанием в зимние и весенние месяцы. Заболевание характеризуется постепенным развитием перемежающейся лихорадки, развитием сплено- и гепатомегалии: селезенка увеличивается значительно и быстро, а печень менее интенсивно. Иногда наблюдается увеличение периферических лимфатических узлов. Характерными признаками ВЛ также являются: прогрессирующие анемия, лейко- и тромбоцитопения, гипер- и диспротеинемия, повышение СОЭ, нарастающее истощение, геморрагический синдром. Обычны осложнения в результате присоединения вторичной инфекции. По характеру течения различают острую и хроническую формы ВЛ. Острая форма наблюдается у детей раннего возраста и отличается высокой лихорадкой (до 39 — 40°C), тяжелой интоксикацией, быстро прогрессирующим ухудшением общего состояния. Продолжитель-

ность болезни до 3 — 6 месяцев. Хроническая форма ВЛ встречается у детей старшего возраста и у взрослых, характеризуется более легким течением и продолжительными ремиссиями. Продолжительность от 3 месяцев до 1 года, реже до 1,5 — 3 лет. У взрослых ВЛ часто имеет субклиническое течение и может проявиться через 2 — 3 года или даже 10 — 20 лет под действием провоцирующих факторов, из которых основным является выраженный иммунодефицит в результате ВИЧ-инфекции. Подавляющее число ко-инфекции ВИЧ/ВЛ приходится на мужчин в возрасте 20 — 40 лет. На фоне ВИЧ-инфекции резко увеличивается концентрация лейшманий в крови (у 75% больных) и кожных покровах (у 88% больных) — источниках инфекции для переносчиков. ВИЧ повышает риск развития лейшманиоза в несколько сотен раз [4]. Механизм взаимодействия лейшманий и ВИЧ — синергический: оба возбудителя инфицируют одни и те же мишени — клетки моноцитарного ряда (макрофаги и/или дендритные, играющие важную роль в иммунорегуляции) и усиливают действие друг друга [4 — 6]. Паразит, действуя совместно с ВИЧ, индуцирует хроническую иммунную активацию и таким образом повышает вирусную нагрузку ВИЧ, т.е. способствует прогрессии к СПИДу. В то же время вызванная ВИЧ иммуносупрессия способствует размножению лейшманий. У таких пациентов даже слабовирулентные штаммы лейшманий могут вызвать поражение внутренних органов. Возможны необычные проявления как висцеральной, так и кожной (или кожно-слизистой) формы болезни: висцеротропные виды лейшманий могут быть выделены из кожных поражений, а дермотропные — из поражений внутренних органов.

В последние годы в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции и висцерального лейшманиоза стали регистрироваться случаи этой микст-инфекции в странах Северной Европы. Такие пациенты, заразившиеся ВЛ преимущественно в южных регионах Европы (которые относятся к эндемичным по ВЛ районам), были описаны в Англии, Германии, Швейцарии. В России к настоящему времени известно о 5 таких больных, причем 4 из них заразились ВЛ в Крыму. Еще один случай был описан на Украине. Практически все эти случаи связаны с большими диагностическими трудностями из-за многообразия клинической картины на фоне низких параметров иммунитета, а также отсутствия настороженности медиков в отношении этого пока еще редкого для нашей страны вторичного поражения.

У больных с ВИЧ-инфекцией могут наблюдаться как классические симптомы (все или некоторые), так и атипичные признаки. По данным ВОЗ, типичная клиническая картина ВЛ возникает у 84% больных, атипичная — у 16%. У 90% больных

с клиническими проявлениями ВЛ уровень CD4+ Т-лимфоцитов составляет $<0,2 \times 10^9$ клеток/л. Чаще всего у больных регистрируют, как и при классическом варианте ВЛ, лихорадку (84%), спленомегалию (56%), гепатомегалию (34%), панцитопению (62%). Поражение ЖКТ, кожи и легких наблюдают у 30 – 60% больных. При пункции костного мозга в большинстве случаев обнаруживают лейшмании. Описано «скрытое» течение ВЛ у некоторых больных с ВИЧ-инфекцией, когда отсутствуют какие-либо клинические симптомы, а лейшмании обнаруживают в крови или даже в нормальной коже. При поражении пищеварительного тракта основными симптомами выступают диарея, дисфагия, боли в животе, ощущение дискомфорта в прямой кишке, желудочное или кишечное кровотечение. При этом наиболее часто страдают двенадцатиперстная кишка и желудок, а у 50% больных при эндоскопическом исследовании слизистые оболочки этих органов имеют нормальный вид. Иногда ВЛ может манифестировать с поражения кожи, при этом возможно изъязвление элементов. Такие варианты болезни трудно диагностировать, и они имеют плохой прогноз. При аутопсии возбудителей, помимо классической локализации, находят также в миокарде, надпочечниках и других органах в виде сплошь состоящих из лейшманий инфильтратов. Все чаще регистрируются случаи сочетанного течения ВЛ с другими тяжелыми оппортунистическими заболеваниями: пневмоцистозом, саркомой Капоши, кандидозом, цитомегаловирусной инфекцией и пр. На фоне выраженного иммунодефицита течение ВЛ приобретает злокачественный характер; болезнь становится резистентной к специфическим лечебным препаратам, учащаются рецидивы, продолжительность жизни больных значительно сокращается [7]. При рецидивах ВЛ наблюдается такая же симптоматика, как при первом эпизоде, и с внедрением в лечебную практику антиретровирусной терапии (АРТ) она не изменилась [8, 9]. Без специфического лечения большинство больных ВЛ умирают от тяжелых осложнений.

Цель исследования — клиническая характеристика всех известных случаев сочетанного течения ВЛ и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

Представляем краткую характеристику известных случаев ВЛ у больных ВИЧ-инфекцией в РФ, а также подробное описание последнего больного с установленным диагнозом ВЛ в 2019 г. в Москве.

Первый случай ВЛ у жителя Московской области, больного ВИЧ-инфекцией, в РФ был описан нами еще в 1997 г.: до постановки диагноза болезнь протекала в течение нескольких месяцев по класси-

ческому типу в сочетании с саркомой Капоши, кандидозом полости рта и рецидивирующей герпетической инфекцией, что было поводом для исключения ВИЧ-инфекции. В течение 7 мес. было достигнуто полное излечение ВЛ, однако впоследствии у пациента развился генерализованный туберкулез, который стал причиной смерти больного [10,11].

Через 18 лет в Санкт-Петербурге описан второй случай ВЛ у ВИЧ-инфицированного потребителя психотропных препаратов, протекавшего с поражением кожи, который сначала был истолкован как гистоплазмоз, хотя у пациента отсутствовал соответствующий эпиданамнез, и лишь в последующем произошла правильная расшифровка диагноза, больной довольно успешно проходил лечение, которому помешала передозировка наркотика [12].

Третий случай подробно описан нами в 2018 г. у жителя Иркутска 1971 г.р. Диагноз ВИЧ-инфекции у пациента был установлен еще в 1999 г., однако до 2008 г. на диспансерном учете он не состоял. С сентября 2007 г. стал отмечать подъемы температуры до высоких цифр. При обращении в поликлинику в анализах крови в январе 2008 г. обнаружено снижение гемоглобина до 79 г/л. С диагнозом «Лихорадка неуточненной этиологии» больного госпитализировали в Иркутскую областную клиническую инфекционную больницу, где были выявлены выраженная гепатоспленомегалия, лейкоцитопения, анемия. Число CD4-лимфоцитов составляло $0,181 \times 10^9$ клеток/л. В течение последующих 3,5 лет пациент страдал множественными язвенными дефектами кожи, был неоднократно госпитализирован по поводу выраженной анемии и панцитопении, однако диагноз ВЛ был установлен только после пункции костного мозга. У пациента было тяжелое рецидивирующее течение болезни (получал лечение препаратами сурьмы с переменным успехом): за последний год он перенес 4 рецидива. Запущенный ВЛ стал фактором, отягощающим течение ВИЧ-инфекции и препятствующим успешному восстановлению иммунитета на фоне АРТ, и больной погиб. Вероятнее всего, больной был инфицирован лейшманиями в предгорьях Крымских гор, где он отдыхал в 2007 г., и заражение произошло на фоне прогрессирования иммунодефицита (прошло 8 лет со времени установления диагноза ВИЧ-инфекции). Отсутствие врачебной настороженности не позволило установить диагноз лейшманиоза в 2008 г. и начать его лечение. Только правильно собранный эпидемиологический анамнез в феврале 2011 г. в разгаре клинических проявлений болезни привел к предположению о возможности лейшманиоза у пациента, который и был диагностирован через 3,5 года после появления клинических и гематологических симптомов заболевания [13].

У новосибирского пациента ВЛ (четвертый случай) стал проявляться примерно за год до выявления у него ВИЧ-инфекции во время госпитализации: отмечены постепенное снижение массы тела (на 20 кг), лихорадка до 38° С, генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, кандидоз пищевода, а также выраженные изменения в гемограмме (значительные тромбоцитоз и эритропения, низкое содержание гемоглобина и т.п.). Приглашенный гематолог для исключения болезни крови рекомендовал стерильную пункцию; при исследовании пунктата были обнаружены лейшмании. При проведении специфической терапии (амфотерицин В) и АРТ быстро произошло клиническое и иммунологическое улучшение [14].

Пятый (и пока последний) из известных нам случаев ВЛ диагностирован в Клинической инфекционной больнице № 2 г. Москвы в октябре 2019 г. у пациента 1986 г.р. Больной состоит на диспансерном учете с февраля 2013 г. в Лесосибирской межрайонной больнице (филиал Красноярского Центра ПБСПИД). При постановке на учет диагноз «ВИЧ-инфекция, ст. 3, остроконечные кондиломы». Со слов больного, ВИЧ-инфекция была диагностирована в 2006 г., заразился от ВИЧ-инфицированной женщины. Последний раз на амбулаторном приеме был в апреле 2016 г., когда число CD4 клеток было $0,154 \times 10^9/\text{л}$, ВН составила 1,19 млн копий/мл. Еще в 2013 г. ему была назначена АРТ (комбивир, стокрин); в последующем схемы лечения неоднократно менялись, т.к. больной был плохо привержен терапии и всегда прерывал ее.

Пациента в течение лета 2019 г. трижды госпитализировали в Клиническую инфекционную больницу № 2 г. Москвы по поводу выраженной лихорадки (40°С), слабости, одышки. Регистрировались гепатоспленомегалия, панцитопения, однако от предложенной заподозрившим ВЛ консультантом-гематологом трепанобиопсии пациент отказывался и выписывался из стационара под расписку. Во время госпитализации в сентябре 2019 г. число CD4 лимфоцитов составило $0,06 \times 10^9/\text{л}$, вирусная нагрузка — 2 723 975 копий РНК ВИЧ в мл. Только во время последней госпитализации в октябре 2019 г., когда самочувствие больного значительно ухудшилось (диагностированы двусторонняя пневмония и кандидозный эзофагит), он согласился на проведение стерильной пункции. При исследовании костного мозга отмечено усиление пролиферации гранулоцитарного ростка без нарушения созревания и обнаружены *Leishmania spp.* в большом количестве. При исследовании материала в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского получено подтверждение данного результата. Таким образом, установлен диагноз «ВИЧ-инфекция, ст.4В, фаза прогресси-

рования (при отсутствии АРТ); висцеральный лейшманиоз, двусторонняя пневмония, кандидозный эзофагит». В настоящее время пациент получает амфотерицин В и антиретровирусную терапию; проведено лечение бактериальной пневмонии и кандидоза пищевода.

Что касается эпиданамнеза, то после 2016 г. пациент выбыл из Красноярского края и проживал в различных хостелах и общежитиях Москвы и Московской области, а также с сентября по декабрь 2018 г. жил в Крыму в районе Феодосии, где, с его слов, имеет свой дом. Наиболее вероятно, что он заразился ВЛ именно во время пребывания в районе Феодосии.

Аналогичный случай был описан авторами с Украины в 2010 г. [15]: 40-летний житель Конопта, уроженец Узбекистана (на родине не был с 1991 г.) в 1998—2007 гг. проживал в Крыму: работал в кафе на побережье в Алуштинском районе, а последние 2 года — в Сумской области. В декабре 2007 г. был диагностирован туберкулез легких, в связи с чем пациент проходил лечение в туберкулезном стационаре, где был установлен диагноз ВИЧ-инфекции, о котором в дальнейшем пациент умолчал. В январе 2009 г. лечился в дерматологическом отделении («Аллергический контактный дерматит»). В апреле 2009 г. по поводу острого бронхита госпитализирован в терапевтическое отделение. При госпитализации состояние больного было тяжелым, отмечались выраженная интоксикация, кахексия, гепатоспленомегалия, анемия, лейкоцитопения, лимфаденопатия, оральный кандидоз, ангулярный хейлит, герпетические высыпания на лице, в связи с чем было проведено обследование на ВИЧ-инфекцию, диагноз которой подтвердился, и обнаружены признаки глубокого иммунодефицита (число CD4-лимфоцитов $0,038 \times 10^9/\text{л}$). С диагностической целью произведена стерильная пункция, в пунктате обнаружены лейшмании. Терапия амфотерицином В, а затем глукантимом привела к клиническому улучшению.

Таким образом, нам известно о 5 российских случаях ВИЧ-инфекции в сочетании с ВЛ: четырех — связанных с Крымом, и одним — завозным из зарубежья.

Все случаи лейшманиозов среди общего населения в РФ завозные, кроме нескольких местных случаев ВЛ в Дагестане и Крыму, где существуют потенциальные переносчики — москиты (*Phlebotomus*), возбудители (*Leishmania*) и источники инфекции из природного резервуара (собаки, лисы и шакалы). В Российской Федерации с 1991 по 2014 г. был зарегистрирован 31 случай ВЛ из 22 стран мира, в 2018 г. — один в Севастополе.

Россия официально (по градации ВОЗ) не является эндемичной по ВЛ, но в Крыму наличие

спорадических случаев этого заболевания у взрослых и детей, увеличение туристического потока в курортный сезон и особенности передачи этой инфекции не исключают возможности возникновения сезонных вспышек [2, 16]. Недооценка этого факта местными органами здравоохранения и отсутствие осведомленности среди медицинских работников, а также недостатки системы эпиднадзора за ВЛ в этом регионе приводят к диагностическим ошибкам и поздней диагностике, пропуску таких случаев. По-видимому, случаев заболевания ВЛ в Крыму на самом деле больше, чем это указано в официальной статистике.

ВИЧ-инфицированные лица подвержены значительному риску: как видно в представленных нами наблюдениях, у больных ВИЧ-инфекцией возможно атипичное течение или сочетание атипичных и классических признаков ВЛ, а также сочетание ВЛ с другими вторичными заболеваниями, что в отсутствие настороженности медицинских работников приводит к поздней диагностике этого заболевания. Диагностика ВЛ у представленных больных была связана с большими трудностями, хотя практически все пациенты длительно (несколько месяцев и даже лет!) страдали от выраженной лихорадки, потери массы тела, гепатоспленомегалии, анемии, панцитопении, а в двух случаях — кожных поражений и т.п., что в сочетании с соответствующим эпиданамнезом могло вызвать подозрение на ВЛ. Весьма вероятно, что среди живущих с ВИЧ людей (ЛЖВ) — жителей Крыма случаи ВЛ медики расценивают как проявления других вторичных заболеваний, частота которых существенно выше.

Заключение

В Республике Крым (и Севастополе) официально состоят на учете 24 тыс. ЛЖВ [17]. Случаев микст-инфекции пока зарегистрировано мало, и все (кроме одного — не то жителя Красноярского края, не то — новоявленного крымчанина) выявлены как завозные из Крыма, а не среди крымских ЛЖВ, хотя случаи заболевания ВЛ среди них наверняка есть, только они остаются нерасшифрованными.

Случаи ВЛ у больных ВИЧ-инфекцией в России и возможность заражения обеими инфекциями при парентеральном использовании наркотиков подтверждают необходимость формирования у врачей диагностической настороженности по данной патологии, тем более что с расширением туристических маршрутов за рубеж, особенно в эндемичные страны, а также в Дагестан и Крым, многие районы которого ежегодно принимают миллионы отдыхающих, проблема ВЛ приобретает особую актуальность.

Литература

1. Лейшманиоз. Информационный бюллетень ВОЗ. Сентябрь 2016. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/ru/>. Ссылка активна на 21.03.18. Обновлено в марте 2018
2. Понировский, Е.Н. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи / Е.Н.Понировский [и др.] // Мед. паразитол. — 2015. — № 3. — С. 3–7.
3. Серия технических докладов ВОЗ. Борьба с лейшманиозом // Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 г. Серия технических докладов, ВОЗ № 949. — ВОЗ.- 2010. — 225.
4. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev. 2008 Apr;21(2):334-59, table of contents. DOI: 10.1128/CMR.00061-07.
5. Andreani G, Lodge R, Richard D, Tremblay MJ. Mechanisms of interaction between protozoan parasites and HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2012 May;7(3):276-82. DOI: 10.1097/COH.0b013e32835211e9
6. Garg R, Lodge R, Descoteaux A, Tremblay MJ. Leishmania infantum promastigotes reduce entry of HIV into macrophages through a lipophosphoglycan-mediated disruption of lipid rafts. J Infect Dis. 2008 Jun 15;197(12):1701-8. DOI: 10.1086/588146
7. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2011 Jun;5(6):e1153. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001153
8. Lopez-Velez, R., J. A. Perez-Molina, A. Guerrero, F. Baquero, J. Villarrubia, L. Escribano, C. Bellas, F. Perez-Corral, and J. Alvar. 1998. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and Leishmania in an area of Madrid, Spain. Am. J. Trop. Med. Hyg. 58:436-443.
9. Pintado, V., P. Martin-Rabadan, M. L. Rivera, S. Moreno, and E. Bouza. 2001. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 80:54-73
10. Ермак, Т.Н. Первый случай висцерального лейшманиоза у больного с ВИЧ-инфекцией в России / Т.Н. Ермак [и др.] // Терапевтический архив. — 1997. — Т. 69 (№11). — С. 48–50.
11. Ермак, Т.Н. Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция / Т.Н. Ермак // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 1. — С. 48–52.
12. Кабанова, В.И. Клинический случай висцерального лейшманиоза у пациента с ВИЧ-инфекцией / В.И. Кабанова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7(3). — С. 80–86.
13. Рубцова, Н.В. Новый случай висцерального лейшманиоза у больного ВИЧ-инфекцией в России / Н.В. Рубцова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — Т. 16, № 2. — С. 116–119.
14. Обгольц, Ю.Н. Инфекционная патология в практике врача-гематолога: висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированного пациента / Ю.Н. Обгольц [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2019. — Т. 39, № 1. — С. 72–76.
15. Чемич М.Д., Троцька Ю., Кулеш Л.П., та ін. Висцеральний лейшманіоз як СНІД-індикаторне захворювання: труднощі в діагностиці та лікуванні. Інфекційні хвороби. 2010;1:81-84.
16. Баранец, М.С. Крым — российский очаг висцерального лейшманиоза / М.С. Баранец, Т.Н. Ермак, Е.Н. Понировский // Терапевтический архив. — 2017. — № 11. — С.100–104.

17. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №44. — М.: Федеральный научно-методический центр ПБ СПИД Роспотребнадзора, 2019. — 56 с.

References

1. Leishmaniasis. Fact sheet Updated September 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/> Accessed March 2018
2. Ponirovsky E.N., Strelkova M.V., Zavoikin V.D., Tumolskaya N.I., Mazmanyany M.V., Baranets M.S., Zhirenkina E.N. The epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first valid cases of local transmission. *Medicinskaya parazitologiya*. — 2015. — №3. — 3-7. (in Russian).
3. Seriya tekhnicheskikh dokladov VOZ №949. Bor'ba s leishmaniozom. // Doklad na zasedanii Komiteta ekspertov VOZ po bor'be s leishmaniozom, Zheneva, 22–26 marta 2010 goda. VOZ, Zheneva. — 2010. — 225 s. (in Russian).
4. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Ca avate C, Detdet JP et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):334-59, table of contents. DOI: 10.1128/CMR.00061-07
5. Andreani G, Lodge R, Richard D, Tremblay MJ. Mechanisms of interaction between protozoan parasites and HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 May;7(3):276-82. DOI: 10.1097/COH.0b013e32835211e9
6. Garg R, Lodge R, Descoteaux A, Tremblay MJ. Leishmania infantum promastigotes reduce entry of HIV into macrophages through a lipophosphoglycan-mediated disruption of lipid rafts. *J Infect Dis*. 2008 Jun 15;197(12):1701-8. DOI: 10.1086/588146
7. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Jun; 5(6):e1153. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001153
8. Lopez-Velez, R., J. A. Perez-Molina, A. Guerrero, F. Baquero, J. Villarrubia, L. Escibano, C. Bellas, F. Perez-Corral, and J. Alvar. 1998. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and Leishmania in an area of Madrid, Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 58:436-443.
9. Pintado, V., P. Martin-Rabadan, M. L. Rivera, S. Moreno, and E. Bouza. 2001. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 80:54-73
10. Ermak T.N., Kravtchenko A.V., Gruzdev B.M., Philippov P.G. The first case of visceral leishmaniasis in patient with HIV infection in Russia. *Terapevticheskij arhiv*. — 1997. — №11. — 48–50. (In Russian).
11. Ermak T.N. Leishmaniasis and HIV infection. *Epidemiologiya i infektsionnye olezni. Aktual'nye voprosy*. 2015;1:48-52. (In Russian).
12. Kabanova V.I., Bazyuk Ye.M., Stepanova Ye.V., Zinslerling V.A., Zyrianova Yu.O. Clinical case of Leishmaniasis in a patient with HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. — 2015. — 7(382). — 80-86. (In Russian).
13. Rubtsova N.V., Ermak T.N., Plotnikova Yu.K., Kovalenkova K.N., E.V.Koshkina, Belykh K.A. A new case of visceral leishmaniasis in a HIVinfected patient in Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2018. — 16(2). — 116–119. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-116-119
14. Obgolt's Yu.N., Samoylova N.G., Fed S.S., Karmanovskaya S.A., Kovynev I.B., Pospelova T.I. Infectious diseases in hematologist's practice: visceral leishmaniasis in HIV-infected patient. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* — 2019. — T. 39, № 1. — 72-76. (In Russian). DOI: 10.15372/SSMJ20190110
15. Chemych N.D., Trotska I.O., Kulesh K.P. Visceral leishmaniasis as AIDS indicator disease: severities of diagnostic and treatment. *Infekt. bolezni* — 2010. -№ 1. — 81–84. (in Ukraine).
16. Baranets M.S., Ermak T.N., Ponirovsky E.N. Crimean — Russian center of visceral leishmaniasis. *Terapevticheskij arhiv*. — 2017. — № 11. — 100-104. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891100-104>
17. HIV infection. Information Bulletin No. 44. Federal scientific and methodological center for prevention and control of AIDS. — M. — 2019. — 56. (In Russian).

Авторский коллектив:

Ермак Татьяна Никифоровна — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, +7-916-220-35-97, e-mail: t.ermak@hiv-russia.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: a.kravchenko@hiv-russia.ru

Шахильган Василий Иосифович — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, +7-916-678-10-38, e-mail: vishakh@yandex.ru

Понировский Евгений Николаевич — ведущий научный сотрудник Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, д.б.н., профессор; тел.: +7-964-717-18-55, e-mail: eponirovsky@mail.ru

Ганкина Наталья Юрьевна — заведующая поликлиническим отделением Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(391)212-11-74, e-mail: aids@ktk.ru

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ КОРИ

М.А. Сайфуллин^{1,2}, Н.Н. Зверева¹, Е.А. Нурмухаметова³, Н.П. Блохина³, Е.Ю. Пылаева¹, К.С. Коняев¹, О.В. Шамшева¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

Liver damage with measles

M.A. Sayfullin^{1,2}, N.N. Zvereva¹, E.A. Nurmuhametova³, N.P. Blohina³, E.Yu. Pylaeva¹, K.S. Konyaev¹, O.V. Shamsheva¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Scientific Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

³Infectious Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

Резюме

Цель: определение частоты развития гепатита при кори, специфичности данных изменений, определение групп риска, оценка динамики развития гиперферментемии в различных стадиях заболевания.

Материалы и методы: ретроспективное когортное исследование медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом «Корь» ($n=101$), с разбивкой на 4 группы: дети ($n=23$), мужчины ($n=32$), женщины ($n=24$) и беременные ($n=22$). В качестве группы сравнения взяты больные с лабораторно подтвержденным гриппом ($n=61$). Проведен анализ частоты выявления изменений в биохимических показателях, средних величин, стандартной ошибки и доверительных интервалов.

Результаты: повышение АЛТ у больных корью наблюдалось у 56 (55,4 %), выше 5 норм — у 15 человек (14,8 %), повышение АСТ выявлено у 80 (79,2 %) больных, выше 5 норм — у 10 (9,9 %). Данные изменения специфичны для кори, что было установлено при сравнении показателей больных корью и гриппом. Наибольшая частота и выраженность наблюдаемых изменений отмечалась у мужчин. Определение концентрации билирубина было проведено у 95 больных. Повышение общего билирубина выше 20 мкмоль/л отмечалось у 10 (10,5 %), прямого выше 5 мкмоль/л — у 13 (13,6 %) пациентов.

Заключение: учитывая частоту встречаемости выявленных изменений, целесообразно проводить биохимический анализ крови больным корью. Лечебная тактика должна определяться с учетом возможного развития гепатита при кори.

Ключевые слова: корь, печень, АЛТ, АСТ, гепатит, билирубин.

Abstract

Objective: to determine the incidence of liver damage with measles, the specificity of these changes, to identify risk groups, to assess the dynamics of the development of hyperfermentemia in various stages of the disease.

Materials and methods: a retrospective cohort study of medical records of patients hospitalized with measles ($n = 101$), divided into 4 groups: children ($n = 23$), men ($n = 32$), women ($n = 24$) and pregnant women ($n = 22$). Patients with laboratory-confirmed influenza ($n = 61$) were taken as a comparison group. The analysis of the frequency of detecting changes in biochemical parameters, average values, standard error and confidence intervals.

Results: An increase in ALT in measles patients was observed in 56 (55.4 %), above 5 norms — in 15 patients (14.8 %), an increase in AST was detected in 80 (79.2 %) patients, above 5 norms — in 10 (9.9 %). These changes are specific for measles, which was established by comparing the indicators of patients with measles and influenza. The greatest frequency and severity of the observed changes was observed in men. Determination of bilirubin concentration was carried out in 95 patients. An increase in total bilirubin above 20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ was observed in 10 (10.5 %), direct above 5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ — in 13 (13.6 %) patients.

Conclusion: given the frequency of occurrence of the identified changes, it is advisable to conduct a biochemical blood test for measles patients. Therapeutic tactics should be determined taking into account the possible development of hepatitis with measles.

Key words: measles, liver, ALT, AST, hepatitis, bilirubin.

Введение

Корь — острое вирусное заболевание с аэрогенным механизмом передачи, вызываемое одноименным вирусом. Индекс контагиозности кори составляет более 95%. Вирус кори относится к се-

мейству парамиксовирусов, представляет собой округлый вирион, покрытый липопротеиновым суперкапсидом и содержащий негативную нефрагментированную РНК. Корь в типичной манифестной форме характеризуется совокупностью

следующих клинических проявлений: кашель и/или насморк, конъюнктивит; общая интоксикация, температура 38°C и выше; поэтапное высыпание пятнисто-папулезной сливной сыпи с 4–5-го дня болезни и пигментация [1].

Созданная в 1960-х гг. вакцина сохраняет высокую эффективность до настоящего времени. Склонность вируса сохранять неизменность антигенной структуры при лабильности других биологических характеристик является важным качеством, используемым в создании аттенуированных вакцинных штаммов [8]. Наличие коревой вакцины позволяет считать корь управляемой инфекцией, что подтверждается снижением заболеваемости на территории всех стран после введения вакцинации в национальные календари профилактических прививок в 1980-х гг. [1, 4, 7, 8].

Тем не менее, за последние 10 лет заболеваемость корью увеличилась во всем мире, в том числе и на территории Российской Федерации. Повышение заболеваемости связывают как с недостаточным охватом вакцинацией различных групп населения, так и с утратой адаптивного иммунитета после однократной вакцинации, проводимой, как правило, в раннем детстве [4, 7, 8]. В России заболеваемость корью растет начиная с 2017 г., когда показатель заболеваемости составил 0,49; в 2018 г. — 1,73, в 2019 г. — 3,05 на 100 тыс. населения [2, 3].

Несмотря на преимущественное поражение респираторного тракта, корь признана системной инфекцией, потенциально способной поражать практически все органы и системы. Коревая пневмония и менингоэнцефалит общеизвестны и изучаются в курсе инфекционных болезней в медицинских вузах. Описаны поражение почек [13], нарушение зрения [10], развитие ревматоидного артрита [12]. Вовлечение в патологический процесс печени при кори впервые подробно описано в конце XX в. [9–11]. Практически во всех доступных источниках литературы указывается на развитие гиперферментемии, чаще у взрослых молодых людей. Наиболее объемным исследованием была работа Giladi et al., в которой в исследование был включен 291 больной, однако в спектре биохимических параметров были исследованы АСТ, АЛТ, билирубин и не исследовалась АЛТ [10]. В 2007 г. был описан фульминантный гепатит, развившийся на фоне кори у 18-месячного ребенка и приведший к экстренной трансплантации печени [5].

Поражение печени отмечено в российских публикациях. По данным Е.В. Эсауленко и др. у 44,4% больных корью отмечалось увеличение размеров печени на 1–2 см и гиперферментемия с повышением АЛТ до 183 МЕ/л, АСТ до 130 МЕ/л, при нормальных показателях билирубина [7]. О.А. Голубовская и др. показали, что одной из особенно-

стей клинического течения кори у взрослых в настоящий эпидемический подъем заболеваемости явилось более частое, по сравнению с детьми, вовлечение в патологический процесс печени с повышением уровня активности АЛТ у 58,3% против 16,8% в 2006 г. [6].

Цель исследования — определение связи гиперферментемии с коревой инфекцией.

Задачи исследования:

1. Установить частоту повышения активности трансаминаз и концентрации билирубина при кори и специфичность данных изменений.
2. Определить группы риска развития поражения печени при кори.
3. Выявить динамику уровня гиперферментемии в различных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный когортный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в боксированное отделение Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 1 г. Москвы за период с 2010 по 2019 г. Критерием включения был лабораторно подтвержденный диагноз «Корь». Верификация заболевания проводилась обнаружением специфических IgM в сыворотке крови, взятой не ранее 5-го дня от момента появления экзантемы. Исследование на коревые антитела проводилось в региональной референс-лаборатории на базе Центра гигиены и эпидемиологии г. Москвы. Критерием исключения служило наличие подтвержденных хронических заболеваний печени. Из 7658 карт пациентов, госпитализированных в боксированное отделение ИКБ № 1 в 2010–2019 гг. отобрана 151 (1,9%) карта пациентов с установленным диагнозом «Корь». Один пациент был исключен из исследования в связи с установленным ранее циррозом печени.

Из оставшихся 150 карт была отобрана 101 карта (67,3%) с наличием биохимического исследования крови. Также установлено, что у 26 (17,3%) больных исследование проводилось 2 раза, и у 3 (2%) пациентов — 3-кратно. Биохимические исследования проводились у 78 (79,5%) из 98 взрослых у 23 (44,2%) из 52 детей ($p < 0,05$). С целью выявления групп с наибольшим риском развития поражения печени показатели взрослых оценивались с учетом гендерных различий, а также была отдельно выделена группа беременных женщин.

Для оценки независимых влияющих факторов дополнительно была проведена сравнительная оценка показателей больных корью с аналогичными показателями больных с диагнозом гриппа, подтвержденным обнаружением РНК вируса гриппа в носоглоточных смывах методом ПЦР (грипп А —

52 больных, грипп В — 9). Группы были сопоставлены по возрастному и гендерному составу (табл. 1).

Сравнение проводилось по биохимическим показателям (АЛТ, АСТ, билирубин).

В качестве статистических методов использовались определение среднего арифметического, его стандартной ошибки и доверительных интервалов. Непараметрические критерии оценивались с использованием четырехпольных таблиц (метод χ^2). Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественного признака использовался критерий Манна — Уитни. Для оценки значимости различий в нескольких (четырех) выборках использовался тест Краскела — Уоллиса. Статистически значимым считался результат, р-значение которого было менее 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием базы данных пациентов, сконструированной авторским коллективом на платформе MC Access, программ MC Excel, IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

Повышение активности АЛТ у больных корью наблюдалось в 56 случаях (55,4%, ДИ = 45,5 — 64,4%). Повышение более 5 норм было отмечено у 15 человек (14,8%), с максимальным показателем 1072 МЕ/л. Повышение АСТ в той же группе наблюдалось у 79 больных (78,2%, ДИ 70,3 — 86,1%). Повышение АСТ выше 5 норм было зарегистрировано только у 10 (9,9%) человек, максимально —

641 МЕ/л. При сравнении уровня ферментемии у больных корью с контрольной группой установлено, что повышение АЛТ отмечалось у 10 (16,4%, ДИ 7,3 — 26,4%) больных гриппом, максимальное значение АЛТ было 336 МЕ/л. Уровень АСТ у больных гриппом был повышен у 18 (29,5%, ДИ 19,6 — 43,5%), максимально 299 МЕ/л. По уровню ферментемии в группах наблюдались значимые статистические различия (табл. 2, 3).

Определение концентрации билирубина было проведено у 95 из 101 больных корью и у 59 из 61 больных гриппом. Повышение уровня общего билирубина 21 — 76 мкмоль/л было установлено у 10 (10,5%) больных корью и у 1 — гриппом. При статистической оценке критерием χ^2 установлена слабая статистическая значимость частоты различий ($p = 0,04$), а при сравнении концентрации общего билирубина значимых различий выявлено не было. Повышение прямого билирубина 6 — 49 мкмоль/л было выявлено у 13 (13,6%) больных корью, среди больных гриппом повышения прямого билирубина выявлено не было.

У 8 пациентов повышение билирубина происходило на фоне более чем 5-кратного повышения активности трансаминаз. У 2 больных корью повышение билирубина за счет непрямой фракции отмечалось на фоне нормальной активности АЛТ и было расценено как не связанное с функцией печени (табл. 4).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных корью и гриппом, включенных в исследование

Категории	Корь (n = 101)		Грипп (n = 61)		Всего
	Всего	Отн.	Всего	Отн.	
Дети до 18 лет	23	22,8%	14	23,0%	37
Мужчины	32	31,7%	19	31,1%	51
Женщины	24	23,7%	15	24,6%	39
Беременные женщины	22	21,8%	13	21,3%	35
Средний возраст, лет	27,9±1,4		27,5±2,2		

Таблица 2

Сравнение частоты гиперферментемии у больных корью и гриппом

Показатель ферментемии	Корь (n = 101)		Грипп (n = 61)		p	
	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ
Норма	45 (44,6%)	22 (21,8%)	51 (83,6%)	43 (70,5%)	<0,001	<0,001
1 — 2 нормы	25 (24,8%)	48 (47,5%)	9 (14,8%)	16 (26,2%)	>0,05	<0,05
2 — 5 норм	16 (16,8%)	22 (21,8%)	0	1 (1,6%)	—	<0,001
5 — 10 норм	10 (9,9%)	6 (5,94%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	<0,05	>0,05
Более 10 норм	5 (4,9%)	4 (3,9%)	0	0	—	—

Таблица 3

Сравнение показателей АЛТ, АСТ и билирубина у больных корью и гриппом

Показатель	Корь (n = 101)	Грипп (n = 61)	p
АЛТ, МЕ/л	107,9±16,3 (ДИ 77,7 – 145,2)	29,7±5,4 (ДИ 22,1 – 42,1)	<0,001
АСТ, МЕ/л	96,3±10,5 (ДИ 77,3 – 119,7)	39,0±5,0 (ДИ 32,3 – 51,8)	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	12,3±1,4 (ДИ 9,7 – 15,4)	8,9±0,5 (ДИ 7,9 – 9,9)	0,453
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,4±0,9 (ДИ 2,8 – 6,4)	1,6±0,2 (ДИ 1,3 – 2,0)	<0,01

Таблица 4

Показатели ферментемии у пациентов с повышением билирубина

№	Пол, возраст	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	Коэффициент де Ритиса	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л
1.	М, 41	733	453	0,62	76	49
2.	М, 35	283	165	0,58	72	46
3.	М, 40	412	227	0,55	66	41
4.	М, 35	346	363	1,05	64	42
5.	Ж, 48	638	352	0,55	36	16
6.	М, 44	359	374	1,04	23	14
7.	М, 40	210	95	0,45	22	6
8.	М, 28	494	448	0,91	21	14
9.	Ж, 33	24	45	1,88	33	13
10.	М, 35	23	25	1,09	26	5

Показатели АЛТ в различных когортах больных распределились следующим образом (рис. 1): среди обследованных детей максимальное повышение АЛТ было 163 МЕ/л (4 нормы), у 19 детей (82,6%) показатели АЛТ были в пределах референсных значений. В группе беременных женщин максимальный показатель АЛТ был 207 МЕ/л,

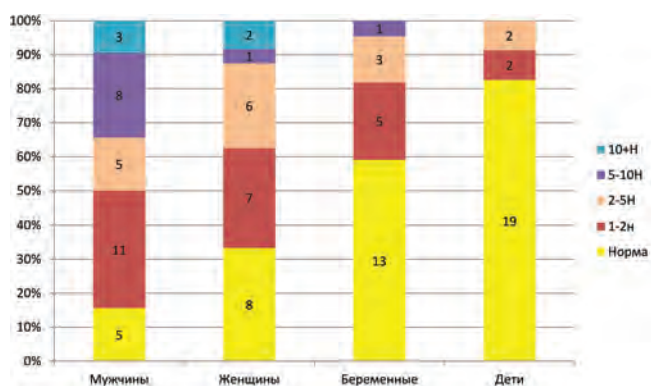


Рис. 1. Показатели АЛТ в различных когортах пациентов

у 13 (59,1%) показатели оставались нормальными. В группе женщин максимальный показатель АЛТ составил 638 МЕ/л, всего у 3 (12,5%) больных было более чем 5-кратное повышение АЛТ, нормальные показатели наблюдались у 8 (33,3%). В группе мужчин более чем 5-кратное повышение АЛТ было у 11 (34,4%), максимальное значение (при поступлении в стационар)¹ было 1072 МЕ/л, нормальные показатели наблюдались у 5 (15,6%) человек.

При оценке активности АСТ установлено: в группе детей максимальный показатель составил 161 МЕ/л. Нормальные показатели АСТ были у 5 (21,7%) пациентов с повышением АСТ в пределах 2 нормальных значений. В группе беременных женщин максимальный показатель составил 193 МЕ/л, а у 40,9% показатели АСТ оставались нормальными. Среди женщин более чем 5-кратное повышение АСТ было у 3 (12,5%), а среди мужчин – у 7 (21,9%). Но при этом в группе мужчин у 37,5% повышение АСТ было умеренным (2–5 норм). Также стоит отметить, что в группе детей и женщин наблюдалось значительное количество (65,2% и 71,4%) с незначительным (1–2 нормы) повышением АСТ. При сравнении различий

¹ В дальнейшем у данного пациента отмечалось повышение АЛТ до 1242, он будет приводиться в качестве клинического примера.

активности АЛТ и АСТ в различных когортах для ряда соотношений были установлены статистически значимые различия (рис. 2, табл. 5, 6). Анализ различий активности АЛТ и АСТ для 4 независимых выборок методом Краскелла – Уоллиса также показал значимость различий (для АЛТ $p < 0,001$, для АСТ $p = 0,004$).

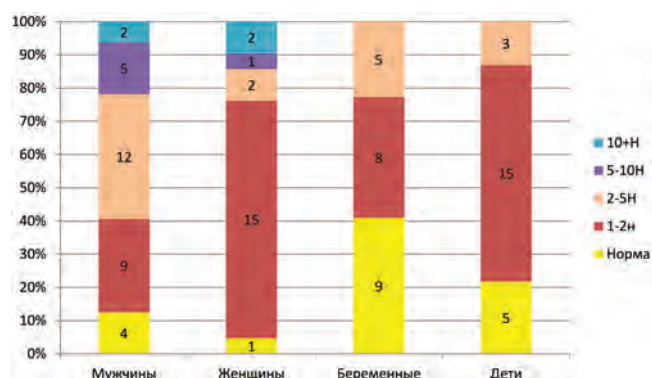


Рис. 2. Показатели уровня АСТ в различных когортах пациентов

При оценке показателей ферментемии в зависимости от дня заболевания установлено, что в первые 3 дня заболевания показатели трансаминаз остаются в пределах нормы или повышаются не более чем в 2 раза, при этом повышение АСТ наблюдается чаще, чем АЛТ. Наиболее выраженными изменения становятся с периода разгара (5–10-й дни болезни), достигая максимальных значений. Гиперферментемия у ряда больных сохранялась с повышением средних показателей в периоде ранней реконвалесценции, при общем улучшении самочувствия пациента (табл. 7, рис. 3, 4).

При сравнении показателей в четырех группах, ранжированных по дням заболеваний с помощью критерия Краскелла – Уоллиса, установлены статистически значимые различия (для АЛТ $p = 0,012$, для АСТ $p = 0,001$).

Скрининговое обследование на вирусные гепатиты (определение анти-НСV и HBsAg в сыворотке крови) проводилось 37 (36,3%) больным, во всех случаях маркеры гепатитов были отрицательны-

Таблица 5

Сравнение значимости различий показателей в различных когортах

Показатель		Дети	Мужчины	Женщины	Беременные
АЛТ	Среднее	33,3±7,4	196,9±40,4	114±31,9	50,2±9,2
	Максимальный	163	1072	638	207
	Доверительный интервал	21,4 – 50,9	126,2 – 283,5	59,4 – 189,1	34,1 – 71,3
АСТ	Среднее	62,7±8,5	141,9±29,9	103,8±30,9	56,8±10
	Максимальный	161	662	448	193
	Доверительный интервал	50,7 – 78,5	98,7 – 194,8	60,1 – 154,7	40,3 – 76,7

Таблица 6

Сравнение значимости различий активности трансаминаз между когортами

Группа 1	Группа 2	Различия АЛТ	Различия АСТ
Дети	Мужчины	$p < 0,001$	$p = 0,01$
Дети	Женщины	$p < 0,001$	$p = 0,125$
Дети	Беременные	$p = 0,061$	$p = 0,224$
Мужчины	Женщины	$p = 0,138$	$p = 0,136$
Мужчины	Беременные	$p < 0,001$	$p = 0,002$
Женщины	Беременные	$p = 0,059$	$p = 0,04$

Таблица 7

Средние показатели активности АЛТ и АСТ в различные сроки заболевания

Дни болезни	Количество больных	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л
1 – 3	9	28,2±5,6 (ДИ 17,8 – 31,2)	37,4±6,8 (ДИ 25 – 51,7)
4 – 6	44	144,1±27,4 (ДИ 95,9 – 204,7)	126,5±19,3 (ДИ 93,6 – 170,3)
7 – 9	39	100,6±28,1 (ДИ 58,3 – 163,3)	86,6±15,5 (ДИ 63,3 – 122,7)
10 – 16	9	42,3±11,8 (ДИ 23 – 70,2)	49,4±7,3 (ДИ 37,5 – 66,5)

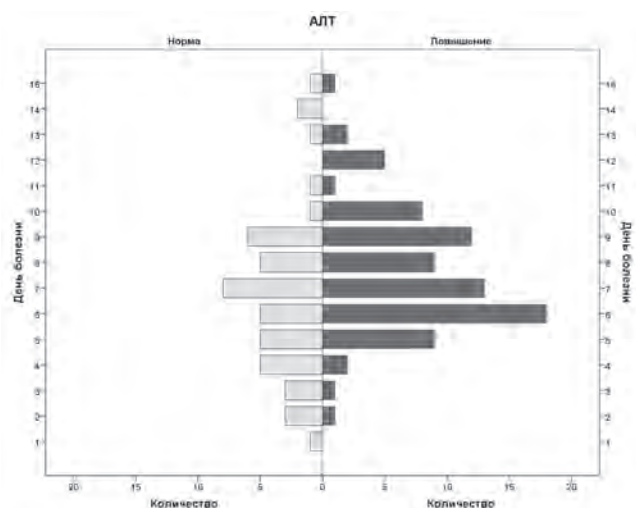


Рис. 3. Количество больных с нормальной и повышенной активностью АЛТ по дням заболевания

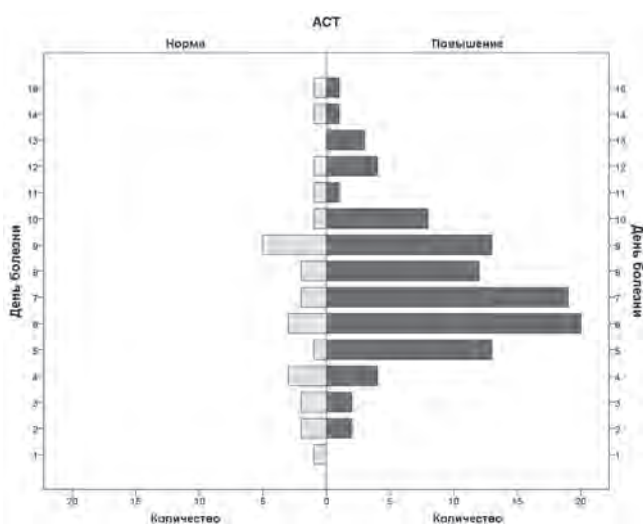


Рис. 4. Количество больных с нормальной и повышенной активностью АСТ по дням заболевания

ми. УЗИ-исследование органов брюшной полости было выполнено у 3 больных.

В качестве примера приводим клинический случай заболевания кори с поражением печени у мужчины.

Клинический случай

Мужчина 30 лет, заболел остро 4.08.2017 г. с повышения температуры до 38°C, головной боли. 6.08 осмотрен врачом, установлен диагноз «Ангина», принимал амоксициллин/клавуланат без эффекта. В течение всего времени продолжал лихорадить, ежедневно принимал парацетамол-содержащие препараты 3–4 раза в день. 9.08 (6-й день болезни) заметил сыпь на туловище, госпитализирован 10.08 (7-й день болезни) с жалобами на повышение температуры до 40°C, головную боль, боль в глазах, горле, кашель, сыпь на теле. Вредные привычки от-

рицает, аллергический анамнез не отягощен. Данные о вакцинации против кори не предоставлены.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 39°C. Менингеальной симптоматики нет. На коже лица, груди, спины, в меньшей степени на конечностях — обильная пятнисто-папулезная сыпь, на верхней части туловища — сливная. Слизистая щек гиперемирована, имеются мелкие белые высыпания. Миндалины увеличены до 2 степени, гиперемированы, налетов нет. Выраженный склерит. Носовое дыхание затруднено, слизистое скудное отделяемое. Кашель малопродуктивный, нечастый. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и диурез не нарушены.

Острое начало заболевания, наличие фебрильной лихорадки, катарального синдрома, склерита, кашля, экзантемы у пациента с неуточненным коревым анамнезом (отсутствие данных о вакцинации и ранее перенесенной кори) дали основание клинически диагностировать корь, в последующем подтвердить лабораторно (обнаружение IgM к вирусу кори от 14.08.17 г.). При обследовании в общем анализе крови наблюдались гемоглобин 184 г/л, тромбоцитопения до 91×10^9 /л, лейкоциты $5,2 \times 10^9$ /л, лимфопения $0,68 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 11.08.2017 г. (8-й день болезни) — повышение АЛТ до 1072 МЕ/л (референсные значения 0–40), АСТ до 641 МЕ/л (0–40), ЩФ 298 МЕ/л (до 100), билирубин общий 17 мкмоль/л (прямой 7). В общем анализе мочи при поступлении отмечались транзиторная лейкоцитурия (50–55 в поле зрения), протеинурия, цилиндрурия. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок избыточен, насыщен мелкими сосудами и интерстициями в базальных отделах.

При обследовании маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV, анти-HAV IgM) не обнаружено. В связи с повышением гематокрита проводилось внутривенное введение глюкозо-солевых растворов, изменения в анализе мочи стали причиной назначения антибактериальной терапии цефотаксимом 3 г/сут.

За время наблюдения отмечено постепенное улучшение самочувствия, температура нормализовалась, сыпь и катаральные явления утасили. К моменту выписки уровень тромбоцитов и лимфоцитов нормализовался, однако отмечалось нарастание активности АЛТ до 1242 МЕ/л, что, возможно, было связано с проводимым лечением. Пациент выписан по собственному желанию, с рекомендациями наблюдаться по месту жительства, придерживаться щадящей диеты, провести УЗИ брюшной полости и контрольное исследование трансаминаз.

Обсуждение

За последнее десятилетие мы стали свидетелями роста заболеваемости корью. Корь чаще всего принято рассматривать как инфекцию прежде всего респираторную, а поражение других органов считается осложнением заболевания. Ряд зарубежных авторов предлагают считать поражение печени при кори не как осложнение, а как естественное течение заболевания [10]. По зарубежным данным, гепатит при кори развивается у 41–89% больных [9, 11], в российской литературе имеются упоминания о гиперферментемии, но системных исследований в доступной литературе найти не удалось.

Оценка охвата биохимическим обследованием больных корью, госпитализированных в стационар, показала, что у 50 (33,1%) из 151 пациента биохимическое исследование крови не проводилось. Исходя из минимального значения достоверного интервала повышения АЛТ (45%), выявленного в нашем исследовании, можно допустить, что как минимум у 22 из этих 50 пациентов было поражение печени, которое осталось недиагностированным. Таким образом, биохимическое исследование при кори должно проводиться рутинно, а в случае выявления отклонений — повторно. Учитывая динамику гиперферментемии, исследование трансаминаз целесообразно проводить не ранее 4-го дня заболевания, так как в дебюте показатели могут оказаться в пределах референсных значений и измениться только через несколько дней. Кроме того, пациентам с выявленной гиперферментемией показано дополнительное скрининговое исследование на вирусные гепатиты.

Для исключения неспецифических влияний на оцениваемые показатели проведено сравнение у пациентов с корью и гриппом активности АЛТ, АСТ и билирубина. Выбор нозологической формы для контрольной группы был обусловлен аэрогенным механизмом передачи обоих заболеваний и сопоставимыми показателями температуры тела в остром периоде, являющейся основной причиной приема НПВС, часто в комбинации с антибиотиками и противовирусными препаратами. Полученные данные активности трансаминаз в двух группах оказались различны с высокой статистической значимостью как по частоте выявленного признака, так и по средним показателям активности. При сравнении концентрации общего билирубина значимых различий не установлено, выявлена слабая статистическая значимость различий по частоте повышения его концентрации. Однако у больных корью выявлено значимое повышение концентрации прямого билирубина.

При оценке показателей трансаминаз в различных когортах больных удалось установить следующее: наиболее часто поражение печени встреча-

лось в группах мужчин и женщин, как по частоте обнаружения признака, так и по величине гиперферментемии. Между мужчинами и женщинами значимых различий в активности трансаминаз не определено, однако у мужчин отклонения наблюдались чаще, чем у женщин. Наименьшие показатели гиперферментемии были в группе детей и беременных. Учитывая, что и у тех, и у других практически нивелированы пищевые погрешности и прием алкоголя, можно предположить, что цитолиз при кори чаще развивается у пациентов с отягощенным анамнезом (наличие хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем и т.п.). Эта гипотеза требует дополнительного исследования, в том числе и обязательного динамического определения других маркеров цитолиза. Таким образом, возраст старше 18 лет и мужской пол можно считать факторами риска развития коревого гепатита.

Принимая во внимание полученные результаты, для лечения больных корью необходимо рекомендовать ограничение назначения препаратов с гепатотоксическим эффектом, в том числе жаропонижающих препаратов. Пациентам, перенесшим корь, целесообразно рекомендовать диспансерное наблюдение в кабинете инфекционных заболеваний по месту жительства не менее 3 месяцев с соблюдением щадящей диеты, полным исключением алкоголя, контакта с гепатотоксичными веществами, а также контролем значимых биохимических показателей. Учитывая, что повреждение печени имеет острое течение, мы не видим необходимости в проведении дополнительной гепатопротекторной терапии ни в остром периоде кори, ни в периоде реконвалесценции.

Информирование о возможном негативном влиянии кори на печень можно использовать в качестве мотивирующего аргумента в пользу противокоревой вакцинации, своевременное проведение которой позволит предотвратить в том числе и развитие гепатита, ассоциированного с корью.

Выводы

1. На основании данных исследований установлена прямая взаимосвязь заболевания корью с поражением печени: повышение АЛТ выявляется у 55,4% (ДИ 45,5–64,4%) пациентов с корью, из них более 5 норм — у 14,8% (ДИ 7,9–22,8%); повышение АСТ отмечается у 78,2% (ДИ 70,3–86,1%), из них выше 5 норм — у 9,9% (ДИ 5,0–15,8%). Повышение концентрации общего билирубина выявляется у 10,5% (ДИ 4,2–17,9%), при этом прямого билирубина — у 13,6% (ДИ 7,4–21,1%) больных. При сравнении с аналогичными показателями у больных гриппом установлены статистически значимые различия по АЛТ, АСТ и прямому билирубину.

2. Поражение печени при кори развивается значительно чаще у взрослых, наиболее выражено у мужчин. Наличие беременности не является фактором риска развития гиперферментемии при кори.

3. Гиперферментемия наиболее выражена (АЛТ $144,1 \pm 27,4$ МЕ/л, АСТ $126,5 \pm 19,3$ МЕ/л) в разгаре заболевания (4–6-й день болезни), однако может сохраняться в периоде реконвалесценции, что требует диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими корь, контроля биохимических показателей, назначения щадящей диеты и ограничения физических нагрузок. Учитывая обратимый характер изменений, реконвалесценты кори не нуждаются в назначении гепатопротекторной терапии.

Литература

1. Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита. СП 3.1.2952-11 Санитарно-эпидемиологические правила. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 июля 2011 г. № 108 Ввод в действие 9 декабря 2011 г. — Российская газета — Федеральный выпуск № 278(5654) Онлайн доступ <https://rg.ru/2011/12/09/kor-dok.html> от 12.08.2020г.
2. Заболеваемость корью и краснухой в России за 2019 год (6 месяцев). Информационный бюллетень № 31. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского». Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой. / Режим доступа: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/inf-6-2019.pdf> от 2.12.2019
3. Роспотребнадзор. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 / Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 от 02.12.2019
4. Юнасова, Т.Н. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнасова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2019. — № 3. — С.154–159. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-koryu-v-rossii-i-problemy-profilaktiki-kori-na-etape-eliminatsii> (дата обращения: 02.12.2019).
5. Nobili V. Fulminant Hepatic Failure Following Measles / V. Nobili, S. Pietro, P. Stefania // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2007. — №26. — С.766–777.
6. Голубовская, О.А. Особенности клинического течения кори у взрослых в период эпидемии 2018 года / О.А. Голубовская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2018. — № 4. — С. 518–526.
7. Эсауленко, Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых / Е.В. Эсауленко [и др.] // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3 (4). — С. 91–92.
8. Петрухина, М.И. Эпидемиология и профилактика кори (информационное письмо) / М.И. Петрухина, А.Ю. Ртищев, О.В. Цвиркун // Медицинский алфавит. — 2015. — № 3. — С. 62–64.
9. Tishler M. Liver involvement in measles infection of young adults / M. Tishler, A.L. Abramov // Israel journal of medical sciences. — 1983. — №9. — С.791–793.
10. Giladi M. Measles in adults: a prospective study of 291 consecutive cases. / M. Giladi, A. Schulman, R. Kedem, Y.L. Danon // BMJ — 1987. — №6609 (295). — С.1314–1314.
11. Khatib R. Measles associated hepatobiliary disease: an overview / R. Khatib, M. Siddique, M. Abbass // Infection. — 1993. — № 2(21). — С.112-114.
12. Rosenau B. J. Association of Measles Virus with Rheumatoid Arthritis / B. J. Rosenau, P.H. Schur // The Journal of Rheumatology. — 2009. — №36 (5) — С.893–897.
13. Chassort A. Renal dysfunction in adults during measles. / A. Chassort, J. Couterut, A. Moreau-Klein et al. // Médecine et Maladies Infectieuses. — 2015. — №45 (5) — С.165–168.

References

1. Profilaktika kori, krasnuhi, epidemicheskogo parotita. SP 3.1.2952-11 Sanitarно-epidemiologicheskie pravila. Utverzhdeny postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 iyulya 2011 g. N 108 Vvod v dejstvie 9 dekabrya 2011 g. — Rossijskaya gazeta — Federal'nyj vypusk № 278(5654) Onlajn dostup <https://rg.ru/2011/12/09/kor-dok.html> ot 12.08.2020g.
2. Zabolevaemost' kor'yu i krasnuhoj v Rossii za 2019 god (6 mesyacev). Informacionnyj byulleten' № 31. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka FBUN «Moskovskij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii i mikrobiologii im. G.N. Gabrichевского». Nacional'nyj nauchno-metodicheskij centr po nadzoru za kor'yu i krasnuhoj. / Rezhim dostupa: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/inf-6-2019.pdf> ot 2.12.2019
3. Rosspotrebnadzor. Svedeniya ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolevaniyah za yanvar'-dekabr' 2018 / Rezhim dostupa: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 ot 02.12.2019
4. Yunasova T. N. Analiz zabolevaemosti kor'yu v Rossii i problemy profilaktiki kori na etape eliminacii / T. N. Yunasova, D. V. Gorenkov A. V. Rukavishnikov [i dr.] // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. — 2019. — №3. — S.154-159 Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-koryu-v-rossii-i-problemy-profilaktiki-kori-na-etape-eliminatsii> (data obrashcheniya: 02.12.2019).
5. Nobili V. Fulminant Hepatic Failure Following Measles / V. Nobili, S. Pietro, P. Stefania // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2007. — №26. — С.766–777.
6. Golubovskaya O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya kori u vzroslyh v period epidemii 2018 goda / O.A. Golubovskaya O.A. Podolyuk, E.V. Ryabokon, T.I. Gajnutdinova // Klinicheskaya infekciologiya i parazitologiya — 2018. — №4. — С. 518-526.
7. Esaulenko E.V. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika kori u vzroslyh / E.V. Esaulenko, H.D. Peradze, M.I. Dmitrieva, A.A. Suhoruk. // Lechenie i profilaktika — 2012. — № 3 (4). — С. 91-92.
8. Petruhina M. I. Epidemiologiya i profilaktika kori (informacionnoe pis'mo) / M. I. Petruhina, A. YU. Rtishchev, O. V. Cvirkun // Medicinskij alfavit — 2015. — № 3. — С. 62-64.
9. Tishler M. Liver involvement in measles infection of young adults / M. Tishler, A.L. Abramov // Israel journal of medical sciences. — 1983. — №9. — С.791–793.
10. Giladi M. Measles in adults: a prospective study of 291 consecutive cases. / M. Giladi, A. Schulman, R. Kedem, Y.L. Danon // BMJ — 1987. — №6609 (295). — С.1314–1314.
11. Khatib R. Measles associated hepatobiliary disease: an overview / R. Khatib, M. Siddique, M. Abbass // Infection. — 1993. — № 2(21). — С.112-114.
12. Rosenau B. J. Association of Measles Virus with Rheumatoid Arthritis / B. J. Rosenau, P.H. Schur // The Journal of Rheumatology. — 2009. — №36 (5) — С.893–897.
13. Chassort A. Renal dysfunction in adults during measles. / A. Chassort, J. Couterut, A. Moreau-Klein et al. // Médecine et Maladies Infectieuses. — 2015. — №45 (5) — С.165–168.

Авторский коллектив:

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусных инфекций Научного исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: +7-903-115-23-46, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

Зверева Надежда Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-903-182-13-73, e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна — заместитель главного врача Инфекционной клинической больницы № 1 по поликлинической работе, к.м.н.; e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Блохина Наталья Петровна — заведующая консультативно-диагностическим отделением центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Пылаева Екатерина Юрьевна — врач-ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: ekaterina13317@mail.ru

Коняев Константин Сергеевич — студент Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: konyaev-ks@mail.ru

Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-516-22-57, e-mail: ch-infection@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Е. Зобов¹, А.А. Панов², А.А. Кузин¹, А.А. Кучеров³, С.Н. Никишов⁴, Е.Н. Колосовская¹, С.В. Артебякин¹

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

² 442-й окружной военный клинический госпиталь, филиал № 14, п. Каменка Ленинградской области, Россия

³ Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения), Москва, Россия

⁴ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Features of formation of the military personnel's morbidity of acute respiratory infections of the upper respiratory tract

A.E. Zobov¹, A.A. Panov², A.A. Kuzin¹, A.A. Kuchеров³, S.N. Nikishov⁴, E.N. Kolosovskaya¹, S.V. Artebyakin¹

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

² 442 Military Clinical Hospital, Branch № 14, Kamenka, Leningrad Region, Russia

³ The Main Centre of State Sanitary Epidemiological Control (special purpose), Moscow, Russia

⁴ National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

В статье изложены взгляды на причины формирования заболеваемости разных категорий военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей как имеющими наибольшую военно-эпидемиологическую значимость практически для всех воинских контингентов. По результатам изучения литературных данных выделены две группы причин формирования заболеваемости острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей: внешние (связанные с воздействием на военнослужащих специфических факторов военной службы) и внутренние (связанные с особенностями индивидуальной восприимчивости к данной группе инфекций). На основе результатов ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости военнослужащих по призыву показаны особенности развития эпидемического процесса острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в воинских частях и соединениях. По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа персонализированной заболеваемости курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за 2011–2017 гг. и сравнительного анализа обращаемости по законченным случаям показаны наличие и относительно стабильная доля военнослужащих, подверженных частым заболеваниям острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей на протяжении всего 6-летнего периода обучения. Приведены результаты комбинированного социопсихологического исследования в группах часто и редко болеющих курсантов, показывающие индивидуальные признаки и психологические особенности, по которым отдельные военнослужащие могут быть отнесены к контингентам риска повышенной вос-

Abstract

The article sets out the views on the causes of the incidence of various categories of military personnel with acute respiratory infections of the upper respiratory tract (hereinafter – ARI URT), as having the greatest military and epidemiological significance for almost all military contingents.

According to the results of a study of literature data, two groups of reasons for the formation of the incidence of acute respiratory infections of the airborne diseases are identified: external (associated with the exposure of military personnel to specific factors of military service) and internal (associated with the characteristics of individual susceptibility to this group of infections).

Based on the results of a retrospective epidemiological analysis of the incidence of military servicemen on conscription, the development features of the epidemic process of ARI URT in military units and compounds are shown.

According to the results of a retrospective epidemiological analysis of the incidence rate of cadets at the S.M. Kirov Military Medical Academy for 2011–2017 and a comparative analysis of the reversal rate for completed cases, the presence and relatively stable proportion of military personnel exposed to frequent ARI diseases of the airborne diseases throughout the entire 6-year period has been shown period of study.

The results of a combined socio-psychological study in groups of often and rarely ill cadets are shown, showing individual signs and psychological characteristics, according to which individual military personnel can be assigned to the risk contingents of increased susceptibility to ARI URT for the purpose of organizing personalized sanitary-antipyretic (preventive) measures.

приимчивости к острым респираторным инфекциям верхних дыхательных путей для целей организации персонализированных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Ключевые слова: военнослужащие, болезни органов дыхания, эпидемиологический анализ, восприимчивость.

Введение

Исполнение обязанностей военной службы сопряжено с комплексным воздействием на военнослужащих обширной группы неблагоприятных факторов (особые условия среды обитания и материально-бытовые условия, профессиональные вредности, значительные физические и психоэмоциональные перегрузки, связанные с учебно-боевой деятельностью и др.), способных оказать отрицательное влияние на состояние их здоровья [2]. При этом заболевания являются одной из главных причин, наносящих вред не только здоровью, но и жизни военнослужащих всех категорий. Необходимо отметить, что военно-эпидемиологическая значимость болезней в целом, определяемая уровнями и структурой заболеваемости, обращаемости и трудопотерь в зависимости от категорий военнослужащих, срока военной службы и условий их служебной деятельности, весьма убедительно отражается не только в официальных статистических данных, но и в современных российских и зарубежных литературных источниках [5, 10, 11].

Цель исследования — апробация способа выявления в воинских коллективах лиц, обладающих повышенной индивидуальной восприимчивостью к острым респираторным инфекциям верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП).

Материалы исследования

Рассматривали медицинскую учётно-отчётную документацию (донесения и отчёты о работе медицинской службы отдельных воинских частей Западного военного округа и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) по форме 1-мед, 3-мед, 4-мед за 2011–2017 гг.); результаты анализа заболеваемости ОРИ ВДП по законченным случаям курсантов 2, 3 и 4 факультетов, обучавшихся в ВМедА в 2011–2017 гг. ($n = 2286$), и анкетных опросов курсантов данных подразделений, отнесённых к группам часто болеющих и редко болеющих ОРИ ВДП ($n = 352$).

Результаты и обсуждение

В структуре первичной заболеваемости военнослужащих (в особенности военнослужащих по призыву) первые ранговые места по показателям первичной заболеваемости и уровню трудопотерь в течение многих лет занимают болезни органов

Key words: military personnel, respiratory diseases, epidemiological analysis, susceptibility.

дыхания (БОД). Их актуальность обусловлена значительной долей в общей структуре первичной заболеваемости (более 50% всей патологии), а также в структуре трудопотерь (до 45%) [7].

Отмечается, что среди всех групп заболеваний из класса БОД со значительным перевесом по показателям первичной заболеваемости и количеству трудопотерь традиционно преобладают ОРИ ВДП, доля которых в общей структуре первичной заболеваемости по классу БОД в среднем составляет до 75,0% [1].

В качестве первой потенциальной причины возникновения заболеваемости ОРИ ВДП, имеющей приоритет для всех категорий военнослужащих (как по призыву, так и по контракту), необходимо указать особенности служебной деятельности (военного труда). Так, например, для военнослужащих, осваивающих программу подготовки по военно-учётным специальностям мотострелков и артиллеристов, фактором риска развития ОРИ ВДП является переохлаждение, связанное со значительно более длительным (чем у военнослужащих других специальностей) пребыванием на открытой местности (полигоне) для отработки практических навыков ведения стрельб. Для военнослужащих морских специальностей факторы риска развития ОРИ ВДП сопряжены с экстремальными морскими условиями (сменой климатических и гелиографических условий, воздействием судовых факторов: микроклимат судовых помещений, шум, вибрация, электростатическое излучение, электромагнитное излучение, микрофлора воздуха помещений, психофизиологические нагрузки и др.). Кроме того, отмечается увеличение инцидентности ОРИ ВДП у военнослужащих во время боевых действий в 1,1–1,4 раза по сравнению с исполнением служебных обязанностей в обычном режиме.

В качестве следующей потенциальной причины возникновения заболеваемости ОРИ ВДП (особенно характерной для начального периода военной службы по призыву) в литературе описывается влияние так называемого фактора «перемешивания» военнослужащих нового призыва со старослужащими, что выражается в распределении военнослужащих нового призыва по подразделениям для дальнейшего совместного проживания со старослужащими. Причиной формирования заболеваемости ОРИ ВДП в данных условиях может являться феномен десинхронизации (состояние вто-

ричной иммунологической недостаточности), проявляющийся снижением у новобранцев местного иммунитета и, как следствие, развитием дисбиоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей (перекрёстная колонизация микробиотой, циркулирующей в коллективах старослужащих) [3].

Действие фактора «перемешивания» в воинских контингентах выражается в характерном двухволновом подъёме заболеваемости ОРИ ВДП, чётко связанном с весенним и осенним приёмами молодого пополнения в воинские части. В качестве примера приведём диаграмму типового распределения внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ ВДП военнослужащих по призыву воинских частей Западного военного округа, построенную по результатам ретроспективного анализа за 2011 – 2017 гг. (рис. 1).

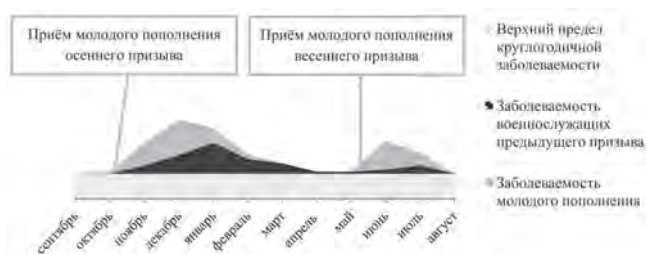


Рис. 1. Диаграмма типового распределения внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ ВДП военнослужащих по призыву воинских частей Западного военного округа в 2011 – 2017 гг.

Как видно на рисунке 1, сезонный подъём заболеваемости среди молодого пополнения заметно опережает как по времени, так и по выраженности сезонный подъём среди военнослужащих предыдущего призыва. Вместе с тем, отмечается вовлечение в эпидемический процесс ОРИ ВДП во вторую (весенне-летнюю) волну некоторого количества военнослужащих предыдущего призыва, при этом также отсроченную по времени. В специфичных условиях организации воинского уклада жизни и быта подобную ситуацию способно объяснить наличие в организованном коллективе определённой страты лиц, имеющих повышенную восприимчивость к возбудителям, вызывающим заболевания из группы ОРИ ВДП.

Как известно, в течение 2000 – 2010 гг. иммунорезистентность детского населения Российской Федерации по сравнению с 1990-ми гг. снижалась, и, по усредненным данным, доля иммунокомпрометированных лиц доходила до 30%, в связи с чем в качестве ещё одной причины заболеваемости ОРИ ВДП может рассматриваться пребывание в воинских коллективах молодых людей с изначально сниженной иммунорезистентностью [2]. Также известно, что доля наследственной предрасположенности к частым заболеваниям ОРИ ВДП составляет до 74,3%, свидетельствуя

о высокой роли генетических факторов в формировании частой респираторной заболеваемости у детей и лиц подросткового возраста [4, 9]. Поэтому в данном аспекте для целей оптимизации медицинского обеспечения военнослужащих (в особенности проходящих военную службу продолжительностью более 1 года) практический интерес представляет динамика частоты заболеваний данной патологией в течение жизни, которая может считаться одним из проявлений стратификации людей по степени генетически детерминированной восприимчивости к ОРИ ВДП.

Кроме того, имеются научные данные об определённой связи типа темперамента человека с предрасположенностью к частым заболеваниям данной группой инфекций в детском возрасте [6]. При этом результаты подобных исследований в отношении организованных воинских коллективов в доступных литературных источниках не представлены.

В рамках проводимой научно-исследовательской работы была ретроспективно проанализирована заболеваемость ОРИ ВДП курсантов, обучавшихся в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2011 по 2017 г., на основе персонифицированного учёта законченных случаев заболеваний. В сплошную выборку вошли 2286 курсантов, обучавшихся с 1 курса (набора 2011 г.) в течение 6 лет на факультетах подготовки врачей для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск (II факультет), Воздушно-космических сил (III факультет) и Военно-морского флота (IV факультет). Выбор данных подразделений был обусловлен их наибольшей суммарной среднегодовой долей от общего количества курсантов, обучавшихся в академии в исследуемом периоде ($84,7 \pm 7,5\%$).

По результатам анализа все курсанты, обратившиеся в исследуемый период за медицинской помощью в связи с заболеванием ОРИ ВДП, были разделены на 4 группы по среднегодовой частоте возникновения заболеваний (p), которую определяли для каждого курсанта индивидуально по разработанной нами формуле (1):

$$p = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (1)$$

где p — среднегодовая частота возникновения заболеваний ОРИ ВДП;

y_i — количество случаев заболевания за i год;

n — число лет обучения (курс).

Для отнесения курсантов к соответствующей группе принимали следующие интервалы значений p :

$0 < p < 1$ — очень редко болеющие;

$1 \leq p < 2$ — редко болеющие;

$2 \leq p < 3$ — часто болеющие;

$p \geq 3$ — очень часто болеющие.

Распределение курсантов внутри обследованных факультетов в соответствии с группами сред-

негодовой частоты возникновения заболеваний ОРИ ВДП представлено на рисунке 2.

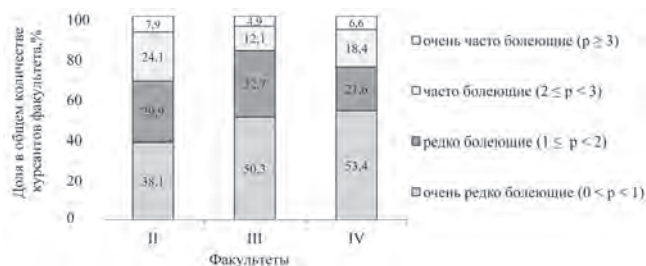


Рис. 2. Распределение курсантов внутри факультетов в соответствии с группами среднегодовой частоты возникновения заболеваний ОРИ ВДП (p)

Далее для выявления индивидуальных (в том числе психологических) особенностей часто болеющих курсантов было проведено социологическое исследование методом анкетирования, в котором участвовали две группы курсантов. В опытную группу входили курсанты ($n = 176$ человек), отнесенные по результатам анализа персонифицированной заболеваемости к группе часто болеющих (у которых в течение периода наблюдения фиксировалась среднегодовая заболеваемость ОРИ ВДП 2 и более случаев). Контрольную группу составляли курсанты ($n = 176$ человек) из тех же подразделений, среднегодовая заболеваемость которых составляла в исследуемом периоде менее 2 случаев. Использовалась анкета «Самооценка состояния здоровья» [8], адаптированная нами для использования в военной образовательной организации с учётом факторов учебно-боевой деятельности курсантов.

Были проанализированы в том числе такие признаки, как частота заболеваний ОРИ ВДП в дет-

ском возрасте, во время обучения в академии, выраженность симптомов при заболевании ОРИ ВДП и продолжительность его течения.

Для определения типа темперамента курсантов использовался личностный опросник Г. Айзенка (тест на темперамент ЕРІ, вариант Б).

Участие курсантов в исследовании было добровольным, на основании письменного информированного добровольного согласия.

Установлено, что курсанты из группы часто болеющих были подвержены частым простудным заболеваниям как в детстве, так и в юношеском возрасте, а также во время обучения в академии, при этом заболевание чаще протекало с симптомами средней тяжести (табл.).

При анализе результатов определения типа темперамента было установлено, что в опытной группе доля курсантов с типом темперамента «Меланхолик» была в 3,4 раза выше, чем в контрольной (51,3% и 14,9% соответственно). При этом в контрольной группе большую часть составляли курсанты с типом темперамента «Сангвиник» и «Холерик» (суммарная доля в группе 63,5%). Доля курсантов с типом темперамента «Флегматик» незначительно различалась в обеих группах (рис. 3).



Рис. 3. Распределение курсантов внутри исследуемых групп в соответствии с определённым типом темперамента

Таблица

Признаки, характерные для курсантов из категории часто болеющих ОРИ ВДП

Признак	Часто болеющие ($n = 176$) абс. (%)	Редко болеющие ($n = 176$) абс. (%)	χ^2	Уровень p
Частые простудные заболевания в детстве (более 3 раз в год)	49 (27,8%)	9 (5,1%)	33,02	< 0,001
Частота заболеваний ОРИ ВДП 2 – 3 раза в год и более в период обучения (чаще – в эпидемический сезон)	38 (21,6%)	2 (1,1%)	36,98	< 0,001
Течение заболевания ОРИ ВДП, обычно с симптомами средней тяжести, реже – лёгкое течение	42 (23,9%)	22 (12,5%)	7,63	0,006
Длительность заболевания свыше 5 суток	29 (16,5%)	35 (19,9%)	1,19	0,275*

* – статистически не значимые различия, при $5 < n < 10$ рассчитывался χ^2 с поправкой Йетса, при $n < 5$ рассчитывался точный критерий Фишера.

В свою очередь, сопоставление результатов анкетирования с результатами определения типа темперамента показало, что в подавляющем большинстве случаев (84,7% случаев) курсанты из опытной группы с типом темперамента «Меланхолик» отмечали наличие частых простудных заболеваний (более 3 раз в год) в детстве и юношеском возрасте.

Выводы

1. Военно-эпидемиологическая значимость заболеваемости ОРИ ВДП для Вооружённых сил Российской Федерации определяется суммарным ущербом, который наносят инфекции данной группы. Для военнослужащих в целом (в особенности для новобранцев в период адаптации в первые месяцы службы по призыву) ОРИ ВДП имеют наибольшую военно-эпидемиологическую значимость.

2. Причины возникновения заболеваний ОРИ ВДП в воинских контингентах имеют как внешний (условия учебно-боевой деятельности, недостатки в материально-бытовом обеспечении, организации военной службы), так и внутренний характер (генетически детерминированная гипертворимчивость к ОРИ ВДП, сравнительно сниженная иммунорезистентность призываемого пополнения, стрессовое влияние факторов военной службы, обуславливающее возникновение транзитного состояния вторичной иммунологической недостаточности).

3. Проведение анкетного опроса целевой адаптированной анкетой «Самооценка состояния здоровья» в комбинации с личностным опросником Г. Айзенка (тест на темперамент ЕРІ, вариант Б) позволяет выявить индивидуальные признаки и психологические особенности, по которым отдельные военнослужащие могут быть отнесены к контингентам риска повышенной восприимчивости к ОРИ ВДП.

В заключение необходимо отметить, что исследование индивидуальных характеристик личного состава воинских контингентов представляется важным для выявления конкретных причин формирования заболеваемости ОРИ ВДП и разработки целенаправленных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Авторы выражают благодарность коллективу кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за помощь в работе над данной статьёй.

Литература

1. Акимкин, В.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих в современных условиях / В.Г. Акимкин // Гигиена и санитария. — 2010. — № 5. — С. 63–66.

2. Марьин, Г.Г. Профилактическая и фармакоэкономическая эффективность применения лекарственных растительных средств при стрептококковых инфекциях в организованных воинских коллективах / Г.Г. Марьин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 6. — С. 32–38.

3. Никифоров, В.А. Прогнозирование возможности возникновения неблагоприятной эпидемиологической ситуации в коллективах новобранцев и методы ее профилактики / В.А. Никифоров [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 5 (40). — С. 164–167.

4. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети — актуальные аспекты повторной респираторной заболеваемости / М.Г. Романцов, В.В. Ботвиньева. — М.: Российская академия медицинских наук, 1996. — 163 с.

5. Сивашенко, П.П. Основные показатели состояния здоровья офицеров Вооружённых Сил Российской Федерации в 2003–2014 гг. / П.П. Сивашенко, В.И. Евдокимов, С.Г. Григорьев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2016. — № 4. — С. 73–82.

6. Тишкина, И.С. Конституциональные особенности и частые респираторные заболевания / И.С. Тишкина, А.Ю. Костенко // Участковый педиатр. — 2014. — № 6. — С. 5.

7. Фисун, А.Я. Медицинское обеспечение Вооружённых Сил Российской Федерации: состояние и пути совершенствования / А.Я. Фисун // Военно-медицинский журнал. — 2014. — Т. 335, № 1. — С. 4–16.

8. Ющук, Н.Д. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич. — М.: Практика, 2015. — 416 с.

9. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, et al. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 124–130.

10. Korzeniewski, K. Environmental risk factors in the territory of military operations in Iraq and Afghanistan / K. Korzeniewski // Pol. Merkur. Lekarski. — 2008. — Vol.25 (145). — P. 5–8.

11. Lauritzen, J.B. The association between drinking and smoking habits among conscripts in the Danish Navy and Army / J.B. Lauritzen // Scand. J. Prim. Health Care. — 2004. — Vol. 4, N 1. — P. 19–23.

References

1. Akimkin V. G. Ensuring of military personnel sanitary and epidemiological well-being in modern conditions. *Hygiene&Sanitation (Russian Journal)*. 2010. no 5, pp. 63–66.

2. Maryin G.G., Akimkin V.G., Salmina T.A., Sukhova V.A. Preventive and pharmacoeconomic effectiveness of the herbal remedies use for streptococcal infections in organized military collectives. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013. no 6, pp. 32–38.

3. Nikiforov V. A., Belyaeva E. V., Yermolina G. B., Boriskina E. V. Forecasting the possibility of an unfavorable epidemiological situation in the groups of recruits and methods of its prevention. *Medicinskij al'manah*. 2015. no 5 (40), pp. 164–167.

4. Romantsov M. G., Botvineva V. V. Frequently ill children — actual aspects of repeated respiratory morbidity. *Moscow: Russian Academy of medical Sciences*, 1996. 163 p.

5. Sivashchenko, P. P., Evdokimov V. I., Grigoriev S. G. The basic indicators of the health status of officers of the Armed Forces of the Russian Federation in 2003–2014. *Medico-Biological And Socio-Psychological Problems Of Safety In Emergency Situations*. 2016. no 4, pp. 73–82.

6. Tishkina I. S., Kostenko A. Yu. Constitutional features and frequent respiratory diseases. *Uchastkovyy pediater*. 2014. no 6, p.5.

7. Fisun, A. Ya. Medical support of the Armed Forces of the Russian Federation: state and ways of improvement. Voen. - Med. Journ. 2014. vol.335, no 1, pp. 4 – 16.

8. Yushchuk N. D., Mayev I. V., Gurevich K. G. Healthy life-style and disease prevention. Moscow: Praktika, 2015. 416 p.

9. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, et al. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections. Clinical Chemistry. 2007; 53: 124 – 130.

10. Korzeniewski, K. Environmental risk factors in the territory of military operations in Iraq and Afghanistan / K. Korzeniewski // Pol. Merkur. Lekarski. — 2008. — Vol.25 (145). — P. 5 – 8.

11. Lauritzen, J.B. The association between drinking and smoking habits among conscripts in the Danish Navy and Army / J.B. Lauritzen // Scand. J. Prim. Health Care. — 2004. — Vol. 4, N 1. — P. 19 – 23.

Авторский коллектив:

Зобов Андрей Евгеньевич — преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-950-031-84-26, e-mail: andrey73-2010@mail.ru

Панов Александр Александрович — старший ординатор терапевтического отделения (на 42 койки с неврологическими и кожно-венерологическими палатами) филиала № 14 442-го Военного клинического госпиталя; тел.: +7-911-704-69-13, e-mail: arpanov.internist@yandex.ru

Кузин Александр Александрович — профессор кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: paster-spb@mail.ru

Кучеров Александр Сергеевич — заместитель начальника Главного центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения); тел.: 8(495)693-66-96, e-mail: alik.sender@mail.ru

Никишов Сергей Николаевич — заведующий кафедрой психологии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, к.психол.н., доцент; тел.: +7-921-384-05-10, e-mail: serg-n79@yandex.ru

Колосовская Елена Николаевна — главный нештатный специалист по контролю за госпитальной инфекцией Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-945-40-76, e-mail: kolosovskaya@yandex.ru

Артебякин Сергей Владимирович — адъюнкт при кафедре (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-982-619-13-12, e-mail: asvdoc@rambler.ru

СЕЗОННОСТЬ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Т.В. Соломай¹, Н.Н. Филатов^{2,3}

¹ Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, Москва, Россия

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Seasonality of infection caused by Epstein – Barr virus

T.V. Solomay¹, N.N. Filatov^{2,3}

¹ Interregional Department № 1 of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

² Research Institute of vaccines and sera named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

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

Резюме

В литературе приводятся противоречивые данные о наличии сезонности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр.

Цель: оценка внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве.

Материалы и методы: анализ проведен по данным официальной статистики и результатам лабораторных исследований (иммуноглобулины М к капсидному и G к раннему антигенам, ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови и слюне), проведенным в филиалах ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» за период 2014–2018 гг. Для статистической обработки использовали общепринятые методы.

Результаты. Выявлены: сезонный подъем заболеваемости инфекционным мононуклеозом в холодное время года с двумя пиками осенью и весной; наличие сильной прямой корреляционной связи между внутригодовой заболеваемостью и частотой выявления ДНК вируса в крови, иммуноглобулинов М к капсидному и G к раннему антигенам на 100 тыс. населения; распределение выявляемости маркеров на 100 обследованных от максимальной к минимальной (ДНК вируса в слюне, иммуноглобулины G к раннему антигену, иммуноглобулины М к капсидному антигену, ДНК вируса в крови); достоверное превышение выявляемости иммуноглобулинов G к раннему, М к капсидному и ДНК вируса в крови на 100 обследованных в теплое время года; наличие во внутригодовой динамике частоты выявления ДНК вируса в слюне на 100 тыс. населения сезонного подъема с октября по июнь, отражающего наличие источников инфекции в популяции.

Заключение. Использование показателей частоты выявления маркеров острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, позволило с высокой долей вероятности определить наличие двухволнового сезонного подъема заболеваемости, что не позволяли сделать данные официальной статистики, не учитывающие результаты лабораторных исследований.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, внутригодовая динамика заболеваемости, инфекционный мононуклеоз, сезонность.

Abstract

The literature provides conflicting data on the presence of seasonality of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV). The aim of the work was to assess the annual dynamics of the incidence of infectious mononucleosis in Moscow. Materials and methods. The analysis was carried out according to the official statistics and the results of laboratory studies (IgM VCA, IgG EA, EBV DNA in blood and saliva), conducted in the branches of LLC "Independent laboratory INVITRO" for the period 2014-2018. Were used conventional statistical methods. Results. Identified: seasonal rise in the incidence of infectious mononucleosis in the cold season with two peaks in autumn and spring; the presence of a strong direct correlation between the annual incidence and the frequency of detection of EBV DNA in the blood, IgM VCA, IgG EA per 100 thousand population; the distribution of detectability of markers per 100 examined from the maximum to the minimum (EBV DNA in saliva, IgG EA, IgM VCA, EBV DNA in the blood); a significant excess of detectability IgG EA, IgM VCA and EBV DNA in blood per 100 examined in the warm season; the presence in the annual dynamics of the frequency of detection of EBV DNA in saliva per 100 thousand population seasonal rise from October to June, reflecting the presence of sources of infection in the population. Conclusion. The use of indicators of the frequency of detection of markers of acute EBV infection allowed with a high probability to determine the presence of two seasonal wave rise in morbidity, which did not allow making official statistics that do not take into account the results of laboratory studies.

Key words: Epstein-Barr virus, annual dynamics of morbidity, infectious mononucleosis, seasonality.

Введение

Для большинства инфекционных нозологий сезонность является характерным признаком внутригодовой динамики заболеваемости. Знание особенностей изменения интенсивных показателей по месяцам позволяет планировать и своевременно проводить профилактические и противоэпидемические мероприятия, снижая тем самым потенциальный экономический ущерб.

В то же время есть ряд инфекций, для которых на настоящий момент наличие сезонности является спорным. К таким заболеваниям относится инфекционный мононуклеоз, возбудителем которого в преобладающем большинстве случаев является вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) — герпес-вирус четвертого типа.

Инфекция, вызванная ВЭБ, относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям человека. Первая встреча с возбудителем происходит внутриутробно или в детском возрасте [11 — 16]. Более старшие возрастные группы также вовлекаются в эпидемический процесс. Для них характерна реактивация ВЭБ-инфекции. Первичная инфекция у взрослых развивается крайне редко, поскольку у лиц старше 18 лет маркеры перенесенной Эпштейна — Барр-вирусной инфекции, по данным разных авторов, определяются в 80 — 100% случаев [9, 10, 13].

Сведения о наличии сезонности инфекционного мононуклеоза описаны в незначительном числе работ. Например, о том, что наиболее высокие показатели внутригодовой заболеваемости приходятся на зимне-весенний период, свидетельствуют результаты исследования, проведенного в Белгороде, где, по данным официальной статистики за 2002 — 2004 гг., пиковые значения показателей были зарегистрированы в феврале — мае [6].

В Нижнем Новгороде проведено изучение влияния климатических факторов (температура и влажность воздуха, инсоляция, количество осадков) на внутригодовую динамику заболеваемости в различных возрастных группах по данным официальной статистики. О подтверждении диагноза результатами лабораторных исследований не сообщается. Установлено, что для всех возрастов в 2010 — 2015 гг. имели место два сезонных подъема, приходящиеся на раннюю весну и позднюю осень. Период снижения заболеваемости отмечался в летние месяцы и ранней осенью. Влияние климатических факторов на динамику заболеваемости было неоднозначным. Во всех возрастных группах обратная зависимость внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом выявлена только для температуры воздуха [1].

В другом исследовании, проведенном в Северной Шотландии, напротив, изучали сезонные коле-

бания частоты выявления положительных результатов лабораторных исследований на протяжении 16 лет с 1997 по 2012 г. При этом авторы отмечают, что использованная тест-система Monospot обладает достаточно низкой чувствительностью (85%), а результаты более чувствительных серологических исследований анализу не подвергались. Оценивался процент положительных проб от числа обследованных, который был наиболее высоким в феврале и наиболее низким в августе [2].

Еще одна попытка оценить сезонность инфекционного мононуклеоза была предпринята израильскими учеными. Анализу были подвергнуты архивные данные заболеваемости этой инфекцией молодых людей, проходящих службу в вооруженных силах страны, за период с 1978 по 2009 г. Установлено, что многолетний среднемесячный уровень заболеваемости был достоверно выше летом (максимум в августе), нежели зимой (минимум в феврале). Сопоставление с заболеваемостью совокупного населения не приводится [3].

В Санкт-Петербурге по результатам наблюдения за 207 детьми в возрасте от 1 до 17 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза в 2006 — 2008 гг. установлено, что среди лиц дошкольного возраста 54,5% случаев заболевания приходилось на весенний период, в то время как случаи заболевания школьников равномерно регистрировались осенью, зимой и весной. Только летом отмечено меньше всего случаев инфекционного мононуклеоза (6% от общего числа зарегистрированных) [7]. Представленные данные отражают структуру сезонного распределения инфекционного мононуклеоза, но не показатели заболеваемости.

В ряде работ сообщается об отсутствии выраженных внутригодовых изменений заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Так, в Турции среди 44 детей, поступивших в одну и ту же детскую больницу в период с 2000 по 2006 г., статистически значимых различий в сезонном распределении больных не выявлено [4]. Аналогичные данные были получены при анализе историй болезни 23 взрослых пациентов в Республике Мордовия, обратившихся за медицинской помощью по поводу инфекционного мононуклеоза за период с 2009 по 2013 г. Показано, что, несмотря на то, что наибольшее число пациентов наблюдалось в мае, январе и августе, выраженная сезонность не определялась [5]. Результаты приведенных исследований также только свидетельствуют о структуре внутригодового распределения случаев заболевания, но не отражают интенсивные показатели.

Анализ литературных данных показал, что при изучении сезонности были использованы разные подходы:

— изучение структуры распределения пациентов с подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии по месяцам;

— оценка интенсивных показателей заболеваемости по данным официальной статистики методом сплошной выборки без учета лабораторного подтверждения диагноза;

— оценка интенсивных показателей заболеваемости в отдельно взятой группе молодых лиц мужского пола;

— анализ выявляемости положительных результатов лабораторных исследований (в % от обследованных) на отдельно взятой территории методом сплошной выборки за продолжительный период времени.

Отсутствие общности подходов в оценке сезонности инфекционного мононуклеоза, а также географические различия изучаемых территорий не позволяют сопоставить результаты ранее проведенных исследований. Для сравнительного анализа общепринятым является использование интенсивных показателей заболеваемости. Однако для такой нозологии, как инфекционный мононуклеоз, этого может быть недостаточно. Многообразие клинических проявлений данной инфекции затрудняет постановку диагноза, что может приводить к «ложному» снижению или росту показателей. В большинстве случаев диагноз ставится без лабораторного подтверждения [8]. Только в последние годы лабораторные методы диагностики получили широкое распространение и позволяют с высокой точностью выявлять острые формы ВЭБ-инфекции. Лучше всего лабораторная диагностика налажена в крупных городах.

Цель исследования — оценка внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве по данным официальной статистики и результатам лабораторных исследований, проведенных в филиалах ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» на данной территории.

Материалы и методы

Для оценки внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом были использованы данные официальной статистики по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утв. приказом Росстата от 28.01.2014 г. № 52). Рассчитывались средние многолетние интенсивные показатели заболеваемости для каждого месяца за период с 2014 по 2018 г. За сезонный подъем принимались показатели, превышающие верхний предел фоновой заболеваемости, рассчитанный в соответствии с методикой И.П. Палтышева, А.Н. Герасимова [17]. Всего анализу было подвергнуто 11 627 случаев инфекционного мононуклеоза.

Результаты лабораторных исследований, предоставленных ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» (далее — ИНВИТРО), оценивали за период с 2014 по 2018 г. Методом иммуноферментного анализа проводилось выявление маркеров острой фазы ВЭБ-инфекции — иммуноглобулинов М (IgMVCA) к капсидному антигену (обследовано 98 082 чел.) и иммуноглобулинов G (IgGEA) к раннему антигену (обследовано 54 289 чел.). Идентификация ДНК ВЭБ в слюне (обследовано 11 057 чел.) и крови (обследовано 17 022 чел.) пациентов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На протяжении всего периода наблюдения использовались тест-системы одного производителя, чувствительность которых более 95%.

Для каждого показателя определялась стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности полученных результатов использовался критерий Стьюдента (t). Оценка связи двух явлений проводилась методом расчета коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве за период 2014–2018 гг. позволил выявить сезонный подъем в холодный период года (рис. 1). Превышение верхнего предела фоновой заболеваемости отмечено с октября по май (продолжительность 8 месяцев). Интенсивный рост заболеваемости начинается в сентябре и достигает максимума в октябре: различия между средними многолетними уровнями в сентябре и августе ($t = 2,38$; $p \leq 0,05$), а также в октябре и сентябре ($t = 4,3$; $p \leq 0,01$) достоверны. В ноябре — январе наблюдается снижение показателей, достоверные различия установлены между значениями декабря и ноября ($t = 2,24$; $p \leq 0,05$). В феврале и апреле выявлены два незначительных пика, после чего с мая по август отмечается плавное снижение заболеваемости (различия между соседними месяцами недостоверны).



Рис. 1. Внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве: средние многолетние уровни за период 2014–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Учитывая отсутствие нормативно-правовых актов, устанавливающих требования к обязательному лабораторному подтверждению диагноза «инфекционный мононуклеоз», можно предположить, что в ряде случаев диагноз был выставлен на основании только клинических данных. Схожесть отдельных проявлений инфекции, вызванной ВЭБ, с другими нозологиями, может приводить к необоснованному завышению или занижению числа случаев инфекционного мононуклеоза и искажать картину «сезонности».

Согласно данным литературы, лабораторными признаками острой ВЭБ-инфекции является обнаружение у больного иммуноглобулинов М к капсидному антигену (IgM VCA), иммуноглобулинов G к раннему антигену (IgG EA), а также генетического материала вируса в крови. Выявление ДНК ВЭБ в слюне также может характеризовать острый процесс, но в ряде случаев положительные результаты исследования могут быть выявлены у лиц с отсутствием характерных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза [13, 16, 18, 19]. Тем не менее, результаты этого исследования имеют эпидемиологическое значение, поскольку отражают действие наиболее характерного для инфекции воздушно-капельного пути передачи.

По данным, предоставленным ИНВИТРО, за 2014 – 2018 гг. была проанализирована частота выявления IgM VCA, IgG EA, ДНК ВЭБ в крови и слюне. Частоту выявления рассчитывали на 100 тысяч населения исследуемой территории для каждого маркера по средним многолетним уровням в динамике по месяцам (рис. 2, 3) и проводили корреляционный анализ с внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве.

Изучение внутригодовой динамики частоты выявления маркеров острой ВЭБ-инфекции выявило наличие сезонного подъема преимущественно в холодный период года. Превышение верхнего предела фонового значения для ДНК ВЭБ в слюне (с октября по июнь), IgMVCA (с сентября по июнь),

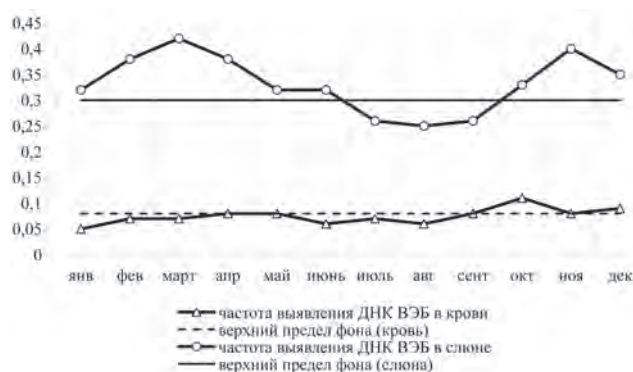


Рис. 2. Частота выявления ДНК ВЭБ в крови и слюне (на 100 тысяч населения территории) и верхний предел фоновых значений для этих показателей

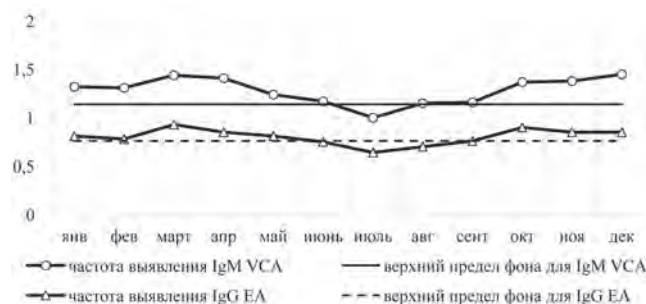


Рис. 3. Частота выявления IgM VCA и IgG EA (на 100 тысяч населения территории) и верхний предел фоновых значений для этих показателей

IgG EA (с октября по май) имело два пика. Первый приходился на конец года (ДНК ВЭБ в слюне — ноябрь; IgMVCA — декабрь; IgG EA — октябрь), второй — на март. Внутригодовой динамика изменения показателя частоты выявления ДНК ВЭБ в крови характеризовалась более коротким сезонным подъемом: превышение верхнего предела фонового значения отмечено только в октябре и декабре. В то же время в апреле и мае показатели выявления ДНК ВЭБ в крови достигают верхнего предела фона по сравнению с соседними месяцами (март и июнь).

Корреляционный анализ частоты выявления каждого маркера острой ВЭБ-инфекции с внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве выявил наличие сильной прямой связи ($r \geq 0,7$) для частоты выявления ДНК ВЭБ в крови, IgM VCA и IgG EA. Между частотой выявления ДНК ВЭБ в слюне и внутригодовой заболеваемостью установлено наличие прямой связи средней силы.

Также проведена оценка выявляемости маркеров на 100 обследованных в динамике по месяцам (рис. 4). Данный показатель показывает, насколько точно и своевременно был выставлен диагноз ВЭБ-инфекции, и не зависит от сезонных колебаний заболеваемости. Исследование выявляемости маркеров в динамике по месяцам позволит выявить периоды года, когда диагноз устанавливается с большей точностью.

Самая высокая выявляемость за исследуемый период установлена для ДНК ВЭБ в слюне (35,26 на 100 обследованных). Различия с аналогичными показателями для IgG EA (17,33), IgM VCA (15,33) и ДНК ВЭБ в крови (4,17) достоверны ($t = 37,54; 42,79; 65,54$ при $p \leq 0,01$ соответственно). Выявляемость IgG EA заняла второе ранговое место и была достоверно выше следующих за ней показателей выявляемости IgM VCA ($t = 10,0; p \leq 0,01$) и ДНК ВЭБ в крови ($t = 60,0; p \leq 0,01$). В свою очередь, различия между выявляемостью IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови также были достоверны ($t = 58,10; p \leq 0,01$).

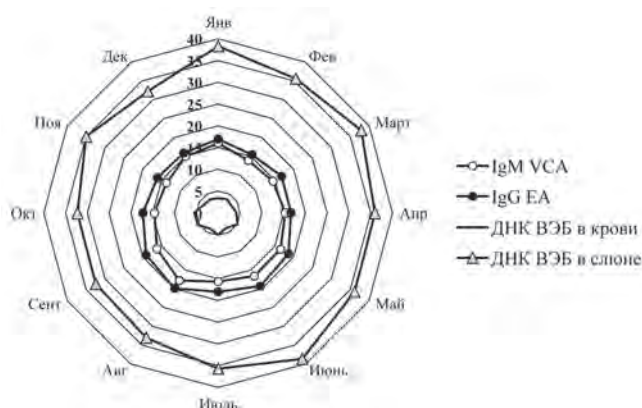


Рис. 4. Выявляемость маркеров острой формы ВЭБ-инфекции в 2014 – 2018 гг. по месяцам на 100 обследованных

При сравнении показателей выявляемости в теплое (май – октябрь) и холодное (ноябрь – апрель) время года выявлено достоверное превышение выявляемости ДНК ВЭБ в крови, IgM VCA и IgG EA в теплый период ($t = 3,63; 6,27$ и $7,08$ при $p \leq 0,01$ соответственно). Показатели выявляемости ДНК ВЭБ в слюне не имели достоверных отличий в зависимости от периода года ($t = 1,22; p > 0,05$).

Отличием настоящего исследования от ранее проведенных [1 – 7] стало совмещение нескольких подходов в изучении сезонности ВЭБ-инфекции. Впервые параллельному анализу подвергнуты данные официальной статистики и результаты лабораторных исследований на маркеры острой ВЭБ-инфекции на одной территории.

Ввиду того, что ИНВИТРО не является монополистом на рынке, и аналогичные исследования на выбранной территории проводятся в других лабораториях разных форм собственности, частота встречаемости острой ВЭБ-инфекции в популяции по лабораторным данным не изучалась. В то же время формат выборки и наличие сильной прямой корреляционной связи между внутригодовой динамикой заболеваемости и частотой выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови позволил оценить изменение показателей по месяцам, а по частоте выявления ДНК ВЭБ в слюне можно судить о числе источников инфекции в популяции в разные периоды времени и использовать данный показатель для сравнительного анализа.

Благодаря сопоставлению внутригодовой динамики показателей заболеваемости и частоты выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови выдвинуто предположение о наличии более выраженного сезонного подъема заболеваемости инфекционным мононуклеозом в весенние месяцы, чем тот, который отображают данные официальной статистики. Вероятной причиной недоучета

заболеваемости в этот период года может служить регистрируемый в указанные месяцы сезонный подъем заболеваемости ОРВИ.

Подтверждением данному предположению стала достоверно более высокая выявляемость на 100 обследованных IgG EA, IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови в период отсутствия сезонного подъема заболеваемости ОРВИ (теплое время года), свидетельствующая о точности оценки клинических проявлений инфекции при назначении лабораторного обследования. О прохождении диагноза «Инфекционный мононуклеоз» под маской ОРВИ говорят и результаты других исследователей [8, 20].

Полученные данные о ранжировании выявляемости маркеров острой ВЭБ-инфекции на 100 обследованных по убыванию (ДНК ВЭБ в слюне, IgG EA, IgM VCA, ДНК ВЭБ в крови) отображают продолжительность времени, в течение которого каждый маркер присутствует в организме пациента и могут быть использованы практикующими врачами для определения сроков проведения обследования. Так, по данным литературы, самой продолжительной является персистенция возбудителя в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей, а генетический материал вируса с высокой частотой выявляется не только у пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, но и у практически здоровых лиц [18, 19, 24, 25]. Период циркуляции IgG EA начинается от нескольких недель с момента развития острой ВЭБ-инфекции и может продолжаться до года. До 3 месяцев продолжается циркуляция в крови IgM VCA [21]. Наиболее кратковременным является нахождение вируса в крови – в продроме и самом начале острой фазы инфекции, что обуславливает его низкую выявляемость [22, 23].

Выводы

1. Проведенное исследование позволило установить наличие продолжительного сезонного подъема ВЭБ-инфекции в Москве в холодное время года с двумя пиками осенью и весной.
2. По данным официальной статистики весенний подъем заболеваемости был менее выражен, нежели при изучении сезонности с использованием показателей частоты выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови. Это свидетельствует о недоучете заболеваемости инфекционным мононуклеозом в весенний период на фоне сезонного подъема ОРВИ.
3. Подтверждением высокой вероятности прохождения инфекционного мононуклеоза под маской ОРВИ является достоверно более высокая выявляемость на 100 обследованных IgG EA, IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови в теплое время года – в период отсутствия сезонного подъема заболеваемости ОРВИ.

4. Наличие сильной прямой корреляционной связи ($r \geq 0,7$) между частотой выявления ДНК ВЭБ в крови, IgMVCA, IgGEA на 100 тыс. населения и внутригодовой динамикой заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве позволяет использовать показатели частоты выявления указанных маркеров для более точной оценки сезонности ВЭБ-инфекции, нежели данные официальной статистики, не обусловленные лабораторным подтверждением диагноза.

5. Отсутствие сильной корреляционной связи между частотой выявления ДНК ВЭБ в слюне на 100 тыс. населения и внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве не позволяет использовать данный показатель для оценки сезонности ВЭБ-инфекции. В то же время по частоте выявления ДНК ВЭБ в слюне можно судить о числе источников инфекции в популяции в разные периоды времени и использовать данный показатель для сравнительного анализа.

6. Установлено, что самая высокая выявляемость на 100 обследованных характерна для ДНК ВЭБ в слюне (35,26). Выявляемость IgGEA (17,33), IgMVCA (15,33) и ДНК ВЭБ в крови (4,17) заняла второе, третье и четвертое место соответственно, различия между всеми показателями достоверны. Выявленная закономерность соотносится с продолжительностью присутствия каждого из указанных маркеров в организме пациента.

Литература

1. Филатова, Е.Н. Влияние сезонных факторов на динамику уровня заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах (на примере Нижнего Новгорода) / Е.Н. Филатова, Л.А. Солнцев, О.В. Уткин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — №22(2). — С. 79–85.
2. Visser E., Milne D., Collacott I., McLernon D., Counsell C., Vickers M. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 151.
3. Levine H., Mimouni D., Grotto I., Zahavi A., Ankol O., Huerta-Hartal M. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978–2009. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2012; 31 (5): 757–60.
4. Cengiz A.B., Cultu-Kantaroglu O., Seçmeer G., Ceyhan M., Kara A., Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52 (3): 245–54.
5. Маркосьян, Н.С. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза в Республике Мордовия / Н.С. Маркосьян [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». — 2014. — Т. 16 (12). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-infektsionnogo-mono-nukleoz-a-v-respublike-mordoviya>
6. Зарудский, А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза на современном этапе / А.А. Зарудский, А.В. Болдырев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2005. — №1 (21). — С. 209–212.
7. Баннова, С.А. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна — Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного возраста / С.А. Баннова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2010. — Т. XVII, №2. — С. 43–45.
8. Арова, А.А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 26–31.
9. Котлова, В.Б. Оптимизация лечения Эпштейна — Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Трушкина // Детские инфекции. — 2015. — № 3. — С. 43–48.
10. Исаева, Н.В. Диагностика заболеваний, связанных с вирусом Эпштейна — Барр в Хабаровском крае / Н.В. Исаева [и др.] // Дальневосточный Журнал Инфекционной патологии. — 2005. — №7. — С. 68–69.
11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 7, P. 481–492.
12. Yang, E. V. The chronic mononucleosis syndrome / E. V. Yang / *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 122, № 3. — P. 205–212.
13. Бошнян, Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика : автореф. дисс.... канд. мед. наук / Р.Е. Бошнян. — 2009. — 25 с.
14. Антонова, М.В. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М.В. Антонова [и др.] // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — №3 (14), Т. 2. — С. 19–24.
15. Антонова, М.В. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте / М.В. Антонова [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. — 2014. — №5 (54), Т.10. — С.65–67.
16. Минакова, Е.Ю. Герпесвирусные инфекции и токсоплазмоз в системе эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями : автореф. дисс ... канд. мед. наук / Е.Ю. Минакова. — Омск, 2011. — 23 с.
17. Палтышев, И.П. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов / И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов // Теоретические проблемы эпидемиологии и иммунологии. Тезисы докладов конференции. — Нальчик, 1986. — С. 52–55.
18. Щубелко, Р.В. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки — первый шаг к пониманию проблемы / Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2018. — №1. — С. 62–72.
19. Азнабаева, Л.Ф. Вирус Эпштейна — Барр при хронической воспалительной патологии верхних дыхательных путей / Л.Ф. Азнабаева, А.Х. Салахова, Н.А. Арефьева // Новости «Вектор-Бест». — 2013. — № 1 (67). — С. 12–14.
20. Азнабаева, Л.Ф. Ранняя лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза у детей / Л.Ф. Азнабаева, Н.В. Турукина, А.В. Жестков // Новости «Вектор-Бест». — 2011. — № 2 (60). — С. 7–10.
21. Астраханцева, И.В. Изучение профилей специфического иммунного ответа у детей при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна — Барр / И.В. Астраханцева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011 — № 4. — С. 40–44.
22. Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. 2011. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8⁺ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 50: 244-246. doi:10.1016/j.jcv.2010.11.017.

23. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. 2004. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J Virol* 78: 5194-5204. doi:10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004.

24. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germi R, Genoulaz O, Nicod S, Jolivet M, Ruigrok RW, Stahl JP, Seigneurin JM. 2005. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 191: 985-989. doi:10.1086/428097.

25. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. 2013. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis* 207: 80-88. doi:10.1093/infdis/jis646.

References

1. Filatova E.N., Solncev L.A., Utkin O.V. Influence of seasonal factors on the dynamics of the incidence of infectious mononucleosis in different age groups (on the example of Nizhny Novgorod). *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2017; 22(2):79-85 (in Russian).

2. Visser E., Milne D., Collacott I., McLernon D., Counsell C., Vickers M. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 151.

3. Levine H., Mimouni D., Grotto I., Zahavi A., Ankol O., Huerta-Hartal M. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978 – 2009. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2012; 31 (5): 757 – 60.

4. Cengiz A.B., Cultu-Kantaroglu O., Seçmeer G., Ceyhan M., Kara A., Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52 (3): 245 – 54.

5. Markos'jan N.S., Jurlova Ju.Ju., Ampleeva N.P., Al'mjasheva R.Z., Ignat'ev V.N. Clinical and epidemiological aspects of infectious mononucleosis in the Republic of Mordovia. *Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2014; 16 (12): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-infektsionnogo-mononukleoz-a-v-respublike-mordoviya> (in Russian).

6. Zarudskij A.A., Boldyrev A.V. Clinical and epidemiological characteristics of infectious mononucleosis at the present stage. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2005; 1 (21): 209-212 (in Russian).

7. Bannova S.L. Comparative characteristics of infectious mononucleosis of Epstein-Barr virus nature in children of pre-school and school age. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2010; XVII (2): 43-45 (in Russian).

8. Arova A. A., Kramar' L. V., Aljushin A. M., Karpuhina O. A. "Clinical masks" of infectious mononucleosis. Ways of therapeutic correction. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2011; 2: 26-31 (in Russian).

9. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Trushkin A.V. Optimization of the treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. *Detskie infektsii* 2015. (3): 43-48 (in Russian).

10. Isayeva N. In. Reznik V. I., Lebedeva L. A., Pereskokova M. A. Diagnosis of diseases associated with the Epstein-Barr virus in the Khabarovsk territory. *Dal'nevostochnyy Zhurnal In-*

fektsionnoy patologii 2005. 7: 68-69 (in Russian).

11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 7, P. 481 – 492.

12. Yang, E. V. The chronic mononucleosis syndrome / E. V. Yang / *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 122, № 3. — P. 205 – 212.

13. Boshian R. E. Infection caused by Epstein-Barr virus: epidemiological manifestations and laboratory diagnostics. *Cand. Med.Sci [thesis]*. 2009: 25. (in Russian).

14. Antonova M. V., Kashuba E. A., Drozdova T. G., Lyubimtseva O. A., Hanipova L. V., Ogoshkova N. In. Comparative characteristics of clinical course and laboratory data of primary Epstein-Barr virus infection and its reactivation in children of different age groups. *Vestnik sovetskoy oblasti. 2016; 3 (14): 19-24 (in Russian).*

15. Antonova M.V., Ljubimtseva O.A., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Bertram L.I., Molokova O.M., Mjasunova E.Ju. Clinical picture of infectious mononucleosis of Epstein-Barr viral etiology in the age aspect. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2014; 5(54): 65-67 (in Russian).

16. Minakova E.Ju. Herpesvirus infections and toxoplasmosis in the system of epidemiological surveillance of opportunistic infections. *Cand. Med. Sci [thesis]*. 2011: 23 (in Russian).

17. Paltyshev I.P., Gerasimov A.N. Methods of determining the timing of the beginning and end of seasonal rises. *Teoreticheskie problem jepidemiologii i immunologii. Tezisy dokladov konferencii. Nal'chik*. 1986: 52 – 55. (in Russian).

18. Shhubelko R.V., Zujkova I.N., Shul'zhenko A.E. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы. *Immunologija, allergologija, infekctologija*. 2018; 1: 62-72 (in Russian).

19. Aznabaeva L.F., Salahova A.H., Aref'eva N.A. Epstein – Barr virus in chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Novosti «Vektor-Best»*. 2013; 1 (67): 12-14 (in Russian).

20. Aznabaeva L.F., Turukina N.V., Zhestkov A.V. Early laboratory diagnosis of infectious mononucleosis in children. *Novosti «Vektor-Best»*. 2011; 2 (60): 7-10 (in Russian).

21. Astrahanceva I. V., Kuvshinov M. V., Krasnov V. V., Ulanova T. I., Obrjadina A. P., Volova L. Ju. Study of specific immune response profiles in children with Epstein-Barr Virus infection. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2011; 4: 40-44 (in Russian).

22. Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. 2011. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 50: 244-246. doi:10.1016/j.jcv.2010.11.017.

23. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. 2004. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J Virol* 78: 5194-5204. doi:10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004.

24. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germi R, Genoulaz O, Nicod S, Jolivet M, Ruigrok RW, Stahl JP, Seigneurin JM. 2005. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 191: 985-989. doi:10.1086/428097.

25. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. 2013. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis* 207: 80-88. doi:10.1093/infdis/jis646.

Авторский коллектив:

Соломай Татьяна Валерьевна — заместитель руководителя Межрегионального управления № 1 ФМБА России, к.м.н.; тел.: 8(499)720-49-17, e-mail: solomay@rambler.ru

Филатов Николай Николаевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)916-22-03, e-mail: n.n.filatov@yandex.ru

ИНФЕКЦИОННАЯ БОЛЬНИЦА Г. ЯКУТСКА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

С.С. Слепцова¹, С.С. Слепцов², М.Н. Андреев³, С.Е. Жулярова¹

¹ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

³ Научный центр неврологии, Москва, Россия

Yakutski infectious hospital in the years of the Great Patriotic War

S.S. Sleptsova¹, S.S. Sleptsov², M.N. Andreev³, S.E. Zhulljarova¹

¹ North-Eastern Federal University named after by M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

² Yakut science center of complex medical problems, Yakutsk, Russia

³ Science Center of Neurology, Moscow, Russia

Резюме

На основе архивных материалов освещена деятельность инфекционной больницы г. Якутска и его работников в годы Великой Отечественной войны. Медицинские работники, помимо выполнения своих профессиональных обязанностей, проводили активную просветительскую работу среди населения и принимали непосредственное участие в мероприятиях по очистке города и благоустройству инфекционной больницы. В работе также приведены сведения биографического характера о первом главном враче больницы В.М. Анаскине, внесшем неоценимый вклад в работу данного лечебного заведения.

Ключевые слова: история медицины, инфекции, инфекционная служба, Якутия, Великая Отечественная война, репрессированные врачи.

Abstract

Based on archival materials, the activity of the Yakutsk infectious diseases' hospital and its employees during the years of World War II are reviewed. Besides fulfilling their professional duties, medical workers carried out active educational work among the population and acted in measures to clean up the city and improve the infectious diseases hospital. The work also contains biographical information about V.M. Anaskin, the first chief physician of the hospital, who made an invaluable contribution to the work of this medical institution.

Key words: history of medicine, infection, infectious diseases service, Yakutia, World War II, repressed doctors.

Городская инфекционная больница г. Якутска начала свою деятельность в один из самых сложных периодов для нашей страны, а именно с 1 февраля 1942 г. Учреждение находилось по адресу ул. Стаханова, 31 и обслуживало как город Якутск, так и близлежащие районы. Главным врачом больницы был назначен врач-невропатолог Владимир Матвеевич Анаскин.

Первоначально в больнице имелось 50 детских дизентерийных коек и 20 коек для взрослых с желудочно-кишечными заболеваниями. Количество медработников составляло 26 человек, в том числе два врача-педиатра (Н.И. Макаревич и Р.М. Малая), врач-терапевт по совместительству, а также средний и младший медперсонал в количестве 24 чел. [1]. Кроме того, в больнице имелась административно-хозяйственная часть, но полноценно укомплектовать её постоянными работниками было крайне затруднительным из-за нехватки людей.

Кроме выполнения своих прямых обязанностей, медицинские работники активно проводили

просветительскую работу не только среди своих пациентов, но и среди горожан, участвовали в санитарно-эпидемиологических мероприятиях по очистке города: «...обследованы и приведены в надлежащее санитарное состояние объекты, которые могли быть источниками распространения инфекции: дворов — 36, квартир — 54, уборных — 19, помойных ям — 19. Проведено 133 беседы с жильцами в разное время на разных объектах отрядом медсестер из 8 человек...» [2].

Но следует отметить, что условия в учреждении никак не соответствовали больничным, поэтому с мая по сентябрь 1942 г. в детском отделении проводился капитальный ремонт. Детей перевели во взрослое отделение, а взрослых разместили в дизентерийный стационар, располагавшийся в те годы по ул. Пушкина.

Позже главный врач В.М. Анаскин вспоминал, что все материалы для реконструкции и ремонта больницы были подготовлены еще в конце зимы. Согласно планам, все основные работы должны были закончить за 1,5 месяца, однако в апреле име-

ющихся 4 рабочих призвали на фронт, и В.М. Анаскин остался один в женском коллективе. Все попытки получить помощь от стройтреста остались безуспешны, т. к. больница не имела никаких денежных средств, тогда как стоимость работ была оценена в 60 тыс. руб. Поэтому решили провести реконструкцию своими силами. Коллектив больницы взял на себя сообразительности и разделился на бригады. Бригаду штукатурщиков возглавила няня Купрякова, бригаду плотников — няня Рябинина, бригаду маляров — уборщица Петрунина, бригаду чернорабочих — сестра-хозяйка Девяткина. О том, что именно тогда было сделано в ходе реконструкции, можно узнать из отчета больницы за 1943 г.: «...возведено 13 новых отопительных приборов, устроены три изолятора с отдельными входами из коридора и общим входом во двор. Изоляторы с общим коридором сообщаются стеклянной фрамугой, имеется материнская, процедурная, санпропускник с душем и ванной, приемная, теплая уборная на два отделения. На территории двора построены прачечная, гараж, конторка, предизоляторная, конюшня и кладовая...

В здании больницы произведена штукатурка стен, потолков, застеклены и установлены двойные рамы, произведена покраска полов, дверей и оконных рам. Все наружные двери утеплены, внутри в палатах поставлены полустеклянные двери, вокруг всего здания сделаны завалины, произведена засыпка потолков. Кухня и прачечная из помещения больницы вынесены в отдельный флигель.

...Заготовлено коллективом больницы 307 кубометров дров, из которых завезено 43 кубометра. Из дров, отпущенных Гортопом в количестве 100 кубометров, завезены все. Силами коллектива заготовлено 10 тонн сена, посажено 1 тонна 43 кг картофеля на площади 1 га, снят урожай 1 тонна 500 кг...» [3].

Напоминаем, что всю эту работу выполнил коллектив из 26 человек, состоящий преимущественно из женщин. Кстати, нелишним будет сказать, что в этот же период коллектив сдал для Красной армии 1854 рубля деньгами и собрал теплых вещей в количестве 42 штуки.

Скорее всего, в этот год количество пролеченных больных в городской инфекционной больнице было относительно небольшим, а основная нагрузка тогда легла на республиканскую больницу. По крайней мере известно, что в одном только тифозном отделении этой больницы было пролечено 322 чел. [4]. В то же время надо указать, что, согласно приказу Наркомздрава ЯАССР от 30.06.1942 г., «за проявленную инициативу и оперативность в организации сыпнотифозного стационара в течение 24 часов» главному врачу Якутской инфекционной больницы В.М. Анаски-

ну была объявлена благодарность с занесением в трудовую книжку [5].

В 1943 г. через городскую инфекционную больницу прошло 892 человека, в том числе 738 детей, из которых 445 чел. находились в тяжелом состоянии. Неудивительно, что смертность на этот период составила около 18%. Основными причинами смерти являлись туберкулез, обостренный на фоне дизентерии, и хроническая дизентерия.

Примерно 14% (70 чел.) детей находились на грудном вскармливании, но по возможности их старались кормить грудным молоком, в качестве доноров используя матерей, пребывающих в больнице с детьми. В качестве витаминов давалось дрожжевое молоко, а также настой хвои, который изготавливался в галеновой лаборатории, открытой в начале 1942 г. при Якутском аптекоуправлении [6].

Годовое количество взрослых пациентов составило 154 человека, в тяжелом состоянии поступило 44 чел., смертность составила 2,6%. Основными причинами госпитализации являлись паратиф В (35%), брюшной тиф (26%), колиты (22%), дизентерия (19%).

При больнице имелась лаборатория, проводившая клинические анализы крови, мочи. Несмотря на недостаточное обеспечение расходными материалами, лаборатория при больнице произвела 3665 анализов, 105 больным провела рентгеноскопию. Больные, нуждающиеся в хирургической или гинекологической помощи, направлялись в республиканскую больницу.

В качестве наиболее эффективных средств лечения упоминаются сульфидин-терапия по методу Планельеса (при дизентерии), кварцевание, переливание крови. Кроме того, в отчете указано, что хороший эффект дает так называемая «райутерапия». Возможно, автор отчета имел в виду райттерапию, т.е. лечение, основанное на занятиях верховой ездой. Насколько эффективны были применяемые способы лечения, сказать трудно, но ясно, что в эти суровые для нашей страны годы медицинские работники делали все возможное для того, чтобы выполнить свой священный долг.

В дополнение к вышесказанному, мы хотели остановиться на личности первого главврача больницы Владимира Матвеевича Анаскина. В.М. Анаскин родился в 1906 г. в семье ротного фельдшера. В 16 лет остался круглым сиротой. В 1922 — 1923 гг. учился в военно-фельдшерской школе, в 1926 г. окончил фельдшерско-акушерский техникум, в 1935 г. — Иркутский медицинский институт. До декабря 1937 г. работал в железнодорожной поликлинике на станции Иркутск-I, с 26.01.1938 г. переведен в Алданский район Якутии [7].

Вскоре ему было предъявлено обвинение, что он «достаточно изобличается в том, что

является участником шпионско-диверсионной организации, по заданию которой проводил контрреволюционную деятельность» [8]. Обвинение было основано на показаниях одного из его бывших коллег, который вынужден был оговорить В.М. Анаскина под давлением следствия.

В протоколе допросе гражданина Ч. от 14.03.1938 г. записано следующее: «...Анаскина Владимира Матвеевича я завербовал в мае 1937 г. в санитарном вагоне, когда мы ним там совместно работали. Его я знаю как антисоветски настроенного элемента. Зная его враждебное отношение к советской власти, после некоторой предварительной его обработки предложил ему принять участие в фашистской организации, обещая ему хорошее вознаграждение, на что он охотно согласился. Его кандидатуру я выбрал, потому что, на мой взгляд, Анаскин является хорошим организатором, может убедительно агитировать, а поэтому мог быть подходящим человеком для распространения идеи фашистов...» [9].

11 августа 1938 г. В.М. Анаскина арестовали с конфискацией всего имущества. Он был обвинен по статье 58, пункты 2, 7, 9, 11. Но очевидно, что, кроме показаний, выбитых силовым методом, никаких доказательств в деле не имелось, поэтому следствие велось вплоть до февраля 1939 г. В конце концов пункты 2 и 11 был сняты с обвинения. Тем не менее, суд приговорил В.М. Анаскина к 10 годам лишения свободы с поражением в правах на 5 лет и этапировал в Севвостлаг НКВД СССР. Что касается оставшихся обвинений, например, так называемого «подрыва государственной промышленности» или «всякого рода организационной деятельности, направленной к подготовке или совершению контрреволюционных преступлений», то они напрямую были связаны с профессиональной деятельностью Владимира Матвеевича. Дело в том, что на момент ареста В.М. Анаскин работал врачом на прииске Незаметный и входил в состав медкомиссии, имеющей право выдавать различного рода справки, например, для перевода рабочих с ослабленным здоровьем из подземных работ на верховые. Кроме того, комиссия могла выписывать направления на курортное лечение.

Именно в тот период на прииске Незаметный из-за недоедания у рабочих массово начались серьезные проблемы со здоровьем, и одному из больных туберкулезом В.М. Анаскин выписал направление на курортное лечение в Анапу. Кроме того, нескольким рабочим он дал справки, временно освобождающие от работ. Но следствию показалось, что таких справок было выдано слишком много. Кроме того, выяснилось, что имели место случаи, когда вышеупомянутая комиссия поставила больным неправильный диагноз.

Уже находясь в заключении, В.М. Анаскин написал жалобу в прокуратуру РСФСР, где изложил все подробности своего уголовного дела. Владимир Матвеевич признавал, что в некоторых случаях из его мягкого характера он действительно мог допустить халатность при выдаче справок, но подчеркивал, что никаких корыстных целей он не преследовал. И этом длинном письме есть строки, которые прекрасно характеризуют В.М. Анаскина как врача: «...Я иначе не мог поступить с больными и отнимать право на лечение. Пусть это даже будет преступление...» [10].

16 октября 1941 г. дело врача Анаскина было пересмотрено, и вышло постановление, что его необходимо немедленно освободить [11]. Это действительно произошло, но лишь спустя 3 месяца. Но пока он находился в исправительно-трудовом лагере, в его жизни произошла другая трагедия — в возрасте 14 лет умерла Алевтина — единственная дочь В.М. Анаскина.

С февраля 1942 г., как упоминалось выше, В.М. Анаскин начал заведовать городской инфекционной больницей и проработал на этой должности до 04.06.1945 г., а затем по состоянию здоровья переехал в Иркутск к супруге Бакой Марии Прокопьевне. Как в дальнейшем сложилась судьба Владимира Матвеевича, неизвестно.

Представленные исторические сведения свидетельствуют о героизме медицинского персонала, оказывавшего медицинскую помощь при инфекционных заболеваниях в тяжелые военные годы в условиях Крайнего Севера. Гуманизм и инициативность врачей и медицинских сестер, младшего медицинского персонала не только внесли огромный вклад в снижение уровня смертности от инфекционных патологий, но и сыграли значимую роль в победе советского народа в этот тяжелый период времени. Биография врача В.М. Анаскина — пример верности клятве Гиппократ, имя его достойно вечной Памяти в истории инфекционной службы нашей республики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. 668. Оп. 3. Д. 7. Л. 3.
2. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. 668. Оп. 3. Д. 7. Л. 14.
3. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. 668. Оп. 3. Д. 7. Л. 4-5.
4. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. 58. Оп. 41. Д. 286. Л. 5.
5. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. Р-58. Оп. 40. Д. 4. Л. 10.
6. Медикаменты изготавливаются в Якутске [Текст] // Социалистическая Якутия. — 1942. — № 164 (5672). — С. 1.
7. Национальный Архив Республики Саха (Якутия). Ф. Р-58. Оп. 40. Д. 4. Л. 3-4.

8. Архив Управления Федеральной Службы Безопасности России по Республике Саха (Якутия). Д. 1427-р. Л. 1.
9. Архив Управления Федеральной Службы Безопасности России по Республике Саха (Якутия). Д. 1427-р. Л. 17.
10. Архив Управления Федеральной Службы Безопасности России по Республике Саха (Якутия). Д. 1427-р. Л. 10.
11. Архив Управления Федеральной Службы Безопасности России по Республике Саха (Якутия). Д. 1427-р. Л. 136.

References

1. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. 668. Op. 3. D. 7. L. 3.
2. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. 668. Op. 3. D. 7. L. 14.
3. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. 668. Op. 3. D. 7. L. 4-5.

4. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. 58. Op. 41. D. 286. L. 5.
5. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. P-58. Op. 40. D. 4. L. 10.
6. Medikamenty izgotavlivayutsya v YAkutske [Tekst] // Socialisticheskaya YAkutiya. — 1942. — № 164 (5672). — S. 1
7. Nacional'nyj Arhiv Respubliki Saha (YAkutiya). F. P-58. Op. 40. D. 4. L. 3-4.
8. Arhiv Upravleniya Federal'noj Sluzhby Bezopasnosti Rossii po Respublike Saha (YAkutiya). D. 1427-p. L. 1.
9. Arhiv Upravleniya Federal'noj Sluzhby Bezopasnosti Rossii po Respublike Saha (YAkutiya). D. 1427-p. L. 17.
10. Arhiv Upravleniya Federal'noj Sluzhby Bezopasnosti Rossii po Respublike Saha (YAkutiya). D. 1427-p. L. 10.
11. Arhiv Upravleniya Federal'noj Sluzhby Bezopasnosti Rossii po Respublike Saha (YAkutiya). D. 1427-p. L. 136.

Авторский коллектив:

Слепцова Снежана Спиридоновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

Слепцов Спиригон Спиридонович — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и медико-социальных-исследований Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, к.б.н., доцент; тел.: +7-924-165-78-35, e-mail: sachaja@yandex.ru

Андреев Максим Николаевич — ординатор Научного центра неврологии; тел.: +7-914-271-87-70

Жулярова Саргылана Егоровна — ординатор кафедры внутренних болезней и общей врачебной практики медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; тел.: +7-962-739-57-07, e-mail: 1994sargyj@gmail.com

СЛУЧАЙ ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННОГО ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6В ТИПА У ЧАСТО ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА

М.А. Никольский¹, А.А. Вязовая², Д.А. Лиознов^{1,3}, О.В. Нарвская², Н.Н. Смирнова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

The case of inherited chromosomal integrated human herpes virus type 6b in child with recurrent respiratory tract infections

M.A. Nikolsky¹, A.A. Vyazovaya², D.A. Lioznov^{1,3}, O.V. Narvskaya², N.N. Smirnova¹

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

У часто и длительно болеющего пятилетнего мальчика при обследовании выявлена высокая концентрация вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6) в слюне и крови (более 1×10^6 копий ДНК в мл). По этому поводу он наблюдался инфекционистом и получал противовирусную терапию в течение нескольких лет без эффекта. В ногтевых пластинах пациента и его матери методом ПЦР обнаружена ДНК ВГЧ-6В в количестве 6,37 Ig и 6,04 Ig на 10^5 клеток соответственно, что свидетельствует о хромосомно-интегрированной форме ВГЧ-6. При высокой концентрации в крови или повторном выявлении ВГЧ-6 необходимо исключать хромосомно-интегрированную форму инфекции во избежание необоснованного лечения.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, ВГЧ-6, хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6, хВГЧ-6, часто длительно болеющие дети.

Введение

Часто длительно болеющие дети — термин, используемый в отечественной литературе для обозначения детей в возрасте 3–6 лет, болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и другими респираторными заболеваниями более 6 раз в год. Причинами данного состояния считаются транзиторная незрелость различных звеньев иммунной системы, повышенный уровень IgE в плазме крови, хронические очаги инфекции. Вариантом тактики ведения таких пациентов является обследование детей на герпес-вирусную инфекцию и в случае ее выявления — назначение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [1].

Одной из частых лабораторных находок у детей является выявление специфических антител

Abstract

The five years old boy with recurrent respiratory tract infections was under observation of infectiologist due to high levels of human herpes virus type 6 (HHV-6), found in patient's blood and saliva during a few years. The patient got the medicines against the HHV-6, without any effect. We investigated the patient's and his mom's nails and found the HHV-6 type B, so it was inherited chromosomal integrated HHV-6. Thus, to avoid the unnecessary treatment, in case of repeated high level of HHV-6, we need to exclude chromosomal integrated HHV-6.

Key words: human herpes virus type 6, HHV-6, inherited chromosomal HHV-6, iciHHV-6, recurrent respiratory tract infections.

или ДНК вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6). Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) (общее название двух его отдельных видов 6А и 6В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В)) — возбудитель ряда заболеваний, таких как внезапная экзантема, лихорадка без сыпи [2]. Лабораторным подтверждением острой ВГЧ-6 инфекции является выявление ДНК вируса в плазме или сыворотке крови либо высокий уровень ДНК в цельной крови, а также сероконверсия IgG [3]. После перенесенной первичной инфекции ВГЧ-6 остается в организме человека в латентном состоянии.

ВГЧ-6 — единственный из всех герпес-вирусов способен не только интегрироваться в геном человека, но и инфицировать половые клетки и, таким образом, передаваться по наследству [4]. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека

6 типа (хиВГЧ-6) — это особая форма латентной инфекции, вызванная этим возбудителем. Согласно немногочисленным данным, до 0,4–1% населения имеет хиВГЧ-6 [4, 5]. В Российской Федерации (РФ) описано несколько случаев наследственной передачи хиВГЧ-6 в двух поколениях [6]. Методами подтверждения статуса хиВГЧ-6 является выявление постоянно высокого уровня ДНК вируса в крови в сочетании с выявлением ВГЧ-6 в ногтевых пластинах или волосах фолликулах [7]. Обсуждается связь носительства хиВГЧ-6 с соматической патологией. Так, например, показана ассоциация хиВГЧ-6 с нарушениями нервно-психического развития детей [8] и с большей частотой стенокардии у взрослых пациентов [9]. Описанные случаи реактивации хиВГЧ-6 в настоящее время дискуссионны [10], так же, как и попытки лечения [11].

В то же время следует отметить, что у лиц с хиВГЧ-6 выявляют постоянно высокий уровень ДНК ВГЧ-6 в тканях и органах [12], что может приводить к ложному диагнозу острой инфекции ВГЧ-6 и к необоснованному назначению противовирусных препаратов, что и показано в описываемом нами случае.

В апреле 2019 г. к нам заочно (живет в Приволжском федеральном округе) обратилась женщина по поводу неоднократно выявляемого высокого уровня ДНК ВГЧ-6 в слюне и крови ребенка, несмотря на длительное лечение. На момент обращения мальчик (5 лет) имел нормальный вес и рост, развивался по возрасту. Клинические анализы крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи были без особенностей.

Anamnesis vitae

Мальчик от 2-й беременности, на фоне отягощенного акушерского анамнеза (амниоцентез в 24 недели). Роды первые на 40-й неделе, путем экстренного кесарева сечения (гипоксия плода), обвитие пуповины вокруг шеи. При рождении вес 3058 г, рост 49 см, окружность головы 32 см, окружность груди 33 см. Ребенок приложен к груди в родильном зале. Физиологическая желтуха с 3-го дня жизни. Выписан на 6-е сутки. Периоды новорожденности и грудного возраста протекали без особенностей. Данных за врожденную герпетическую инфекцию не было. Вакцинирован по возрасту. Наследственность не отягощена.

В возрасте 1 года 10 мес. неврологом отмечена небольшая задержка моторного и речевого развития. Диагноз: «Неврозоподобное состояние на резидуально-органическом фоне, навязчивые движения». Начиная с 4-летнего возраста, отмечены «резидуальные явления перинатального поражения ЦНС, неврозоподобный синдром, дизартрия».

ЭЭГ без патологии. Получал лечение (глицин, фенибут, массаж).

Аллергоанамнез отягощен: у ребенка периодически наблюдаются проявления пищевой аллергии. Общий IgE повышен до 230 МЕ/мл.

В 4 года у пациента отмечался вираж пробы Манту. При дообследовании у фтизиатра выявлен положительный диаскин-тест. Назначено профилактическое лечение.

Anamnesis morbi

Впервые заболел в 1,5 года, когда на фоне высокой температуры отмечался эпизод судорог с потерей сознания (диагноз «ОРВИ, фебрильные судороги»). С момента начала посещения детского сада стал часто и длительно болеть ОРВИ с высокой лихорадкой. До 3 лет трижды госпитализирован по поводу острых кишечных инфекций. В 2018 г. перенес острую внебольничную нижнедолевую пневмонию (лечение в стационаре). При обследовании у ЛОРа в это же время выявлена гипертрофия аденоидной миндалины 2 степени.

В 3 года (2016 г.) в рамках обследования по поводу частых заболеваний в слюне у ребенка впервые определена ДНК ВГЧ-6 в концентрации $2,1 \times 10^6$ копий/мл (табл. 1), что было расценено как активная герпетическая инфекция. Методом ИФА в сыворотке крови в 2016 и 2018 гг. выявлены IgG ВГЧ-6, IgG ЦМВ (IgM — отриц.) и IgG к VCA ВЭБ (IgM — отриц.). Назначен прием ацикловира, изопринозина, виферона, ликопида повторными курсами, что не влияло на вирусную нагрузку. В дальнейшем наблюдался у врача-инфекциониста и многократно обследован методом ПЦР с целью выявления и количественного определения ДНК ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ (табл. 1 и 2).

В 2018 г. был выставлен диагноз «Хроническая ВГЧ-6-инфекция с поражением респираторного тракта, рецидивирующее течение. Вторичное иммунодефицитное состояние (клинически)». Перед обращением к нам больному были назначены изопринозин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем кипферон по 1 свече 2 раза в сутки 10 дней (всего 3 курса).

Таблица 1

Динамика выявления и количественного определения группы герпес-вирусов (копий ДНК/мл) в слюне

Дата обследования	03.07.16	20.04.17	03.08.18	28.05.19
ВГЧ-6	$2,1 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$4,2 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$
ЦМВ	0	0	0	0
ВЭБ	0	0	0	0

Таблица 2

**Динамика выявления и количественного
определения группы герпес-вирусов (копий
ДНК/мл) в крови**

Дата обследования	22.12.18	28.05.19
ВГЧ-6	$2,2 \times 10^6$	$2,9 \times 10^6$
ЦМВ	0	0
ВЭБ	0	0

На основании данных анамнеза, определения (дважды выявленной, с интервалом 5 месяцев) высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в крови больного (более $2,2 \times 10^6$ в мл), а также выявления у матери ребенка высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в крови (более 1×10^6 в мл) мы заподозрили хиВГЧ-6 и предложили дополнительное обследование для выявления возбудителя в ногтевых пластинах ребенка и его матери.

Выделение ДНК из фрагментов ногтевых пластин осуществляли, используя набор реагентов «Рибо-преп» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ) в нашей модификации — с добавлением 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и 10 мкл 1М дитиотреитола (ДТТ) в начале и спустя 9 ч инкубации (общее время — 18 ч) при температуре 56°C. Выявление и количественное определение ДНК ВГЧ-6 в клинических образцах выполняли методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (ПЦР-РВ) и набором реагентов «АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ). Амплификацию и анализ результатов проводили на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene» 6000 (Corbett Research, Австралия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ДНК ВГЧ-6 рассчитывали в логарифмах числа копий специфической ДНК вируса с пересчетом на стандартное количество (10^5) клеток человека, оцененное по β -глобиновому гену. Видовую идентификацию ДНК ВГЧ-6 в образцах проводили методом ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Интифика HHV6 А/ HHV6 В» (ООО «Компания Алкор Био», РФ) на амплификаторе «CFX96 Touch» (Bio-Rad).

В результате дополнительного исследования в ногтевых пластинах ребенка и его матери обнаружили высокий уровень содержания ДНК ВГЧ-6В — 6,37 lg и 6,04 lg на 10^5 клеток соответственно. Полученные результаты подтвердили предположение о хиВГЧ-6 не только у ребенка, но и у его матери.

Заключение

К способствующим частым респираторным заболеваниям факторам в данном случае следует отнести наличие инфицированности микобактериями туберкулеза у ребенка дошкольного возраста с явлениями атопии, а также гипертрофии аденоидной миндалины.

При этом в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о связи хиВГЧ-6 с частыми острыми респираторными заболеваниями или инфицированностью микобактериями у детей.

По современным представлениям, для подтверждения диагноза хиВГЧ-6 достаточно повторного выявления высокого уровня ДНК ВГЧ-6 (более 3,5 lg в мл плазмы крови или более 5,5 lg (500 000 копий) в мл цельной крови) [7]. Высокий уровень ВГЧ-6 в крови можно обнаружить и при острой инфекции. Однако в случае острой ВГЧ-6 инфекции вирусная нагрузка быстро снижается (при первичной инфекции — в течение недели) до уровня менее 3 lg (1000) копий в мл цельной крови или неопределяемого уровня в плазме крови. Обнаружение ВГЧ-6 в ногтевых пластинах или волосных фолликулах подтверждает хромосомную интеграцию вируса [12].

Анализируя представленный случай, мы полагаем, что хиВГЧ-6 у данного пациента, наиболее вероятно, является сопутствующим состоянием, не имеющим клинического значения, которое, тем не менее, привело к необоснованному лечению в результате неправильной трактовки лабораторных данных.

Следует отметить, что особенностью данного случая является наличие IgG к ВГЧ-6 у пациента с хиВГЧ-6 (у матери IgG к ВГЧ-6 не обнаружены), что, по данным литературы, встречается только у 14% больных с хиВГЧ-6 [7].

Описанный случай является примером сложности интерпретации результатов лабораторного обследования на герпетические вирусы при недостаточной осведомленности практических врачей о клинических вариантах течения и диагностике ВГЧ-6-инфекции у детей.

Литература

1. Лысенкова, М.Ю. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / М.Ю. Лысенкова [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — № 2. — С. 17–21.
2. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. Third edition 2014. 341 p.
3. Leen De Bolle, Lieve Naesens, Erik De Clercq. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. Clinical Microbiology reviews, Jan.2005. P.217-245.

4. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration//Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4):333-9.

5. Домонова, Э.А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству / Э.А. Домонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4. — С. 43–50.

6. Мелехина, Е.В. Наследуемая хромосомная интеграция Human beta-herpesvirus 6B у недоношенных новорожденных / Е.В.Мелехина [и др.] // Педиатрия. — 2019. — № 2. — С. 28–34.

7. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev. Med. Virol., 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155.

8. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. // Pediatrics. 2014 Dec;134(6):1111-8.

9. Gravel A, Dubuc I, Morissette G. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 30;112(26):8058-63.

10. Bhupesh K.P., Krohne G., Rudel T. Reactivation of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6 by Telomeric Circle Formation. PLoS Genet. 2013, Vol. 9, no.12, Published online.

11. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. J Clin Virol. 2012, Vol.55, no.1, pp. 40-5.

12. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin. Microbiol. Rev. 2015; 28 (2): 313–335.

References

1. Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M., Boshyan R.E., Muzyka A.D., Gorelov A.V. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. Children infections. 2018;17(2):17-21.

2. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G. Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7.

Diagnosis and Clinical Management. Third edition 2014. 341 p.

3. Leen De Bolle, Lieve Naesens, Erik De Clercq. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. Clinical Microbiology reviews, Jan.2005. P.217-245.

4. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration//Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4):333-9.

5. Domonova E.A., Silveistrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K., V.Nikiforova A.V., Matosov S.V., Shipulina O.Yu. First data on the prevalence of inherited chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A/B in Russia. *Èpidemiologiã i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2019; 9(4): 43–50

6. Domonova E.A., Silveystrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Pashkina I.N., Nikiforova A.V., Shipulina O.Yu., Markelov M.L., Shipulin G.A., Maleev V.V. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(3): 5–14.

7. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev. Med. Virol., 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155.

8. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L., Davidson P., Lofthus G., Schnabel K., Carnahan J., Shelley L., Wang H. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. // Pediatrics. 2014 Dec;134(6):1111-8.

9. Gravel A, Dubuc I, Morissette G. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 30;112(26):8058-63.

10. Bhupesh K.P., Krohne G., Rudel T. Reactivation of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6 by Telomeric Circle Formation. PLoS Genet. 2013, Vol. 9, no.12, Published online.

11. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. J Clin Virol. 2012, Vol.55, no.1, pp. 40-5.

12. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin. Microbiol. Rev. 2015; 28 (2): 313–335.

Авторский коллектив:

Никольский Михаил Ангреевич — ассистент кафедры педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-915-69-20, e-mail: nicolm@inbox.ru

Вязовая Анна Александровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; тел.: +7-950-045-98-99, e-mail: elmtree2001@mail.ru

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

Нарвская Ольга Викторовна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)233-20-92, e-mail: olganarvskaya@pasteurorg.ru

Смирнова Наталья Николаевна — заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-864-64-48, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ПАРВОВИРУСОМ B19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.А. Гринева¹, В.В. Васильев^{1,2}, Т.А. Каштанова³, И.В. Кянксеп³

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

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

³ Родильный дом № 17, Санкт-Петербург, Россия

Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case)

A.A. Grineva¹, V.V. Vasilev^{1,2}, T.A. Kashtanova³, I.V. Kyanksep³

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

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

³ Maternity Clinic № 17, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Парвовирусная инфекция является широко распространенным заболеванием с высоким риском трансплацентарной передачи среди инфицированных беременных, приводящим к внутриутробной гибели плода или развитию тяжелого врожденного заболевания у новорожденного. Современные подходы к диагностике и терапии парвовирусной инфекции у беременной обеспечивают возможность благоприятного исхода заболевания, сохранив жизнь и здоровье ребенку. Представлен клинический пример антенатальной диагностики и лечения врожденной парвовирусной инфекции с развитием тяжелой анемии у плода и результаты постнатального наблюдения.

Ключевые слова: врожденный парвовирус B19, беременность, фетальная анемия, неиммунная водянка (отёк) плода, диагностика, лечение, гети.

Abstract

Parvovirus infection is a widespread disease with a high risk of transplacental transmission among infected pregnant women, which leads to fetal death or the development of severe congenital disease in the newborn. Modern approaches to the diagnosis and treatment of parvovirus infection in pregnant women provide the opportunity for a favorable outcome of the disease, preserving the life and health of the child. A clinical case of antenatal diagnosis and treatment of congenital parvovirus infection with the development of severe anemia in the fetus and the results of postnatal observation are presented.

Key words: congenital, parvovirus B19, pregnancy, fetal anemia, nonimmune hydrops (edema) fetalis, diagnosis, treatment, children.

Введение

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — широко распространенное заболевание с воздушно-капельным, трансплацентарным и парентеральным механизмом передачи, вызывается мелким эритротропным ДНК-содержащим вирусом — парвовирусом B19 (ПВВ19) из семейства Parvoviridae, рода Erytrovirus [1]. Основным клиническим проявлением ПВИ является развитие инфекционной эритемы, однако часто заболевание протекает по типу ОРВИ-подобного синдрома, а бессимптомные формы составляют 20—50% случаев. Заболевание встречается преимущественно у детей 3—10 лет, однако от 30 до 50% взрослого населения остаются восприимчивыми к ПВВ19 [2]. Группами риска являются женщины репродуктивного возраста и беременные, частота инфицирования которых значительно повышается при контакте с детьми

дошкольного и школьного возраста [3, 4]. В случае острой ПВИ у беременной вирус способен трансплацентарно проникать к плоду, вызывая его поражение в 30% случаев [5, 6]. Типичным признаком внутриутробной ПВИ является развитие неиммунного отека (водянки) плода вследствие фетальной анемии и сердечной недостаточности, развивается в 80% случаев во втором триместре беременности [7, 8]. ПВИВ19 — наиболее часто встречающаяся инфекция при неиммунном отеке у плода, она встречается у 18—27% плодов, не имеющих пороков развития и хромосомной патологии [9], частота внутриутробной гибели плода достигает 8% [10, 11].

В основе ранней антенатальной диагностики фетальной анемии и неиммунной водянки плода лежит проведение комплекса мероприятий, включающего ультразвуковое исследование бе-

ременной женщины с обязательной доплерометрической оценкой состояния кровотока плода и вирусологическое обследование на ПВВ19 [12–14]. Этиотропной терапии инфекции, вызванной ПВВ19, в настоящее время нет. Единственным существующим способом симптоматической терапии врожденной ПВИ с тяжелой анемией плода является внутриутробное переливание компонентов крови [15–17]. Эффективность и безопасность терапии путем внутриутробной гемотрансфузии крайне высока и подтверждена многолетним опытом использования данного способа при изоиммунизации по антигенам системы резус [18].

Приведенный ниже пример демонстрирует эффективность антенатальной диагностики и терапии врожденной ПВИ.

Клинический случай

Повторнобеременная, повторнородящая 31 года (от первой беременности — девочка, 7 лет), на учете в женской консультации со срока беременности 8 недель. При первичном обследовании обнаружены антитела класса IgG к антигенам вируса краснухи, антител к токсоплазмам не выявлено (обследование на другие TORCH-инфекции не проводилось). Первый УЗИ скрининг, выполненный на 12-й неделе беременности, не выявил патологии развития плода.

При сроке гестации 13–15 недель беременности женщина перенесла острое респираторное заболевание (этиологическая верификация не проводилась) в среднетяжелой форме без выраженного катарального синдрома на фоне фебрильной лихорадки до 39°C с ознобами. На 10-й день заболевания пациентка заметила появление сыпи на коже щек (по типу «симптома пощечины»), груди и конечностей. По поводу заболевания женщина к врачу не обращалась, не лечилась. Известно, что она заболела после контакта со своей больной дочерью, которая клинически перенесла острую респираторную инфекцию без синдрома экзантемы.

При сроке беременности 19 недель пациентке было выполнено плановое ультразвуковое исследование (второй скрининг), по данным которого был выявлен асцит у плода. Для исключения генетической патологии беременная была дополнительно обследована в медико-генетическом центре, где при сроке 20 недель беременности было выполнено повторное УЗИ плода и амниоцентез с целью исключения анеуплоидий и последующим обследованием плодного материала на TORCH-инфекции. Результаты исследований показали наличие ДНК парвовируса B19 в амниотической жидкости, основные хромосомные аномалии были исключены. Пациентка была направлена на консультацию в профильный родильный дом, где ей было проведено экспертное ультразвуковое ис-

следование плода с доплерометрией на аппарате Aloka ssd-9 (Hitachi Aloka Medical Ltd., Япония). По данным повторного обследования был подтвержден диагноз неимунного отека плода, наличие признаков тяжелой анемии: выявлено скопление жидкости объемом 6–13 мл в нижних отделах брюшной полости, увеличение скорости кровотока в бассейне средней мозговой артерии (МСС в СМА = 43 см/с; 1,53 МоМ) при нормальной плодово-плацентарной гемодинамике (рис. 1, 2). Полученные данные свидетельствовали о тяжелом течении парвовирусной инфекции плода, что потребовало экстренной госпитализации женщины в отделение патологии беременности.

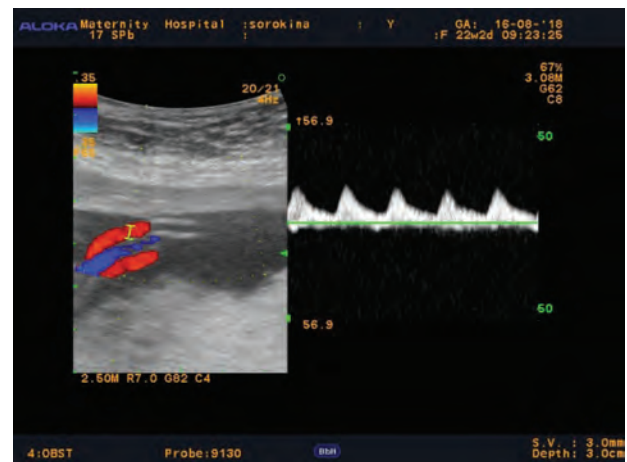


Рис. 1. Усиление мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии плода, инфицированного парвовирусом B19, при цветном доплеровском картировании на сроке беременности 22 6/7 недель



Рис. 2. Беременность 22 6/7 недель. Поперечное сканирование на уровне брюшной полости плода: асцит у плода, многоводие

По решению консилиума в составе акушера-гинеколога, неонатолога, инфекциониста на сроке 22 6/7 беременности под контролем УЗИ была проведена операция трансабдоминального кордоцентеза с забором 2 мл крови плода для лабораторно-

го, вирусологического и повторного генетического исследования (рис. 3), в результате которого были исключены хромосомные аномалии и подтверждена тяжелая анемия плода (гематокрит составил 16% при норме не менее 35%, Hb — 84 г/л при норме не ниже 100 г/л для венозной крови) [19].



Рис. 3. Выполнение процедуры трансабдоминального кордоцентеза

В экстренном порядке пациентке была произведена внутриутробная трансфузия компонентов крови: введено 20 мл отмытых эритроцитов (ЭМОЛТ-эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) и 5 мл раствора альбумина со скоростью 300 мл/ч. Во время операции отмечалось периодическое снижение частоты сердцебиений плода до 90, спазм вены пуповины, что потребовало прекращения манипуляции. По завершении процедуры отмечалась положительная динамика состояния плода: сердцебиение плода восстановилось (ЧСС 148 ударов в минуту), максимальная систолическая скорость кровотока в среднемозговой артерии нормализовалась и составила 22 см/с (0,8 МоМ) (рис. 4). В дальнейшем



Рис. 4. Процедура внутриутробной гемотрансфузии

в течение недели отмечался регресс отёка плода. Последующий ультразвуковой мониторинг не выявил внутриутробной патологии. Наличие внутриутробной ПВИ подтверждено путём выделения ДНК ПВВ19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из пуповинной крови.

На сроке 27 недель беременности пациентка была дополнительно проконсультирована инфекционистом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. При обследовании выявлено наличие IgM, IgG к ПВВ19 методом иммуноферментного анализа (ИФА), из крови выделена ДНК ПВВ19 при отсутствии клинических признаков заболевания со стороны матери и плода на момент осмотра.

При сроке беременности 39 1/7 у пациентки родился здоровый мальчик с весом 3300 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Новорожденный прошел неонатальный аудиоскрининг. В клиническом анализе крови в первые сутки жизни данных за анемию не выявлено. ПВВ19 в крови новорожденного обнаружен не был. Ребенок с матерью были выписаны в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки домой.

При осмотре в 1 месяц ребенок на грудном вскармливании имел хорошие весо-ростовые прибавки: + 1700 г (вес — 5000 г), + 5 см (рост — 55 см). В соматическом статусе определялись гипертонус, пупочная грыжа. При лабораторном обследовании обнаружены IgG к ПВВ19. Ультразвуковой скрининг патологии со стороны внутренних органов не выявил.

В настоящее время ребенку 10 месяцев, психомоторное и физическое развитие полностью соответствует возрасту: мальчик самостоятельно сидит, ползает, стоит у опоры и ходит с поддержкой, говорит «мама», «дай», «папа», «баба». ПЦР крови на ПВВ19 отрицательна, в сыворотке крови определяются только IgG к ПВВ19, анемии нет.

Обсуждение

Основными проблемами врожденной ПВИ в современных условиях остаются: нехватка достоверных статистических данных по врожденным инфекциям, в том числе по данной нозологии, в РФ и во всем мире; отсутствие регламентированного лабораторного скрининга на ПВИ для женщин, планирующих беременность, и для беременных с подозрением на ПВИ и в РФ, и в мире (исключением являются случаи водянки и внутриутробной гибели плода, когда рекомендовано обследование на ПВИ); отсутствие средств этиотропной терапии и специфической профилактики. Эти факты подчеркивают актуальность проблемы, определяют потребность в дальнейшем изучении данной инфекционной патологии, включая усовершенствование мер по ранней диагностике и профилактике

врожденной ПВИ. Неблагоприятные исходы течения врожденной ПВИ, включая внутриутробную гибель плода, обуславливают необходимость широкого внедрения высокотехнологичной медицинской помощи в стандарты лечения беременных с ПВИ.

Данный случай демонстрирует клинически выраженное течение ПВИВ19 с фебрильной лихорадкой и синдромом экзантемы у беременной. Проведение комплекса диагностических мероприятий уже на антенатальном этапе позволило выявить анемию плода, ее тяжесть, установить этиологию и определить дальнейшую терапевтическую тактику. Благодаря своевременно проведенной однократной внутриутробной гемотрансфузии удалось добиться регресса заболевания и предотвратить антенатальную гибель плода с врожденной ПВИВ19.

Заключение

При выявлении ОРВИ-подобного синдрома беременная должна быть информирована о вероятной ПВИВ19, в случае подтверждения которой требуется консультация врача-инфекциониста и специалистов пренатальной диагностики для оценки риска передачи инфекции, развития тяжелой анемии, неиммунного отека и потери плода, а также возможности антенатальной терапевтической коррекции осложнений внутриутробной ПВИ, которая может обеспечить благоприятный исход беременности, сохранить жизнь и здоровье ребенку.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Лаврентьева, И.Н. Парвовирус B19 человека: характеристика возбудителя и диагностика обусловленной им инфекции / И.Н. Лаврентьева, А.Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 3, № 4. — С. 311–322.
2. Никишов, О.Н. Парвовирусная инфекция — современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине / О.Н. Никишов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 14, № 4 (83). — С. 29–35.
3. Valeur-Jensen A. K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A. K. Valeur-Jensen [et al.] // Jama. — 1999. — Т. 281, № 12. — С. 1099–1105.
4. Бондренко, Н.П. Клинические аспекты B19-парвовирусной инфекции во время беременности и риск для плода / Н.П. Бондренко [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2014. — Т. 34, № 4. — С. 77–85.
5. Lamont R. F. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R. F. Lamont [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2011. — Т. 118, № 2. — С. 175–186.
6. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J. Crane [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2014. — Т. 36, № 12. — С. 1107–1116.
7. Kontomanolis E. N. Hydrops Fetalis and The Parvovirus B-19 / E. N. Kontomanolis, Z. Fasoulakis // Current pediatric reviews. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 239–252.
8. Васильев, В.В. Парвовирусная (B19V) инфекция / В.В. Васильев // Инфекции в акушерстве: руководство для врачей / под ред. Н.А. Коробкова. — СПб.: СпецЛит, 2019. — С. 367–375.
9. Bellini C. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review / C. Bellini [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2009. — V. 149A, No. 5. — P. 844–851.
10. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / M. Enders [et al.] // Prenat. Diagn. — 2004. — V. 24, № 7. — С. 513–518.
11. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring / J. Lassen [et al.] // International journal of epidemiology. — 2013. — Т. 42, № 4. — С. 1070–1076.
12. Ornoy A. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // Birth defects research. — 2017. — Т. 109, № 5. — С. 311–323.
13. Agra I. K. R. Parameters Associated with Adverse Fetal Outcomes in Parvovirus B19 Congenital Infection / I.K.R.Agra [et al.] // Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. RBGO Gynecology and Obstetrics. — 2017. — Т. 39, № 11. — С. 596–601.
14. Ishikawa A. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy / A. Ishikawa [et al.] // Journal of medical virology. — 2015. — Т. 87, № 4. — С. 683–685.
15. De Jong E. P. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome / E. P. De Jong [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. — 2012. — Т. 206, № 3. — С. 204. e1–204. e5.
16. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». — Доступно: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (Дата обращения 02.11.2019).
17. Володин, Н.Н. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной парвовирусом B19 / Н.Н. Володин [и др.] // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. — С. 371–382.
18. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол) / Г.М. Савельева [и др.]. — М., 2017. — 16 с.
19. Жетищев, Р.А. Анемии новорожденных: диагностика, профилактика, лечение / Р.А. Жетищев, Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. — С.11–35.

References

1. Lavrent'eva I.N. Human Parvovirus B19: characteristics of pathogen and diagnosis of the infection caused by it. / I.N.Lavrent'eva, A.U.Antipova // Infection and immunity. 2014; 3(4): 311–22.
2. Nikishov O. N. Parvovirus B19 infection — a modern problem in epidemiology and clinical medicine / O. N. Nikishov [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. 2015; 14.4(83); 29–35.
3. Valeur-Jensen A. K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A. K. Valeur-Jensen [et al.] // Jama. 1999.

281(12); 1099-105.

4. Bondrenko N.P. Clinical aspects of B19-parvovirus infection during pregnancy and the risk to the fetus / NP Bondrenko [et al.] // Reproductive Health. Eastern Europe. 2014. 34 (4); 77-85.

5. Lamont R. F. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R. F. Lamont [et al.] //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2011.118. (2); 175-86.

6. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J.Crane et al. //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014. 36 (12); 1107-16.

7. Kontomanolis E. N., Fasoulakis Z. Hydrops fetalis and the Parvovirus B-19 / Kontomanolis E. N., Fasoulakis Z. // Current pediatric reviews. 2018. 14 (4); 239-52.

8. Vasil'ev V.V. Parvovirus (B19V) infection / V.V.Vasil'ev // Infections in obstetrics: a guide for doctors, ed do N.A. Korobkov. SPb: SpetsLit, 2019; 367-75.

9. Bellini C. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review / C.Bellini [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. 2009. 149A (5); 844—51.

10. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases/ M.Enders [et al/] // Prenat. Diagn. 2004. 24(7); 513—18.

11. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring /J.Lassen [et al.] //International journal of epidemiology. 2013. 42 (4);1070-76.

12. Ornoy A., Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // Birth defects research. 2017. 109 (5); 311-23.

13. Agra I. K. R. Parameters Associated with Adverse Fetal

Outcomes in Parvovirus B19 Congenital Infection / I. K. R.Agra [et al.]// Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017. 39 (11); 596-601.

14. Ishikawa A. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy / A.Ishikawa [et al.] //Journal of medical virology. 2015. 87 (4); 683-5.

15. De Jong E. P. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome/ E.P. De Jong [et al.] //American journal of obstetrics and gynecology. 2012. 206 (3); 204. e1-204. e5.

16. Order of the Ministry of Health of Russia of November 1, 2012 N572н "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". Available to: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (date of the application 02.11.2019).

17. Volodin N.N. Diagnosis, treatment and prevention of congenital infection caused by parvovirus B19 / N.N. Volodin [et al.] // Clinical recommendations (protocols) on neonatology, ed. D.O. Ivanova — St. Petersburg: Inform-Navigator, 2016. 371-82.

18. Rhesus sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical recommendations (protocol) / Savel'eva G.M. [et al.]. M., 2017; 16 p.

19. ZHetishev R.A. Anemia of the newborn diagnosis, prevention, treatment / R.A.ZHetishev, N.P.SHabalov, D.O. Ivanov // Clinical recommendations (protocols) of neonatology, ed. D.O. Ivanova. SPb: Inform-Navigator, 2016; 11-35.

Авторский коллектив:

Гринева Александра Александровна — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-633-80-40, e-mail: a.a.grineva@gmail.com

Васильев Валерий Викторович — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

Каштанова Татьяна Александровна — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Родильного дома № 17; тел.: +7-921-755-49-26, e-mail: tanya_kashtan@yahoo.com

Кянксеп Инна Викторовна — врач амбулаторно-поликлинического отделения Родильного дома № 17; тел.: +7-931-315-04-21, e-mail: rojako@mail.ru

СИНДРОМ МАРШАЛЛА В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА И ПЕДИАТРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.В. Бабаченко, Н.С. Тянь, М.А. Иванова, Е.В. Шарипова, Т.Л. Беликова

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

Marshall's syndrome in the practice of infection disease doctor and pediatrician (clinical case)

I.V. Babachenko, N.S. Tian, M.A. Ivanova, E.V. Sharipova, T.L. Belikova

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

Резюме

На основании литературных источников даны современные представления о синдроме Маршалла у детей, а также основные клиничко-лабораторные критерии диагностики этого синдрома. Описан клинический случай синдрома Маршалла у мальчика 3 лет 6 месяцев, инфицированного вирусом герпеса человека 6 типа. На примере клинического случая приведены дифференциально-диагностические критерии синдрома Маршалла и активных герпес-вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети с рекуррентными респираторными инфекциями, синдром Маршалла, активные герпес-вирусные инфекции, дифференциальная диагностика.

Введение

Дети с рекуррентными респираторными инфекциями являются серьезной проблемой практической педиатрии в связи с частым обращением за медицинской помощью, социальной дезадаптацией вследствие невозможности посещения детских дошкольных учреждений, часто необоснованным назначением им антибактериальных или иммуномодулирующих препаратов, что способствует росту антибиотикорезистентности бактериальных патогенов, дисбиотическим нарушениям, формированию хронической соматической патологии [1]. Причиной частых респираторных заболеваний у детей нередко являются хронические активные герпес-вирусные инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6 типа [1].

Другой причиной рекуррентных респираторных заболеваний может явиться аутовоспалительный синдром Маршалла (или PFAPA синдром), возникающий преимущественно у детей дошкольного возраста. Он характеризуется периодической лихорадкой (periodic fever), афтозным стоматитом (aphthous stomatitis), фарингитом (pharyngitis) и увеличением шейных лимфоузлов (adenitis). Аббревиатура основных клинических проявлений ле-

Abstract

On the basis of literary sources, modern ideas about Marshall syndrome in children are given, as well as the main clinical and laboratory criteria for the diagnosis of this syndrome. A clinical case of Marshall syndrome in a boy 3 years 6 months infected with human herpes virus type 6 is described. Differential diagnostic criteria of Marshall syndrome and active herpesvirus infections in children are presented on the example of a clinical case.

Key words: children with recurrent respiratory infections, Marshall syndrome, active herpesvirus infections, differential diagnosis.

жит в основе названия — PFAPA синдром, другое название заболевания было дано в честь французского врача Gary Marshall, который первым описал в 1987 г. 12 клинических случаев [2].

Синдром Маршалла распространен по всему миру. Преобладания этнических групп отмечено не было. Частота регистрации в отдельных описываемых когортах детей составляет 2,3 на 10 000 детей [3]. Однако действительное число случаев значительно выше. К заболеванию более предрасположены мальчики. Манифестирует синдром Маршалла обычно в возрасте от 2 до 5 лет, хотя описаны случаи более раннего и позднего (у взрослых) начала [4]. Были описаны семейные случаи синдрома Маршалла, но генетическая причина их возникновения не установлена [5].

Синдром Маршалла считают гетерогенным генетически обусловленным заболеванием, но конкретный мутантный ген не выявлен, что затрудняет генетическую диагностику и отличает заболевание от известных моногенных заболеваний, связанных с мутациями в определенных генах, в том числе MEFV при семейной средиземноморской лихорадке или NLRP3 — при криопиринассоциированных периодических синдромах (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes — CAPS) [6].

Основным звеном патогенеза является гиперактивация врожденного (антиген независимо) иммунитета и гиперпродукция острофазовых белков (С-реактивный белок — СРБ), а также характерная для острого воспаления реакция крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, высокая СОЭ. Основным медиатором воспаления — интерлейкин 1 (IL-1) продуцируется без прямого участия микробов или вирусов в образованных в нейтрофилах и макрофагах белковых комплексах — инфламмосомах. Обсуждается роль гиповитаминоза Д в качестве триггера рецидивов синдрома Маршалла [7].

Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью приступов. В половине случаев родители больного могут предсказать день начала следующего приступа. Катаральный синдром не характерен. Интервалы между атаками составляют от 2 до 7 недель и со временем могут удлиняться. Спонтанное разрешение фебрильной атаки наблюдается через 3–6 дней [8]. Полный набор признаков, давший название синдрому, наблюдается менее чем в половине случаев. Наиболее часто встречающиеся симптомы (от 70 до 90%) — фарингит или тонзиллит и шейный лимфаденит. По окончании эпизода отмечается быстрая регрессия лимфаденопатии. Афтозный стоматит наблюдается в первый день приступа у половины больных [4, 9]. Во время фебрильной атаки отмечается лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, повышение уровня СРБ. Прокальцитонин — в пределах нормы [10]. После окончания приступа наблюдается быстрая нормализация лабораторных показателей. Этиологическое обследование пациента может не давать положительных результатов или выявлять вирусные или бактериальные патогены, связь с которыми у больных с PFAPA синдром не установлена. Диагностические критерии заболевания были впервые сформулированы Gary Marshall и модифицированы спустя 10 лет Kenneth Thomas [11]. К ним относятся вышеперечисленные клинические симптомы, а также сроки начала заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет), наличие бессимптомных интервалов, нормальный рост и развитие ребенка. Для установления диагноза необходимо также исключить циклическую нейтропению. Дополнительным критерием диагностики является быстрый ответ на терапию глюкокортикостероидами [12]. Окончательный клинический диагноз, как правило, устанавливает врач-ревматолог.

В настоящее время основные цели лечения при синдроме Маршалла — это контроль фебрильных атак и увеличение интервалов между периодами обострения. Применение глюкокортикостероидов (преднизолон в расчете 1–2 мг/кг/сут) позволяет разрешить симптомы в течение нескольких часов, но не предотвращает рецидивы. На фоне приема преднизолона отмечают укорочение бессимптом-

ных интервалов и уменьшение тяжести атак [4, 9, 12]. При резистентности к терапии применяют хирургическое лечение (тонзиллэктомия или адено-тонзиллэктомия), что предупреждает новые атаки. При сохранении фебрильных атак возможно применение антагониста IL-1 Анакинры [6]. Синдром Маршалла считается доброкачественным заболеванием. Спонтанное его разрешение наблюдается спустя 4–8 лет. Синдром Маршалла, в отличие от других аутовоспалительных заболеваний, не приводит к формированию амилоидоза [13].

Клинический случай

Приводим результаты собственного наблюдения ребенка с синдромом Маршалла. Мальчик, 3 лет 6 мес., поступил в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в первые сутки от начала заболевания с жалобами на лихорадку до 39°C, боль в горле.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов, протекавших физиологически. Родился доношенным, период новорожденности — без особенностей. Растет и развивается в соответствии с возрастом. Страдает пищевой аллергией на белок коровьего молока в легкой степени тяжести. Привит по возрасту. Семейный анамнез: у матери мальчика в детстве отмечались частые (ежемесячные) заболевания с фебрильной лихорадкой и болями в горле; у бабушки — болезнь Крона.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения до 2 лет ребенок болел редко. В августе 2017 г. перенес инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса 6 типа. С октября по декабрь 2017 г. наблюдалось 3 эпизода респираторных инфекций, получал симптоматическое лечение амбулаторно. С апреля 2018 г. ежемесячно отмечались эпизоды лихорадки до 40°C, при этом мальчику диагностировали острый тонзиллит или фарингит. На рисунке представлены даты эпизодов госпитализаций ребенка и максимальных уровней лихорадки в описанные периоды по данным выписных справок. С более легкими проявлениями острых респираторных заболеваний, не сопровождавшихся гипертермией, мальчик лечился дома симптоматически.

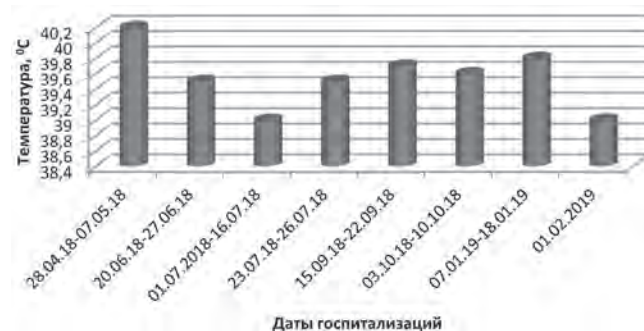


Рис. Периоды госпитализации ребенка и максимальные уровни лихорадки

Данные обследования ребенка в периоды предшествующих госпитализаций, указанные в выписных справках, представлены в таблице. Обращают на себя внимание высокие уровни СРБ во всех случаях (от 96,8 мг/л до 147,5 мг/л), ускоренная СОЭ (от 24 мм/ч до 46 мм/ч) в 3 случаях из 4, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 12% — 21%. Длительность госпитализаций составляла преимущественно 7 — 10 дней. Период третьей госпитализации был удлинён в связи с сопутствующим заболеванием. Антибактериальные препараты назначались каждый раз с учетом выраженных воспалительных изменений: цефтриаксон в течение 10 дней, цефуроксим — 8 дней, цефтазидим + амикацин — 14 дней, цефазолин — 3 дня с переходом на меропенем в течение 10 дней соответственно.

В межприступный период ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Последнее ухудшение состояния, потребовавшее госпитализации в клинику ДНКЦИБ, отмечалось 01.02.2019 г. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на вялость, снижение аппетита. При осмотре задняя стенка глотки гиперемирована, небные миндалины гипертрофированы до 3 степени, в лакунах — налет беловатого цвета. Периферические лимфоузлы шейной группы увеличены до 2 см в диаметре, безболезненные при пальпации. На верхушке сердца выслушивался нежный систолический шум, не распространявшийся за пределы сердца. По остальным органам и системам без особенностей.

Для уточнения генеза периодической лихорадки мальчик был обследован.

В клиническом анализе крови от 01.02.2019 г. умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с незначительным палочкоядерным сдвигом (WBC $12,5 \times 10^9/\text{л}$, RBC $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 125 г/л, PLT $166 \times 10^9/\text{л}$, NEU п/я 6%, с/я 67%, LYM 17%, MON 8%, EOS 2%, СОЭ 15 мм/ч). В биохимическом анализе крови от 02.02.2019 — высокий уровень СРБ (143,90 мг/л) при нормальном прокальцитонине (0,40 нг/мл), незначительное повышение АСТ (74 ед/л) при нормальном уровне АЛТ (24 ед/л).

В процессе дифференциальной диагностики исключались острая респираторная инфекция (ПЦР отделяемого из зева: РНК вирусов гриппа А, В, парагриппа, РС-вируса, риновируса, метапневмовируса, коронавируса, ДНК аденовируса, бокавируса, иммуноцитохимическое исследование отделяемого из зева на антиген аденовируса), активация герпес-вирусной инфекции (ПЦР крови: ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа, ИФА крови: IgM, IgG к ЦМВ, IgM VCA ВЭБ, IgG EA ВЭБ), острая бактериальная инфекция (уровень антистрептолизина-О (АСЛО), ПЦР крови на ДНК менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, ИФА крови на IgM к *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, токсоплазм, *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, посев из носо-, ротоглотки на флору). Получены отрицательные результаты. Также исключались онкогематологические заболевания (мазки крови из-

Таблица

Результаты обследования в предыдущие госпитализации по данным выписных справок

Показатели	28.04.18 — 07.05.18	20.06.18 — 27.06.18	01.07.18 — 16.07.18	07.01.19 — 18.01.19
Клинический анализ крови	RBC 4,06, HGB 109, PLT 171, WBC 8,9, NEU: п/я 21, с/я 42, LYM 19, MON 15, СОЭ 26	RBC 4,17, HGB 108, PLT 257, WBC 10,3, NEU п/я 12, с/я 50, LYM 25, MON 11, EOS 2, СОЭ 46	RBC 4,3, HGB 112, WBC 19,6, NEU с/я 82, LYM 10, MON 7, EOS 1, СОЭ 8	RBC 4,21, HGB 113, PLT 170, WBC 10,5, NEU п/я 18, с/я 47, LYM 26, MON 9, СОЭ 24
Биохимический анализ крови	АЛТ 21, АСТ 61, СРБ 105,6	АЛТ 13, АСТ 28, СРБ 96,8	АЛТ 18, АСТ 47, СРБ 147,5	АЛТ 26, АСТ 56, СРБ 144,9
ПЦР крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6	ДНК ВГЧ 6	Отрицательно	Не определяли	ДНК ВГЧ 6
ИФА крови: IgM, IgG к ЦМВ, IgM VCA, IgG EA ВЭБ	Отрицательно	Отрицательно	Не определяли	Отрицательно
УЗИ органов брюшной полости	Не выполняли	Не выполняли	Не выполняли	Умеренная гепатоспленомегалия

RBC — эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$), HGB — гемоглобин (г/л), PLT — тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$), WBC — лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), NEU — нейтрофилы: п/я — палочкоядерные (%), с/я — сегментоядерные (%), LYM — лимфоциты (%), MON — моноциты (%), СОЭ — скорость оседания эритроцитов (мм/час); АЛТ — аланинаминотрансфераза (ед/л), АСТ — аспартатаминотрансфераза (ед/л), СРБ — С-реактивный белок (мг/л), ПЦР — полимеразная цепная реакция, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр, ЦМВ — цитомегаловирус, ВГЧ 6 — вирус герпеса человека 6 типа, ИФА — иммуноферментный анализ, IgM — иммуноглобулин класса М, IgG — иммуноглобулин класса G, IgM VCA — иммуноглобулин класса М к вирусному капсидному антигену ВЭБ, IgG EA ВЭБ — иммуноглобулин класса G к раннему антигену ВЭБ, УЗИ — ультразвуковое исследование.

учены гематологом профильного стационара). В иммунограмме выраженных изменений не было выявлено. Выполнены инструментальные исследования функций внутренних органов. УЗИ органов брюшной полости: незначительная спленомегалия, добавочная доля селезенки. ЭКГ: изменение реполяризации в виде снижения амплитуды Т. ЭхоКГ: приклапанная пульмональная регургитация. На рентгенограммах органов грудной клетки и придаточных пазух носа, а также при УЗИ почек и мочевыводящих путей на момент исследования патологии выявлено не было. Ребенок был осмотрен ревматологом, которым был подтвержден предварительный диагноз «Синдром Маршалла». На фоне приема глюкокортикостероидов температура нормализовалась сразу, отмечалась быстрая нормализация СРБ и других маркеров воспаления. Ребенок был выписан с незначительными отклонениями в гемограмме и нормальными биохимическими показателями. На момент выписки в клиническом анализе крови от 12.02.19 — WBC $9,2 \times 10^9/\text{л}$, RBC $4,23 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 115 г/л, PLT $331 \times 10^9/\text{л}$, NEU п/я 3%, с/я 56%, LYM 38%, MON 1%, EOS 2%, СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 12.02.2019 — уровень СРБ 0,90 мг/л, АСТ 32 ед/л. За мальчиком продолжено наблюдение в динамике в условиях дневного стационара. В дальнейшем сохранялась цикличность течения заболевания. 25.02.2019 г. отмечался рецидив синдрома Маршалла: ребенок поступил в круглосуточный стационар с гипертермией до $40,0^\circ\text{C}$, при клиническом осмотре выявлены явления афтозного стоматита, острого тонзиллита с гипертрофией небных миндалин 3 степени. При лабораторном обследовании в гемограмме нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 14% на фоне нормального уровня лейкоцитов и СОЭ. Уровень СРБ повышен до 57,2 мг/л. На фоне однократного введения преднизолона в объеме 30 мг (из расчета 2 мг/кг/сут) отмечались быстрое обратное развитие симптомов и нормализация лабораторных показателей. Длительность стационарного лечения составила 3 дня. На фоне кортикостероидной терапии отмечалось сокращение интервалов между фебрильными атаками до 2–2,5 недель. Следующий рецидив отмечался 16.03.2019 г. При поступлении лихорадил до $39,6^\circ\text{C}$, при осмотре обнаружены явления острого ринита, фаринготонзиллита и афтозного стоматита. В клиническом анализе крови нейтрофилез до 85% с палочкоядерным сдвигом до 24%, СОЭ — 23 мм/ч, уровень СРБ — 57 мг/л. В мазке отделяемого из зева на респираторные вирусы методом ПЦР выделены РНК риновируса (сопутствующей риновирусной инфекции). В первый и второй день от момента поступления был введен преднизолон из расчета 2 и 1 мг/кг/сут (30 мг и 15 мг

соответственно) с выраженным положительным эффектом. На третьи сутки мальчик был выписан из стационара с нормализацией клинических и лабораторных проявлений.

С учетом сокращения межприступного интервала рекомендовано проведение плановой тонзиллэктомии. После проведенной в июле 2019 г. аденотонзиллэктомии фебрильные атаки не повторялись более 5 месяцев. В сентябре мальчик был госпитализирован в клинику ДНКЦИБ в связи с лихорадкой до фебрильных цифр и катаральным синдромом. В гемограмме отмечалась лейкопения до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз до 76%, палочкоядерные нейтрофилы составили 5%. Уровень СРБ в пределах нормы (2 мг/л). Таким образом, имело место течение острой респираторной инфекции, проводилась симптоматическая терапия с положительным эффектом.

Особенностью данного клинического случая явилось то, что ребенок был инфицирован герпес-вирусом человека 6 типа (ВГЧ 6). В дальнейшем отмечался персистирующий характер течения герпес-вирусной инфекции (в крови методом ПЦР периодически обнаруживали ДНК вируса, незначительную тромбоцитопению (до $160 - 170 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалию; моноцитоз до 15% был зарегистрирован однократно за весь анализируемый период), однако для активных и персистирующих герпес-вирусных инфекций не характерна регулярность фебрильных атак, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, высокие уровни СРБ. В описанном клиническом случае не все лихорадочные атаки сопровождались выявлением вирусологических маркеров ВГЧ6, что свидетельствовало о сопутствующем характере персистирующей ВГЧ6-инфекции и не противоречило установленному основному диагнозу. Подтверждением наличия синдрома Маршала у ребенка была мгновенная положительная реакция на терапию глюкокортикостероидами и положительный эффект тонзиллэктомии.

Заключение

Синдром Маршалла является возможной причиной рецидивирующих лихорадок в детском возрасте. Учитывая клиническую картину заболевания, дети с данным синдромом зачастую наблюдаются педиатрами или инфекционистами. Им проводят лабораторное обследование, в том числе на герпес-вирусные инфекции, которые могут быть этиологическим фактором для частых заболеваний, что в ряде случаев требует проведения противовирусной терапии. В плане дифференциальной диагностики важно помнить, что четкая цикличность фебрильных атак, выраженная гипертермия, нейтрофилез с резким палочкоядерным сдвигом, высокий уровень СРБ не характерны для герпес-вирусных инфекций. Внимательный и под-

робный сбор анамнеза, анализ клинической картины и лабораторных данных могут помочь в ранней диагностике заболевания и избежать частых, необоснованных курсов антибактериальной или противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Назначенное лечение, подобранное индивидуально и в большинстве случаев включающее кортикостероиды, позволяет улучшить качество жизни как пациента, так и всей семьи.

Литература

1. Левина, А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина, И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Е.Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.
2. Marshall, G.S., Edwards, K. M., Butler, J., Lawton, A. R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *Journal Pediatr.* 1987; 110; 43-6.
3. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., Ymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192.
4. Иванова, И.Е. Синдром Маршалла у детей (PFAPA — синдром). Описание клинического случая / И.Е. Иванова // Здравоохранение Чувашии. — 2017. — № 2. — С. 65–71.
5. Theodoropoulou, K., Vanoni, F., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports.* 2016; 18 (4); 18.
6. Майданник, В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей / В.Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 63–74.
7. Nalbantoglu, A., Nalbantoglu, B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2019; 121; 55-57.
8. Edwards, K. M., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Textbook of Autoinflammation.* 2019; 541-561.
9. Hofer, M. Periodic Fever With Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA). *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases.* 2016; 11; 305-313.
10. Lazea, C., Manasia, R., Lazar, C., Damian, L. Procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA Syndrome). *Romanian Journal of Rheumatology.* 2016; 25; 3; 136-139.
11. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1999; 18 (1); 68-69.
12. Vanoni, F., Theodoropoulou, K., Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14 (1); 38.
13. Batu, E. D., Dedeoglu, F. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Auto-inflammatory Syndromes.* 2019; 213-226.

References

1. Levina A.S. The etiological structure of diseases in frequently ill children, depending on age./ A.S. Levina, I.V. Babachenko, N.V. Skripchenko, Ye.N. Imyanitov. // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2017. — T.62. №2. — S. 72-77
2. Marshall, G.S., Edwards, K. M., Butler, J., Lawton, A. R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *Journal Pediatr.* 1987; 110; 43-6.
3. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., Ymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192.
4. Ivanova, I. E. Marshall's syndrome in children (PFAPA-syndrome). Clinical case/ I. E. Ivanova// Zdravookhraneniye Chuvashii.- 2017.- №2.- S. 65-71.
5. Theodoropoulou, K., Vanoni, F., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports.* 2016; 18 (4); 18.
6. Maidannyk, V. G. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children/ V. G. Maidannyk// Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii.- 2013.- №3 (3).- S. 63-74.
7. Nalbantoglu, A., Nalbantoglu, B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2019; 121; 55-57.
8. Edwards, K. M., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Textbook of Autoinflammation.* 2019; 541-561.
9. Hofer, M. Periodic Fever With Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA). *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases.* 2016; 11; 305-313.
10. Lazea, C., Manasia, R., Lazar, C., Damian, L. Procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA Syndrome). *Romanian Journal of Rheumatology.* 2016; 25; 3; 136-139.
11. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1999; 18 (1); 68-69.
12. Vanoni, F., Theodoropoulou, K., Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14 (1); 38.
13. Batu, E. D., Dedeoglu, F. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Auto-inflammatory Syndromes.* 2019; 213-226.

Авторский коллектив:

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

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

Иванова Мария Александровна — врач 4 отделения клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-911-013-87-74, e-mail: bure1988@bk.ru

Шарипова Елена Витальевна — научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-747-57-18, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

Беликова Татьяна Леонидовна — заведующая 4 отделением клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-321-64-72; e-mail: belikovatl@mail.ru

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ДОГОНЯЮЩЕЙ ИММУНИЗАЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ГРАФИКА ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Catch-up immunization for children who start late and have changing intervals in the national schedule of vaccinations

Общие положения

Плановая иммунизация населения в соответствии с национальным календарем прививок во время пандемии COVID-19 важна в связи с тем, что снижение уровня привитости создает условия для возникновения вспышек управляемых инфекций с развитием случаев инвалидизации и летальных исходов, ухудшением эпидемической ситуации, увеличением нагрузки на систему здравоохранения [1].

В соответствии с документами, предоставленными ВОЗ [2] и распространенными МЗ РФ 18.05.2020, пандемия COVID-19 не создает какие-либо специфические риски, связанные с вакцинацией. В настоящее время нет доказательств того, что вакцинация повышает риск инфицирования ребенка COVID-19 или влияет на течение заболевания. Вакцинация против одного заболевания не ослабляет иммунный ответ человека на другое заболевание. Вакцинация не создает какие-либо известные риски для человека, который был в контакте с инфекционным больным или находится в инкубационном периоде заболевания. Плановая вакцинация детей во время пандемии COVID-19 защитит их от заболеваний, предотвращаемых с помощью вакцин.

Приоритетными для реализации плановой вакцинации, по мнению экспертов ВОЗ [1], являются не только дети и подростки, но и люди, относящиеся к группам риска по пневмококковой и гриппозной инфекциям, что важно в перспективе сезонного подъема заболеваемости гриппом в сочетании с сохраняющейся пандемией COVID-19.

В связи с накоплением числа лиц с нарушенным графиком прививок за время приостановки плановой вакцинации при ее возобновлении следует руководствоваться принципами нагоняющей вакцинации:

- Основополагающими документами при назначении вакцинации являются календарь профилактических прививок — приказ МЗ РФ от

21.03.2014 г. № 125-н [3] с изменениями, внесенными в редакции от 24.04.2019 г. (приказ № 243 — н [4]), санитарные правила и инструкции (наставления) к иммунобиологическим лекарственным препаратам (вакцинам).

- При выполнении вакцинального комплекса (первичной вакцинации, состоящей из нескольких вакцинирующих введений, вакцинации и ревакцинации, между ревакцинациями), при нарушении сроков иммунизации, вне зависимости от длительности интервалов, дополнительных введений вакцины не требуется. Вакцинация продолжается с учетом ранее сделанных прививок.

- Все вакцины национального календаря прививок, которые необходимо иметь на конкретный возраст, вводятся одновременно или в виде комбинированных препаратов, или в виде разных препаратов, в разные участки тела. Число одновременно проводимых инъекций определяется технической возможностью введения вакцин (места инъекций) и реакцией ребенка.

- При невозможности осуществить одновременное введение интервал между прививками составляет 1 мес., исключением является вакцинация по эпидемическим (экстренным) показаниям. При контакте непривитого или не полностью привитого с больным управляемой инфекцией (или при другой угрозе заражения) экстренная вакцинация (как и введение сыворотки/иммуноглобулина) проводится вне зависимости от срока ранее проведенной плановой прививки.

- После плановых туберкулиновых проб (реакция Манту, Диаскин-тест) вакцинация проводится сразу после оценки, при нормальном результате.

- При необходимости вакцинации против инфекций, включенных в календарь прививок по эпидемическим показаниям (региональные условия, программы, календари, собственное желание родителей), возможно одновременное введение с вакцинами национального календаря (с учетом инструкций, так, например, вакцина против жел-

той лихорадки не вводится одновременно с другими у детей до 15 лет).

- При проведении нагоняющей иммунизации в условиях сохраняющейся пандемии COVID-19 не следует проводить плановую вакцинацию при ОРЗ сразу после нормализации температуры, что допускают инструкции к некоторым вакцинам (в частности, БиВак полио), вакцинация должна проводиться не ранее чем через 2 или 4 недели после выздоровления (как указано в инструкции к вакцине).

- За всеми привитыми осуществляют плановый патронаж в поствакцинальном периоде, который в условиях пандемии может быть проведен по телефону, с записью в истории развития ребенка ф.112/у.

- Взаимозаменяемость вакцинных препаратов. При отсутствии вакцин, которыми были начаты прививки, отсутствии противопоказаний к препарату замены, эпидемической необходимости завершить иммунизацию допускается замена вакцины на другую против той же инфекции.

1. Частные положения

Вакцинация в рамках национального календаря профилактических прививок

Вакцинопрофилактика туберкулеза

Если вакцинация в родильном доме не проведена и нет медицинских противопоказаний, она может быть осуществлена в любое время (в возрасте до 2 мес. без предварительной реакции Манту, после 2 мес. после проведения реакции Манту).

Если ребенок получил в роддоме прививку против гепатита В и выписан без БЦЖ-М вакцинации, ее осуществляют через 1 мес. после 1 вакцинации гепатита В и далее через 1 мес. после БЦЖ-М проводят вторую прививку против гепатита В и другие прививки календаря (в частности, ПКВ13). Если ребенок не привит против туберкулеза, это не означает, что он не может получать другие плановые прививки, не привитым против туберкулеза проводят контроль туберкулиновых проб раз в 6 мес.

Вакцинопрофилактика гепатита В

При плановой вакцинации против гепатита В по схеме 0—1—6 мес. важно, чтобы ребенок (взрослый) имел 3 прививки в течение года с любым интервалом. Показано, что это формирует защиту у большинства привитых и рассматривается как законченная вакцинация. Оптимальным графиком считается, когда третья прививка сделана через 6 мес. после первой, несмотря на то, с каким промежутком между ними введена 2 вакцина. При интервале между 1 и 2 введением вакцины 1 год и более возможно сокращение интервала между 2 и 3 введением вакцины до 1 мес.

При вакцинации по экстренным показаниям (новорожденные групп риска, перечисленные в приложении в приказе 125-н; а также лица, контактные с больными гепатитом В или носителями), используется график прививок 0—1—2—12 мес.; пациентам на гемодиализе и онкологическим больным, ранее не привитым — 0—1—2—6 мес. (удвоенными дозами); а для имеющих сексуальный контакт с больным — 0—7—21 дней — 12 мес. В случае нарушения интервалов у этих групп перед проведением последующей вакцинации необходимо обследование на маркеры гепатита В, так как человек мог заразиться за это время. При отрицательном результате продолжение вакцинации должно быть максимально приближено к схеме.

Лицам с иммунодефицитными состояниями (в частности, ВИЧ-больным) рекомендован контроль титров антител к HBsAg через 1 мес. после законченной вакцинации и при незащитном титре (менее 10 мМЕ/мл), международные рекомендации считают необходимым повторение вакцинации по схеме 0—1—6 мес.

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции

Дети с 2 мес. должны быть вакцинированы против пневмококковой инфекции конъюгированной пневмококковой вакциной — ПКВ13 двукратно с интервалом 2 мес. и с ревакцинацией в 15 мес. Если прививка не проведена своевременно, она должна быть осуществлена до года двукратно с интервалом не менее 2 мес. между 1 и 2 вакцинацией. Третье введение — не ранее возраста 15 мес., с минимальным интервалом между 2 и 3 прививками — 4 мес. Сокращение интервалов не рекомендуется из-за возможного снижения эффективности. Если ребенок не был привит на первом году жизни или получил только одну прививку, он должен быть привит на втором году двукратно с интервалом не менее 2 мес. Дети с 2 до 5 лет, не получавшие ранее прививок ПКВ13 или привитые до 2 лет только один раз, должны быть привиты ПКВ 13 однократно.

Если ребенок достиг возраста 2 мес., не имеет прививок против туберкулеза, он может быть привит против пневмококка ПКВ13. Это касается детей недоношенных, с ГБН, врожденной инфекцией, ВИЧ-инфицированных и других, которым по состоянию здоровья могли оформить медицинский отвод от БЦЖ-М вакцинации. Прививки от пневмококковой и гемофильной тип В инфекции необходимы таким детям как группе высокого риска инвазивных форм этих инфекций и летального исхода.

Детям старше 5 лет, не имеющим хронических заболеваний, плановая вакцинация ПКВ13 не проводится.

Детям старше 5 лет (и взрослым) с иммунодефицитными состояниями (первичными, вторичными, индуцированными терапией) и не привитым ПКВ 13 ранее, необходимо провести однократную прививку. Все пациенты старше 2 лет (дети и взрослые) с иммунодефицитными заболеваниями и состояниями через год после ПКВ 13 должны быть привиты полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной (ППВ23), которую вводят повторно через 3 года (детям до 10 лет) и через 5 лет (людям старше 10 лет) и далее вновь через 5 лет. При удлинении интервалов следует сделать прививку при первой возможности, дополнительные введения не требуются.

К группам риска по пневмококковой инфекции относятся взрослые с хроническими заболеваниями сердца, легких, печени, почек, им рекомендуется однократно вакцинация ППВ23, особенно в условиях пандемии. Вакцинация против пневмококка предусмотрена также календарем по эпидемическим показаниям лицам старше 60 лет. Ранее не привитым вводят ПКВ13 однократно и через год ППВ 23, больше повторять прививки им не требуется, если у них нет иммунодефицитных заболеваний.

Вакцинопрофилактика коклюша, дифтерии, столбняка

Для реализации национального календаря прививок МЗРФ поставляет несколько вариантов вакцин: АКДС (адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную), АКДС-гепВ (АКДС комбинированную с вакциной против гепатита В) и пентавалентную вакцину (бесклеточная коклюшная, дифтерийно-столбнячная, комбинированная с инактивированной полиомиелитной и гемофильной тип b — АаКДС-ИПВ-ХИb). Пентавалентная вакцина предназначена для полного комплекса прививок (трехкратная вакцинация и 1 ревакцинация) детям групп риска (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка) [3].

При нарушении графика прививок первую ревакцинацию можно провести через 6 мес. после 3 прививки, но не ранее 18 мес.

АКДС вакцина для вакцинации и первой ревакцинации применяется только до 4 лет. Вторую ревакцинацию в возрасте 6—7 лет, третью в 14 лет и далее каждые 10 лет планово проводят АДС-М анатоксином. При нарушении интервалов и про-

ведении 1 ревакцинации АКДС в 4 года, 2 ревакцинация АДС-М анатоксином допустима в 6—7 лет для введения в дальнейшем пациента в календарь прививок.

Пентавалентную вакцину с бесклеточным коклюшным компонентом возможно применять для вакцинации и 1 ревакцинации до 6-летнего возраста (вакцина не имеет возрастного ограничения по инструкции, однако календарь прививок [3] предусматривает ревакцинацию против дифтерии и столбняка в 6—7 лет вакцинами с уменьшенным содержанием анатоксинов). При завершении курса из 4 (или 3) введений пентавалентной вакцины в 6 лет допустимо проведение 2 ревакцинации АДС-М в 7 лет (через 1 год) и введение ребенка в общий график с последующей ревакцинацией в 14 лет. При применении пентавалентной вакцины необходимо помнить о схеме использования ХИБ компонента (см. Профилактика гемофильной инфекции тип b).

Дети, начавшие вакцинацию АКДС вакциной, могут продолжить прививки вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом по показаниям.

В качестве альтернативных препаратов для вакцинации и ревакцинаций в рамках региональных календарей (программ) прививок или при индивидуальной вакцинации за счет средств родителей могут быть использованы:

- до 36 мес. шестивалентная вакцина (бесклеточная коклюшная, дифтерийно-столбнячная, комбинированная с вакцинами против гепатита В, инактивированной полиомиелитной и против гемофильной инфекции тип b);
- до 7 лет бесклеточная коклюшная с дифтерийно-столбнячным анатоксином;
- для возрастных ревакцинаций — с 4 до 64 лет в 6, 14 лет и последующих вместо АДС-М анатоксина — вакцина с уменьшенным содержанием бесклеточного коклюшного компонента и дифтерийно-столбнячного анатоксинов.

Вакцинопрофилактика полиомиелита

Первые две прививки против полиомиелита детям любого возраста проводят инактивированной вакциной. Если ребенок не относится к группе риска [4] (приказ МЗ РФ № 243-н от 24.04.2019 г. — перечислены в разделе «Профилактика гемофильной инфекции тип b»), последующие прививки осуществляют живой вакциной. Если интервалы между первыми тремя прививками были значительно удлинены, интервал между 3-м и 4-м введениями может быть сокращен до 3 мес., но введение 4 дозы (1 ревакцинации) не ранее 18 мес., интервал между 4-м и 5-м введениями вакцины — 2 мес., но 5-я прививка (2 ревакцинация) не ранее 20 мес.

Если в семье есть непривитые против полиомиелита дети, то живые вакцины не вводят, неза-

висимо от возраста прививаемого, их заменяют инактивированными.

Дети групп риска получают все введения вакцины инактивированной полиовакциной в составе пентавалентной комбинированной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции тип b. Их календарь предусматривает 4 введения указанной вакцины. Пятое введение полиовакцины им не требуется (альтернативно может применяться шестивалентная вакцина — см. «Вакцинопрофилактика коклюша, дифтерии, столбняка»).

Все дети до 14 лет должны иметь 4 введения полиовакцины (вне зависимости от интервалов), чтобы быть защищенными от паралитического полиомиелита.

Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции тип b

Проводится детям групп риска [4] (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка). Может применяться монопрепарат или компонент в составе пентавалентной вакцины.

Детям до года, начавшим вакцинацию до 6 мес., вакцина вводится трехкратно, при начале иммунизации после 6 мес. — двукратно, желательно с интервалом 2 мес., ревакцинация осуществляется в обоих случаях в 18 мес., но не ранее чем через 6 мес. после 3(2) введения.

Детям, не привитым до 1 года, в возрасте 1 — 5 лет вакцину вводят однократно. При иммунизации в составе пентавалентной вакцины используют ХИБ-компонент соответственно с учетом возраста.

Детям старше 5 лет плановые прививки против гемофильной инфекции тип b не проводят.

Вакцинопрофилактика кори, паротита, краснухи

При нарушении графика прививок вторая вакцинация (ревакцинация) проводится не ранее чем через 3 мес. после первой и не ранее чем в 6 лет.

Вакцинопрофилактика гриппа

Прививки проводят с 6-месячного возраста. Детям, ранее не привитым и не болевшим гриппом, вакцину вводят двукратно с интервалом 1 мес., при увеличении интервала вакцину второй раз вводят в момент обращения ребенка, дополнительной прививки не требуется. Возраст, до которого при-

меняют 2-кратную вакцинацию, определяется инструкцией к вакцине (до 3, 6 или 9 лет). В последующие годы вакцинация однократная ежегодно.

II. Вакцинация в рамках календаря по эпидемическим показаниям

В ряде регионов существуют региональные календари прививок (программы), предусматривающие проведение прививок в рамках календаря по эпидемическим показаниям, а также многие родители индивидуально прививают своих детей. Общие принципы иммунизации при нарушении интервалов в этой ситуации не отличаются от прививок в рамках Национального календаря прививок.

Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции

Вакцинация осуществляется с 6- до 32-недельного возраста, первая прививка должна быть сделана строго до 12 нед. жизни, последняя до 32 нед. Вакцина может применяться одновременно с вакцинами календаря. Используется строго перорально.

Вакцинопрофилактика гепатита А

Прививки осуществляют (с 1 года — зарубежными вакцинами, с 3 лет — отечественными) двукратно с минимальным интервалом 6 мес., вторая прививка может проводиться в интервале до 18 мес. после первой. Однако и при большем интервале не требуется повторения вакцинации, необходимо сделать вторую прививку в момент обращения пациента, но не ранее 6 мес. от первой.

Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита

В зависимости от вакцины прививки проводят с 1 года или 3 лет, первичная вакцинация для любой вакцины двукратная с интервалом 1 — 7 мес., третья прививка — через 1 год и далее однократно раз в 3 года. При экстренной иммунизации две прививки вводят с интервалом 2 недели, далее через 1 год и 1 раз в три года. При увеличении интервала между 1 и 2 прививкой до 1 года следует ввести 3 с интервалом 1 — 7 мес., далее через 1 год и раз в 3 года.

Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции

Вакцинация осуществляется детям с 9 мес. конъюгированной четырехвалентной вакциной А,С, W135, Y. До 23 мес. двукратно с минимальным интервалом 3 мес., с 2 до 55 лет прививка однократная (существуют исключения для некоторых пациентов с иммунодефицитными состояниями). Полисахаридные вакцины детям до 2 лет не рекомендованы из-за низкой эффективности.

Вакцинопрофилактика ветряной оспы

Вакцинация проводится с 12 мес. двукратно с

минимальным интервалом 6 недель, однако вторая прививка может быть введена с любым интервалом, но не менее 6 недель после первой.

Вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции

Вакцинация против ВПЧ инфекции пока не включена в календарь по эпидемическим показаниям, однако многие регионы включили ее в региональные календари. Вакцинации четырехвалентной вакциной против вирусов 6, 11, 16, 18 типов подросткам с 9 до 13 лет включительно проводится двукратно с интервалом 6 мес., при сокращении интервала необходимо третье введение вакцины через 6 мес. от первого. Подросткам старше 14 лет и взрослым прививка проводится по схеме 0–2–6 мес., при удлинении интервалов дополнительных введений не требуется.

Вакцинопрофилактика для призывников

Призывникам необходимо иметь прививки против ветряной оспы, пневмококковой инфекции (ППВ23), менингококковой инфекции (конъюгированной вакциной Мен А,СW135,Y), гриппа. Вакцинацию следует проводить заранее, не менее чем за 1 мес. до призыва, рекомендуется одновременное

введение всех вакцин. Если повторная прививка против ветряной оспы не проводилась, она может быть рекомендована в любое время после демобилизации. Необходимо вакцинация против всех указанных инфекций для всех призывников региона.

Литература

1. Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ (2020). http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/433814/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic-rus.pdf?ua=1
2. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения 18.05.20 № 15-2/1059 сз «Вакцинация во время пандемии COVID-19: вопросы и ответы для медработников».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2019 г. № 243н о внесении изменений в Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

*Подготовили: академик РАН Ю.В. Лобзин,
профессор С.М. Харит*

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАМН И РАН ОЛЕГА ИВАНОВИЧА КИСЕЛЕВА

Олег Иванович Киселев родился 5 сентября 1945 г. в г. Магнитогорске.

В 1968 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. В институте начал заниматься микробиологией и биохимией. В 1971 г. окончил аспирантуру в Ленинградском институте экспериментальной медицины и защитил кандидатскую диссертацию на тему «О ядерном и митохондриальном происхождении рибонуклеиновых кислот митохондрий». Затем работал в Институте экспериментальной медицины с 1971 по 1983 г.

В 1982 г. Олег Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Белоксинтезирующие структуры митохондрий и топография биосинтеза митохондриальных белков» по специальности «Биологическая химия».

В 1998 г. решением ВАК РФ ему присвоено звание профессора по специальности «Биологическая химия», в 2000 г. избран членом-корреспондентом, а в апреле 2005 г. — действительным членом Российской академии медицинских наук (с 2013 г. — академик РАН).

С 1982 по 1988 г. Олег Иванович работал в учреждениях Главмикробиопрома и Министерства медицинской промышленности СССР. Научные исследования этого периода относились к области молекулярной биологии генома человека, цитоплазматической наследственности, контролю экспрессии генов у про- и эукариот, генной инженерии продуцентов физиологически активных веществ.

В 1988 г. О.И. Киселев по предложению академика Е.И. Чазова (в то время министра здравоохранения СССР) назначен директором Всесоюзного научно-исследовательского института гриппа и являлся его руководителем более 25 лет. Вместе с назначением было подписано Постановление о переводе всего отделения генной инженерии из Министерства микробиологической промышленности в структуру Научно-исследовательского института гриппа. Под руководством О.И. Киселева институт стал ведущим вирусологическим научным центром страны, признанным на международной арене. Он возглавлял Национальный центр по гриппу Всемирной организации здравоохранения.

Академик О.И. Киселев внес значительный вклад в развитие сотрудничества с Всемирной ор-



ганизацией здравоохранения по вопросам надзора и контроля за гриппом и ОРВИ на территории России, он являлся экспертом Всемирной организации здравоохранения. В 2011 г. был избран членом Группы советников ВОЗ по подготовке к пандемии (Pandemic Influenza Preparedness Advisory Group — PIP AG), в которой представлял интересы Минздрава России и в целом Российской Федерации. Длительная работа в составе комиссий ВОЗ по подготовке к пандемии гриппа способствовала укреплению авторитета Российской Федерации, признанию России как страны с высоким уровнем решения проблем защиты населения от пандемии гриппа, ведущим в мире производителем противогриппозных вакцин и противовирусных препаратов.

О.И. Киселев внес большой вклад в разработку отечественных противовирусных химиопрепаратов. Под его руководством выполнены приоритетные работы по созданию и выпуску соединений адамантанового ряда, а также препаратов на полимерных носителях, целенаправленному конструированию противовирусных препаратов ряда азолоазинов, акридонов, фуллеренов, разработана модель для изучения токсических и апоптогенных свойств прионных белков.

Основные направления научных исследований Олега Ивановича относились к области молекулярной биологии вирусов, генной инженерии иммунобиологических препаратов, дизайну и исследованию молекулярных механизмов действия химиопрепаратов.

Научную ценность представляют работы О.И. Киселева по сравнительной вирусологии — сопоставлению биохимических особенностей и пространственной структуры детерминант патогенности у возбудителей тяжелых вирусных ин-

фекций — гриппа H5N1, лихорадки Эбола, ВИЧ, а также прионных заболеваний.

Под руководством О.И. Киселева разработаны принципиально новая стратегия создания средств лечения вирусных инфекций, основанная на дизайне препаратов, направленных на клеточные мишени, вовлеченные в обеспечение репликативного потенциала вирусов; отечественные микрочипы для диагностики широкого спектра вирусных инфекций; принципиально новые вакцины против гриппа и туберкулеза. Впервые в России методом обратной генетики получены рекомбинантные штаммы вируса гриппа, экспрессирующие микобактериальный протективный антиген ESAT-6 для лечения и профилактики туберкулеза. Изобретение защищено патентом РФ № 2318872; векторы на основе вирусов гриппа, позволяющие создавать противогриппозные вакцины, вакцины против других инфекций и злокачественных заболеваний; новое поколение контролируемых по репликативному потенциалу гриппозных вакцин на основе вакцинного штамма, полученного методом обратной генетики из вирусов А/Вьетнам/1203/04 А(H5N1) и А/PR/8/34 А(H1N1).

О.И. Киселев уделял большое внимание вопросам региональной и глобальной инфекционной безопасности, в том числе научно обоснованной и созданной на базе Научно-исследовательского института гриппа системе эпидемиологического и этиологического надзора за гриппом и ОРВИ, позволяющей прогнозировать развитие эпидемий на территории РФ и стран СНГ.

Академик О.И. Киселев плодотворно сотрудничал с зарубежными научными коллективами, являлся руководителем нескольких совместных проектов.

Доктор биологических наук, профессор, академик РАМН и РАН Олег Иванович Киселев — автор более 350 научных работ, включая 20 монографий, 45 патентов и изобретений. Среди них фундаментальные работы: «Прионы и прионные болезни», «Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей», «Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки», «Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф», «Фуллерены в биологии», «Химиопрепараты и химиотерапия гриппа», «Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов».

Академик О.И. Киселев создал свою научную школу по молекулярной вирусологии. Под его научным руководством и при его консультативной помощи выполнены и успешно защищены 11 кандидатских и 4 докторских диссертации.

О.И. Киселев в течение многих лет являлся председателем Санкт-Петербургского отделения

Российского общества биохимиков и молекулярных биологов РАН, председателем проблемной комиссии РАМН «Грипп и гриппоподобные инфекции», председателем комиссии по вакцинным и диагностическим штаммам Министерства здравоохранения Российской Федерации, членом редакционного совета «Медицинского академического журнала» и «Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)», заместителем главного редактора журнала «Цитокины и воспаление».

В 2003 г. за разработку технологии, организацию промышленного выпуска и внедрение в медицинскую практику готовых лекарственных форм нового отечественного препарата циклоферона О.И. Киселеву в составе авторского коллектива присуждена Премия Правительства РФ. В этом же году он удостоен почетного звания «Человек года» в номинации «Врач года» с занесением имени в «Книгу почета и чести России». О.И. Киселев награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. В 2009 г. он был награжден дипломом лауреата национальной ежегодной премии «Лучший руководитель года». В 2014 г. О.И. Киселеву присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Академик О.И. Киселев скоропостижно ушел из жизни 24 ноября 2015 г. в возрасте 70 лет.

Выдающийся ученый, видный организатор научных исследований и производства, обогативший отечественную науку трудами, имеющими первостепенное значение, активно готовивший высококвалифицированные научные кадры, Олег Иванович внес существенный вклад в решение многих фундаментальных и прикладных задач в области молекулярной вирусологии, геной инженерии, химиотерапии, профилактики и эпидемиологии гриппа и других вирусных инфекций. Врач по образованию, он видел свое призвание в первую очередь в решении актуальных проблем здравоохранения.

В память об одном из наиболее ярких представителей медицинской науки, объединявшего в себе фундаментальные представления о медицине и биологии и реально владевшего пониманием и механизмами решения практических проблем здравоохранения, в сентябре 2020 г. в Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева открыта Памятная доска в честь 75-летия со дня рождения академика О.И. Киселева.

Считаем делом чести сохранить и преумножить наследие академика О.И. Киселева, передать его следующим поколениям сотрудников института и нашим ученикам.

*Исполняющий обязанности директора
Научно-исследовательского института
гриппа им. А.А. Смородинцева
Д.А. Лиознов*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический 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 имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh 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).