

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 12 №5, 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**



в 21 веке

▶ **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

столбняк
дифтерия
АДС
коклюш
Дк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина и бесклеточного коклюшного компонента, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша доказали свою эпидемиологическую эффективность в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продemonстрировала хороший профиль безопасности и иммуногенности в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

Торговое наименование: Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная). **Регистрационный номер:** ЛП-003707. **Состав:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 ЛЕ (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 ЛЕ (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный — 2,5 мкг; филуминозный гематтоглобин (ФГА), адсорбированный — 5 мкг; антигеноны фимбрий типов 2 и 3 (ФНМ), адсорбированные — 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный — 3 мкг. **Показания к применению:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **Противопоказания:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатии (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний является временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **Побочное действие:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определили на основании следующих критериев: очень часто (≥ 10%; «оч»), часто (≥ 1%; до < 10%; «ч»), редко (≥ 0,1%; «р»), очень редко (до < 0,1%; «вр»). **Реакции в месте инъекции:** «оч»: боль, отек, покраснение. **Системные реакции:** «оч»: головная боль, тошнота, диарея, инверсия, мигрень, боль в мышцах или мышечная слабость, отек в области суставов, озноб, увеличение подмышечных лимфатических узлов. **Примечание:** отмечались в следующих возрастных группах: «ч» — дети, «чр» — подростки, «чв» — взрослые. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратиться к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-aventis груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zepo E, Heninger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccinehistorycanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛП-005121/08 от 30.03.2018.

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

НА ВЕРШИНЕ ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

МОЩНЫЙ

Высокая эффективность короткого курса 8 недель даже у пациентов с циррозом печени¹

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ

Короткий курс 8 недель для пациента
с любым генотипом вируса гепатита С
и любой стадией фиброза печени³

ВЫГОДНЫЙ

В 1,5 раза дешевле 12-недельного курса⁺²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАВИРЕТ **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**
РЕГ. ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.
РЕГ. ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.
РЕГ. ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.

[illegible]

*Для первичных пациентов всех генотипов с компенсированной функцией печени, а также пациентов с ГТ 1,2,4-6 без цирроза печени с опытом терапии ПегИФН + РБВ +/- софосбувир или софосбувир + РБВ
†Для препарата Мавирет

ГТ 1-6

ТАБЛ. 2 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ		Рекомендованная продолжительность лечения	Рекомендованная продолжительность лечения
Популяция пациентов	Предшествующий режим терапии	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1	Ингибиторы NS5A ^a без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4A	16 недель	12 недель
	Ингибиторы протеазы NS3/4A ^a без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин; интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин; интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	16 недель	16 недель
ГТ 3	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин; интерферон (или пег-интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	16 недель	16 недель

2. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую интерферон и рибавирин.
3. В клинических исследованиях пациенты получали интерферон или рибавирин.

[illegible]

ССЫЛКИ:

1. Brown RS et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhepat.2019.10.020>
2. <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения к сайту 31.01.2020). На основании действующей инструкции по медицинскому применению и зарегистрированной цены на препарат Мавирет <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения к сайту 30.01.2020)
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мавирет <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения к сайту 30.01.2020)

RU-MAVI-200004, февраль 2020

МАВИРЕТ 
глеапревир/пибрентавир

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай.
Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivikay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долутегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит: активное вещество: долутегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравiru или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутегравир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранавирином в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинической) - 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИНИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ТТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4, P-gp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ТТ1А1, УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4 и/или P-gp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этвирепином (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, типранавирином/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИНИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилпивирином для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» – АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU_PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru.

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

Литература: 1, Hoffmann C, J.Rockstroh, HIV 2015/16; Medizin Fokus Verlag, Hamburg – 2015, 776, 2, Walsley S et al, N Engl J Med, 2013; 369(19):1807-1818, 3, Clotet B et al, on behalf of the ING14915 Study Team, Lancet, 2014; 383(9936):2222-2231, 4, Raffi F et al, Lancet, 2013; 381(9868):735-743, 5, Cahn P et al, Lancet, 2013; 382(9893):700-708, 6, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай, Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020, 7, University of Liverpool, Drug interactions chart, <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019), 8, Shah BM et al, Pharmacotherapy, 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200007 ноябрь 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2020

БИЦИКЛОЛ®



БИЦИКЛОЛ

Оригинальный препарат для патогенетической терапии заболеваний печени.

- Неалкогольный стеатогепатит
- Хронический алкогольный гепатит
- Хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный
- Хронический вирусный гепатит В
- Хронический вирусный гепатит С

Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата БИЦИКЛОЛ®

Регистрационный номер: ЛП – 003144. **Химическое название:** метил[5'-(гидроксиметил)-7,7'-диметокси-4,4'-би-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат].

Состав: 1 таблетка содержит: Активное вещество – бициклол – 25 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (65,0 мг), сахароза (40,0 мг), карбоксиметилкрахмал натрия (10,0 мг), магний стеарат (1,0 мг), клейстер крахмальный 10% (25,0 мг, в пересчете на сухое вещество – 2,5 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** A05B.

Фармакологические свойства: Фармакодинамика. Действующее вещество препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном.

Применение препарата Бициклол способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО-α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Бициклол угнетает окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Бициклол также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО-α и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению поврежденных ядер и ДНК гепатоцитов.

Показания к применению: Неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит, хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный (в составе комплексной терапии). Хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, сопровождающиеся повышением активности печеночных трансаминаз.

Способ применения и дозы. Внутрь. По 25 – 50 мг 3 раза в день после еды. Курс лечения 12 недель. По рекомендации врача курс лечения (с использованием дозы 25 мг 3 раза в день) может быть продлен до 6 месяцев. Полная информация представлена в инструкции для медицинского применения от 18.08.2015. Изменения внесены 19.08.2020.

Представительство Бэйцзин Юнион
Фармасьютикал Фэктори в РФ

ОАО «Биофарм», индекс 123182,
г. Москва, а/я 4

тел.: +7 966 063 05 66
www.bicyclol.com

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, № 5, 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.

д.м.н. Вильниц А.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 Котин Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. профессор Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)

д.м.н. профессор Амиреев С. А. (Казахстан)

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

член-кор.

РАН д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

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

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и Google Scholar

«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

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.

M.D. Vilnits A.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 Kovelenuov 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 Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Briko N.I. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р.,
Покровская Е.М.
Длительный субфебрилитет у детей.
Возможные причины, диагностика5
- Начарова Е.П., Харит С.М., Рулева А.А.
Судорожный синдром в поствакцинальном периоде:
есть ли связь с вакциной?15

Оригинальное исследование

- Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Кондратьев С.А.,
Марковкина И.А., Потемкина Е.Г., Кондратьев А.Н.
Частота инфекционных осложнений и особенности
системного воспалительного ответа у больных
с длительным нарушением сознания21
- Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В.,
Покровская А.В., Куимова У.А., Сизова Н.В.,
Майорова С.О., Гусев Д.А., Покровский В.В.
Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1
к элсульфавирину и эффективность его применения
среди российских пациентов, ранее не получавших
антиретровирусные препараты29
- Иноятлова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З.,
Кадыходжаева Х.М., Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К.,
Ахмедова А.Х.
Информативность маркеров метаболизма железа
в дифференциальной диагностике анемии воспаления
у детей с хронической HBV-инфекцией40
- Козлова О.П., Костик М.М., Кузнецова М.Д.,
Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Шавкин А.Л.,
Лигостаева Е.А., Копчак О.Л., Игнатьева С.М.,
Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.
Тяжелые грибковые инфекции у детей
с ревматическими заболеваниями48
- Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В.
Механизмы формирования постинфекционной
гастроэнтерологической патологии у детей —
реконвалесцентов ротавирусной инфекции56
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Бабуря Е.А.,
Михеенко О.П., Лялина Л.В., Смирнов В.С.,
Молчанова Ж.Р., Горбатова Я.В., Харитоновна
М.Н., Зубова А.Н., Погребная Т.Н., Данилова В.И.,
Кухарчук С.В., Дудинская Е.В., Арбузова Т.В.,
Ломоносова В.И., Тотolian А.А.
Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения
Калининградской области в эпидемический сезон
COVID-1962
- Самодова О.В., Кригер Е.А., Карамьян В.Г.,
Рогущина Н.Л., Бровкова К.П.
Гуморальный иммунитет к коклюшу в диадах
«Мать и дитя»72
- Перепелица С.А., Перминова Л.А., Степанян И.А.,
Захар Е.В.
Ультразвуковая характеристика иммунных органов
у детей с инфекционным мононуклеозом78

CONTENTS

Review

- Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R.,
Pokrovskaya E.M.
Prolonged subfebrile condition in children. Possible causes,
diagnostics5
- Nacharova E.P., Kharit S.M., Ruleva A.A.
Convulsive syndrome in the post-vaccination period:
is there a connection with the vaccine?15

Original Research

- Dryagina N.V., Kondratyeva E.A., Kondratyev S.A.,
Markovkina I.A., Potemkina E.G., Kondratyev A.N.
Frequency of infectious complications and features
of systemic inflammatory response in patients
with prolonged disorders of consciousness21
- Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V.,
Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.V.,
Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovsky V.V.
Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvitegravir
and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve
patients29
- Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z.,
Kadyrkhodzhayeva Kh.M., Abdullayeva F.G.,
Valiyeva N.K., Akhmedova A.Kh.
The informativity of the markers of iron metabolism
in the differential diagnosis of anemia of inflammation
in children with chronic HBV infection40
- Kozlova O.P., Kostik M.M., Kuznetsova M.D., Dubko M.F.,
Snegireva L.S., Shavkin A.L., Ligostaeva E.A.,
Kopchak O.L., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S.,
Klimko N.N.
Invasive fungal infections in children with rheumatic
diseases48
- Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V.
Post-infectious gastroenterological pathology's
mechanisms in children with rotavirus infection56
- Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Babura E.A.,
Mikheenko O.P., Lyalina L.V., Smirnov V.S.,
Molchanova J.R., Gorbatova Ya.V., Kharitonova M.N.,
Zubova A.N., Pogrebnaya T.N., Danilova V.I.,
Kukharchuk S.V., Dudinskaya E.V., Arbuzova T.V.,
Lomonosova V.I., Totolian A.A.
Herd immunity of SARS-CoV-2 among the population
of Kaliningrad region amid the COVID-19 epidemic62
- Samodova O.V., Krieger E.A., Karamyan V.G.,
Rogushina N.L., Brovkova K.P.
Humoral immunity to pertussis among mother-baby
dyads72
- Perepelitsa S.A., Perminova L.A., Stepanyan I.A.,
Zakhar E.V.
Ultrasonic characteristics of immune bodies
in children with infectious mononucleosis78

Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Ножкин М.С., Романова М.А., Горчакова О.В. Влияние вирусных инфекций на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов	85
Жданов К.В., Саулевич А.В., Козлов К.В., Захаренко С.М., Сукачев В.С., Карев В.Е., Захаркив Ю.Ф., Потехин И.В., Мухтаров Р.М., Касьяненко К.В., Карякин С.С., Черненко М.Г. Применение бициклола в терапии тяжелого фиброза печени: экспериментальное обоснование.....	93
Личная Е.В., Белопольская М.А., Вербов В.Н., Яковлев А.А., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Частота выявления антител к белку core + 1 вируса гепатита С у «наивных» пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени и субтипа вируса гепатита С.....	101
Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Алексеева Л.А., Чупрова С.Н., Бессонова Т.В., Константинова Ю.Е. Роль кардиоферментов в диагностике инфекционных поражений сердца	107
Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Мусина А.Р. Инфекция вируса герпеса человека 7 типа у детей. Клинико-лабораторные аспекты.....	114
Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Имамова И.А., Ибрагимова Н.У., Игамбердиева С.Д. Факторы развития острого почечного повреждения при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, у детей	123
Помогаева А.П., Носарева О.Л., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Шахристова Е.В., Краснова Е.И., Васюнин А.В. Варианты течения псевдотуберкулеза у детей и вклад активации перекисного окисления липидов, дисбаланса антиоксидантной системы в их развитие....	130
Ключникова И.А., Попов Д.А., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile, в онкологической клинике	138
Эпидемиология	
Куклев Е.В., Топорков В.П., Мищенко А.И., Сафронов В.А., Иванова А.В., Матросов А.Н., Поспелов М.В., Карнаухов И.Г. Противоэпидемическая эффективность санитарно-просветительской работы с контингентами риска заражения чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы	145
Клинический случай	
Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В., Назарова А.Н., Чернова Т.М., Савенкова Н.Д., Ревнова М.О., Графская И.И., Яковлева Т.В., Булина О.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у ребенка раннего возраста.....	152
Юбилей	
Юрию Владимировичу Лобзину — 70 лет	159
Хроника	162
Перечень статей за 2020 год	163
Правила для авторов	170

Antonova T.V., Pobegalova O.E., Nozhkin M.S., Romanova M.A., Gorchakova O.V. The impact of viral infections on the results of hemopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies	85
Zhdanov K.V., Saulevich A.V., Kozlov K.V., Zakharenko S.M., Sukachev V.S., Karev V.E., Zakharkiv Yu.F., Potekhin I.V., Mukhtarov R.M., Kasianenko K.V., Karyakin S.S., Chernenok M.G. The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis: experimental rationale.....	93
Lichnaya E.V., Belopolskaya M.A., Verbov V.N., Yakovlev A.A., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Detection rate of specific antibodies to the HCV CORE + 1 protein in "naive" cronically HCV-infected patients in depends on the stage of liver fibrosis and the HCV subtype	101
Babachenko I.V., Sharipova E.V., Alekseeva L.A., Chuprova S.N., Bessonova T.V., Konstantinova Yu.E. The role of cardioenzymes in the diagnostics of infectious heart diseases.....	107
Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Musina A.R. Human Herpes virus 7 infections in children. Clinical and laboratory aspects.....	114
Tuychiev L.N., Ahkmedova M.D., Imamova I.A., Ibragimova N.U., Igamberdieva S.D. Predisposing factors contributing to the development of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with hemocolitis (AIDH)	123
Pomogaeva A.P., Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Zhavoronok T.V., Shakhristova E.V., Krasnova E.I., Vasyunin A.V. Forms of pseudotuberculosis progression in children and the impact of lipid peroxidation activation and antioxidant system imbalance on their development	130
Klyuchnikova I.A., Popov D.A., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva N.V. Diarrhea associated with Clostridium difficile in the oncology clinic.....	138
Epidemiology	
Kuklev E.V., Toporkov V.P., Mischenko A.I., Safronov V.A., Ivanova A.V., Matrosov A.N., Pospelov M.V., Karnauhov I.G. Anti-epidemic effectiveness of sanitary and educational work with contingents at risk of plague infection in the Gorno-Altai high-mountain natural plague center	145
Clinical Case	
Ivanov D.O., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Pavlova N.V., Nazarova A.N., Chernova T.M., Savenkova N.D., Revnova M.O., Grafskaya I.I., Yakovleva T.V., Bulina O.V. Hemorrhagic fever with renal syndrome in a child early age	152
Anniversary	159
Chronicle	162
List of Papers, 2020	163
Instruction to autor	170

ДЛИТЕЛЬНЫЙ СУБФЕБРИЛИТЕТ У ДЕТЕЙ. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, К.Р. Халиуллина¹, Е.М. Покровская²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Prolonged subfebrile condition in children. Possible causes, diagnostics

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, K.R. Khaliullina¹, E.M. Pokrovskaya²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Резюме

Длительный субфебрилитет — сложная диагностическая и терапевтическая проблема, обусловленная большим разнообразием причин, которые часто требуют широкого и дорогостоящего обследования, консультаций различных специалистов, повторных госпитализаций. Чаще всего длительный субфебрилитет ассоциирован с инфекциями, некоторыми неинфекционными заболеваниями (преимущественно соединительной ткани), новообразованиями. К инфекционным причинам длительного субфебрилитета относят: острые респираторные вирусные инфекции, герпес-вирусные инфекции, токсоплазмоз, хламидиоз, боррелиоз, бартонеллез и пр. Отдельно выделяют «психогенные лихорадки», субфебрилитет, связанный с приемом лекарств, искусственный субфебрилитет. Длительный субфебрилитет у детей — состояние, как правило, доброкачественное и в большинстве случаев проходит самостоятельно в течение 6–24 месяцев.

Ключевые слова: длительный субфебрилитет, дети, причины развития.

Abstract

Prolonged subfebrile condition (PSC) is a complex diagnostic and therapeutic problem caused by a wide variety of reasons, which often require a wide and expensive examination, consultations of various specialists, and repeated hospitalizations. Most often, PSC is associated with infections, some non-infectious diseases (predominantly connective tissue) and growths. To infectious causes of DS include: acute respiratory viral infections, herpes virus infections, toxoplasmosis, chlamydia, borreliosis, bartonellosis, etc. Separately, "psychogenic fevers", subfebrile condition associated with taking drugs, and artificial subfebrile condition are distinguished. The condition of the children, as a rule, is benign and in most cases goes away on their own within 6-24 months.

Key words: prolonged subfebrile condition, children, causes of development.

Современное развитие технологий и методов лабораторной диагностики позволило ответить на множество вопросов, связанных с этиологией, патогенезом, механизмами развития различных заболеваний, синдромов и патологических состояний. Вместе с тем, есть определенные клинические разделы, которые, несмотря на свою актуальность, остаются пока до конца не изученными. Один из них — длительный субфебрилитет (ДС), который является сложной диагностической и терапевтической проблемой, особенно для врачей амбулаторного звена. Это связано с большим разнообразием причин, приводящих к ДС (считают, что около 200 состояний могут вызывать длительное повышение температуры тела [1]), которые часто требуют широкого и дорогостоящего обследования, консультаций различных специалистов и в ряде случаев даже повторных госпитализаций. В свою очередь, низкая, в

силу ряда объективных причин, результативность проводимой лабораторной и инструментальной диагностики, задержка с определением диагноза, неэффективность эмпирической терапии, полипрагмазия и т.д. приводят к росту неудовлетворенности пациентов, снижению качества их жизни и возникновению различного рода деонтологических проблем, что усугубляет и без того сложную ситуацию. Существует даже специфический термин — так называемая «боязнь лихорадки» («Fever phobia»), что означает нералистичную озабоченность последствиями повышения температуры [2]. «Боязнь лихорадки» распространена во всем мире не только среди родителей, но и среди медицинских работников. В 2013 г. Young Ho Kwak et al. [3] опубликовали результаты проспективного многоцентрового исследования, посвященного изучению лихорадочно-фобических идей у корейских родителей/

опекунов. Оказалось, что около 60% родителей считают, что температура тела лихорадящих детей может достичь 42–44°C. Опасения по поводу губительных осложнений лихорадки, таких как повреждение мозга, потеря сознания, слуха и зрения, имели более 40% лиц, осуществляющих уход за детьми [3]. Результаты проведенных M. Affronti et al. многолетних исследований (1997–2008 гг.) [4], посвященных изучению проблемы low-grade fever (субфебрилитета) у взрослых, указывают на необходимость в ряде случаев привлечения к работе с пациентами психиатров. По мнению исследователей, это позволит предотвратить развитие «ипохондрического бреда, формирующего зависимость пациента от термометра». Авторы работы провели всестороннее обследование 82 пациентов с ДС и выявили различные заболевания у 32 человек. В оставшейся группе пациентов (50) повышение температуры тела исследователи обозначили как «привычную гипертермию» (ПГ), подразумевая отсутствие органической патологии и рассматривая это состояние как «парафизиологический вариант нормальной температуры тела». По мнению авторов, ПГ — это состояние, характеризующееся подъемом температуры тела не выше 38,3°C с беспорядочным циркадным ритмом, сохраняющееся в течение многих лет [4]. В этом плане следует уточнить, что под термином «Гипертермия» понимают не столько степень повышения температуры, сколько отличный от традиционной лихорадки механизм ее повышения. Считают, что гипертермия — состояние, не связанное с изменением «установочной точки» центра терморегуляции. При этом варианте расстройства теплообмена, как правило, не задействованы механизмы активации синтеза интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли, циклооксигеназы, а уровень простагландина E2 остается в пределах референсных значений. По сути гипертермия — это нарушение терморегуляции, которое возникает при некоторых метаболических нарушениях, психических расстройствах, неблагоприятном воздействии окружающей среды (перегревание, избыточная инсоляция) и связано, в первую очередь, с дискоординацией теплопродукции и теплоотдачи, так называемая лихорадка без озноба («не дрожащий термогенез», non-shivering thermogenesis) [5, 6]. Чаще всего ПГ регистрируется в группе молодых женщин астенического телосложения, склонных к головным болям и избыточным вазомоторным реакциям. В отечественной практике подобные состояния называют конституциональной лихорадкой, или термоневрозом [7]. Наблюдение за такими пациентами в течение 24 месяцев показало, что состояние их в этот период не ухудшалось, а сами

они оценивали свое самочувствие как удовлетворительное [4]. Справедливости ради, нужно отметить, что за рубежом ДС не вызывает такого интереса, как в России. Опубликованные работы зарубежных исследователей, в основном, касаются лихорадок неясного генеза (ЛНГ), реже длительных, периодических и рецидивирующих лихорадок [8–23]. В частности, систематический обзор 18 исследований, описывающих этиологию лихорадки неясного генеза у 1638 детей, проведенный A. Chow и J. Robinson в 2011 г. [10], показал, что в 6% случаев это были злокачественные новообразования, в 9% — коллагенозы, различные неинфекционные заболевания выявили у 11%, инфекционные причины — у 51% обследованных. Всего в рамках проведенного исследования был зарегистрирован 491 случай бактериальной инфекции (59% от всех выявленных инфекционных заболеваний): бруцеллез, туберкулез и брюшной тиф в развивающихся странах, остеомиелит, туберкулез и бартонеллез в развитых странах, а также инфекции мочевыводящих путей вне зависимости от экономического уровня страны проживания. Не удалось уточнить этиологию лихорадки у 23% детей [10].

Проблемой ДС отечественные ученые занимаются уже на протяжении многих лет. Основоположником учения о длительном субфебрилитете в России считают И.П. Брызгунова [24–26]. Благодаря его усилиям были сформулированы основные положения концепции этиопатогенеза, классификация, критерии клинической и лабораторной диагностики ДС [24–30].

Об эпидемиологии проблемы говорить достаточно сложно, поскольку нет четких критериев самого определения длительного субфебрилитета. Достаточно часто понятия лихорадки неясного генеза и ДС смешивают или подменяют друг другом [4, 31, 32].

В чем принципиальное различие лихорадки неясного генеза (ЛНГ) и длительного субфебрилитета? Основное — это степень повышения температуры тела. Субфебрильной считают аксиллярную (измеренную в подмышечной впадине) температуру в интервале от 37,2 до 38 °C [33]. Термин «субфебрильная» происходит от слов *sub* — «под, в слабой степени» и *febris* — «лихорадка» и дословно означает «со слегка повышенной температурой» [34]. О длительном субфебрилитете говорят в случаях, когда субфебрильная температура регистрируется на протяжении как минимум 3 недель [24, 25, 33, 35]. Лихорадка же неясного генеза — это повышение температуры тела выше 38,3 °C (101 °F), регистрируемое не реже одного раза в день в течение ≥8 дней (в отечественной практике — более 3 недель) без явного диагноза после первоначального амбулаторного или стационарного обследования.

Обследование в данном случае включает подробный сбор анамнеза, тщательное физикальное обследование и первоначальную лабораторную оценку [9, 17, 35]. Выделяют лихорадку без очага инфекции, которая, согласно международному консенсусу, регистрируется у детей в возрасте до 3 лет с высокой температурой ($> 39^{\circ}\text{C}$ у детей в возрасте от 3 месяцев до 36 месяцев и $> 38^{\circ}\text{C}$ у детей до 3 месяцев). Важно, что у таких пациентов на момент обращения к врачу отсутствуют катаральные явления и иные симптомы, указывающие на локализацию процесса или этиологию заболевания [35]. Отдельно рассматривают и периодические лихорадки [15, 17]. Вместе с тем, причины, приводящие к длительному стойкому повышению температуры тела, вполне схожи, а подходы к диагностике — в целом универсальны.

Показатель превалентности ДС варьирует, по данным разных авторов, в широком диапазоне (от 1,4% до 15–18% от всех случаев обращений за медицинской помощью [4, 24, 27–29, 33–37]) и зависит от возраста пациентов, возможностей лабораторной диагностики, времени и места проведения обследования и пр. Распространенность ДС оказалась выше у амбулаторных больных (15%) и ниже у госпитализированных (6%) [28]. Результаты работ, посвященных изучению ДС у детей, показали, что чаще синдром регистрируют в возрасте 7–16 лет у 39–86% обследованных [27, 28, 38], реже — у пациентов 3–7 лет — у 27% [28]. Дети первых 3 лет в структуре пациентов с ДС составляют в среднем 7–34% [28].

Однозначного ответа на вопрос о непосредственных причинах стойкой субфебрильной лихорадки на сегодняшний день нет, поскольку ДС — синдром, в основе которого лежит множество причин. Как показывают результаты продольных исследований, у 70–80% пациентов в течение 2 лет наблюдения такого рода повышенная температура не сопровождалась какими-либо отклонениями в состоянии здоровья [1, 4, 31]. Однако авторы тех же исследований указывают на необходимость всестороннего обследования и динамического наблюдения пациентов с ДС, поскольку именно с жалоб на подъем температуры могут стартовать заболевания, неблагоприятный исход при которых связан с поздно начатым лечением.

Общепринятой классификации причин ДС на сегодняшний день нет. Поэтому мы считаем целесообразным использовать в работе с такими пациентами принцип деления ЛНГ. Таким образом, все причины, лежащие в основе субфебрилитета, объединяются в 5 больших групп: инфекции, неинфекционные заболевания (в зарубежной классификации — заболевания соединительной ткани [18]), новообразования, психогенная лихорадка (привычная гипертермия) и субфебрилитет, свя-

занный с приемом лекарств [7, 9, 18–20, 24, 27, 28, 33–36]. Отдельно выделяют искусственный субфебрилитет, связанный с симуляцией, аггравацией, нередко на фоне психопатических расстройств личности (например, синдром Мюнхгаузена и синдром Мюнхгаузена по доверенности) [24, 27, 28, 32–36].

Самой частой причиной развития ДС считают инфекционные болезни [9, 18–22, 24–27, 33–36, 39], их диагностируют в 70–85% случаев. На сегодняшний день безусловным лидером у детей с длительной лихорадкой являются заболевания, обусловленные вирусами. По данным отечественных ученых, у 86% обследованных детей с ДС он носил характер постинфекционного и сохранялся на протяжении 3–6 месяцев [27, 33]. Сохраняющееся повышение температуры тела у этих пациентов имело четкую связь с перенесенной ранее ОРВИ и нередко сопровождалось симптомами астении.

Инфицирование герпес-вирусами (ГВ) — также достаточно частая причина ДС. Иммуноглобулины (Ig) М к ГВ выявляли в крови 19–88% пациентов [27, 28, 34], ДНК цитомегаловируса — у 8–46% [34, 39], вируса Эпштейна — Барр — у 9–17% [21, 34, 39], вирусов простого герпеса — у 11,5% [34], а сочетание нескольких ГВ — у 25–79% [34, 39] обследованных. В этом случае стойкий субфебрилитет может сопровождаться лимфаденопатией, гипертрофией органов лимфоглоточного кольца, реже возможно сочетание с рецидивирующими афтозными стоматитами и гепатоспленомегалией. Выявление ДНК герпес-вирусов либо антител острой фазы в крови позволяет верифицировать диагноз. Длительным повышением температуры тела могут проявляться токсоплазмоз, хламидийная инфекция, иерсиниоз, бруцеллез, боррелиоз, бартонеллез (доброкачественный лимфоретикулез, болезнь кошачьих царапин), лептоспироз, висцеральный лейшманиоз, брюшной тиф, ВИЧ-инфекция [9, 18–25, 37]. Тщательный сбор анамнеза (выезд на эндемичные территории, связь с укусом клеща, употребление непастеризованного молока, «молодого» сыра, непрожаренного мяса, купание в открытых водоемах со стоячей водой, особенно при наличии повреждений кожных покровов, наличие в доме кошки) в сочетании с серологической диагностикой помогут определить этиологию ДС [9, 18].

Алгоритм диагностики причин ДС должен учитывать возможность паразитарных инвазий. Субфебрилитетом может сопровождаться токсоплазмоз, лямблиоз, описторхоз, аскаридоз, трихинеллез, дифиллоботриоз [7, 33, 34, 36]. Данные о возможной связи субфебрилитета с эпидемиологическим анамнезом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Возможная связь эпидемиологического анамнеза с длительным субфебрилитетом у детей

Эпидемиологический анамнез	Инфекционное заболевание
Употребление в пищу недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения: мясо, в том числе мясо дичи, непастеризованное молоко, сыры	Токсоплазмоз Сальмонеллез Иерсиниоз Бруцеллез Лептоспироз Гельминтозы
Употребление некипяченой воды из открытых водоемов, купание в водоемах, загрязненных испражнениями животных (особенно при наличии поврежденных участков кожи и слизистых)	Брюшной тиф Гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи (А, Е) Протозойные инвазии (амебиаз, лямблиоз) Лептоспироз
Укус клеща	Болезнь Лайма Эрлихиоз Анаплазмоз
Уход за кошками	Токсоплазмоз Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин)
Путешествия в эндемичные районы	Брюшной тиф Висцеральный лейшманиоз Малярия Геморрагические лихорадки
Начало посещения детских организованных коллективов	ОРВИ Герпес-вирусные инфекции (ЦМВ, ЭВВ, ВГЧ-6, ВПГ 1,2) Лямблиоз
Применение некоторых лекарственных препаратов	Лекарственная лихорадка: бета-лактамы, антибиотики, хинидин, прокаинамид, метилдопа, фенитоин, карбамазепин

Туберкулез может быть причиной развития ДС у детей, причем чаще это внелегочная локализация [8, 9, 18, 33, 36, 40]. Длительным повышением температуры сопровождаются преимущественно диссеминированный туберкулез, туберкулез печени, мочеполовой системы, брюшины, перикарда. Такие пациенты требуют проведения специфических кожных проб, посевов биологических субстратов (мокрота, моча, желудочный аспират, костный мозг и др.), консультации фтизиатра.

Одной из причин развития ДС могут быть хронические очаги инфекции. Речь в данном случае идет об инфекционно-воспалительных заболеваниях: хронические тонзиллит и синуситы, холецистит, пиелонефрит и инфекции мочевыводящих путей, гастроудоденит без явно выраженных клинических симптомов [9, 18, 21, 22, 33]. Некоторые исследователи расценивают их течение как

латентное, но это, на наш взгляд, не совсем верно, поскольку больные предъявляют жалобы на повышение температуры, часто в сочетании со слабостью, утомляемостью, снижением аппетита. Иногда, особенно у маленьких детей, которые не могут сформулировать свои жалобы, причиной длительного повышения температуры тела могут быть поражения костей и суставов: остеомиелит, септический артрит [18].

Развитие ДС может быть связано с поражением сердца. В частности, необходимо помнить о таком угрожающем жизни заболевании, как подострый бактериальный эндокардит, когда жалобы неспецифичны, изменений при аускультации сердца выявить не удается (особенно при ограниченном поражении правых отделов), а посевы крови на стерильность отрицательны [9, 18]. Количество таких больных растет с возрастом. Специалисты, занимающиеся проблемами инфекционных поражений сердца, отмечают, что в настоящее время появились новые группы больных с повышенным риском развития инфекционного эндокардита, к которым следует относить пациентов в критическом состоянии и наличием постоянных катетеров с неизменной анатомией сердца, а также детей, подвергшихся хирургической коррекции врожденного порока сердца. Появление новых групп риска приводит к изменениям в этиологической структуре возбудителей бактериальных эндокардитов, что необходимо учитывать на этапах диагностики и лечения. В последние несколько десятилетий наблюдают постепенное увеличение случаев заболеваний, ассоциированных со стафилококками (*S. aureus* и *S. lugdunensis*), и снижение этиологической значимости стрептококков [8, 41]. Воспалительные изменения в общем анализе крови, повышение уровня С-реактивного белка, повторные посевы крови, ЭхоКГ позволят поставить правильный диагноз.

Пациенты с различными вариантами иммунодефицитных состояний, перенесенными абдоминальными операциями, гепатомегалией должны настораживать в плане возможного развития у них интраабдоминального абсцесса, который часто сопровождается ДС. Решающее значение в диагностике в этом случае будут иметь методы инструментальной визуализации (УЗИ, компьютерная томография) [18, 36].

У детей нечасто, но, тем не менее, возможно развитие ДС при наличии кариозных зубов. У взрослых лихорадка может быть связана с развитием гранулематозного периодонтита, апикальных абсцессов и пр. [36, 37].

Алгоритм поиска причин развития ДС должен включать выявление неинфекционных заболеваний/синдромов. И.Н. Захарова и др. (2017) [42] выделяют несколько групп возможных причин не-

инфекционных лихорадок, которые представлены в таблице 2. Такое разделение, с нашей точки зрения, наиболее удачно, поскольку позволяет четко разделить направления диагностического поиска, постепенно исключая «неподтвержденные» заболевания.

Таблица 2

**Причины неинфекционных лихорадок у детей
(И.Н. Захарова с др., 2017 [42])**

Причины	Возможные заболевания, наличие которых необходимо выявить
Иммунные	Диффузные болезни соединительной ткани, васкулиты, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) [18], аллергические болезни
Центральные	Повреждения различных отделов ЦНС: кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития [18], гипоталамический синдром [36, 44]
Психогенные	Невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение
Рефлекторные	Болевой синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезнях, раздражении брюшины и пр.
Эндокринные	Подострый тиреоидит, гипертиреоз, сахарный диабет, феохромоцитомы [33, 34]
Резорбционные	Травмы, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз и пр.
Медикаментозные	Препараты с антихолинэргической активностью, психоактивные вещества с симпатомиметическим действием (амфетамины, кокаин и пр.), экзогенные гормоны щитовидной железы, некоторые противоопухолевые препараты, парентеральные бета-лактамы (пиперацillin, имипинем), некоторые противосудорожные препараты, аллопуринол, гепарин [45], ксантиновые препараты, гиперосмолярные растворы и др.
Наследственные	Периодические лихорадки (см. ниже), болезнь Каффи (инфантильный кортикальный гиперостоз) [18]
Обусловленные гранулематозным заболеванием	Синдром Блау (саркоидоз с ранним началом, детский гранулематозный артрит) [18]
Обусловленные метаболическими заболеваниями	Гиперлипидемия I типа, болезнь Фабри
При неопластических процессах	Лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы

Наиболее частой причиной неинфекционных лихорадок у детей является системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) [18, 19]. Длительный подъем температуры может быть первым

и единственным признаком заболевания на срок до нескольких месяцев [8, 18]. На высоте лихорадки возможно появление пятнистой или пятнисто-папулезной линейной сыпи розового цвета, которая быстро проходит [46]. Заболевание дебютирует обычно в возрасте до 10 лет [8, 11, 18, 47].

Одно из важных направлений диагностики при ДС — выявление хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При болезни Крона лихорадка может предшествовать другим типичным проявлениям ВЗК на недели или месяцы [8, 48, 49]. Микроцитарная гипохромная анемия и задержка роста могут помочь при постановке диагноза [8]. Язвенный колит является менее распространенной причиной ДС у детей. Пациенты с язвенным колитом обычно имеют сопутствующие симптомы поражения ЖКТ [49].

Неопластические процессы — редкие причины длительной лихорадки у детей. Наиболее часто встречающиеся локализации в детском возрасте: органы кроветворения, ЦНС, глаза, забрюшинное пространство (почки, надпочечники и т.д.), костная система [29]. Такие пациенты нуждаются в консультации гематологов, онкологов.

К крайне редко встречающимся заболеваниям с генетическим наследованием, протекающим с лихорадочным синдромом, относят [15, 17]: семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), недостаток мевалонаткиназы (MVK), который также называют гипериммуноглобулинемией D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), TNF-рецептор-ассоциированный периодический синдром (TRAPS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла — Уэллса (MWS) и др. [50].

Отдельно стоит упомянуть ДС, связанный с гипоталамическим синдромом (ГС) — сложным симптомокомплексом, ассоциированным с поражением гипоталамической области, который клинически может проявляться вегетативными, обменными, эндокринными и трофическими расстройствами [44]. У 4% детей с гипоталамическим синдромом регистрируют нарушение терморегуляции [34, 36, 44]. По данным Л.Ю. Семеновой (2014), температурная кривая при ГС чаще характеризуется скачкообразным характером и, как правило, имеет связь с физическими и эмоциональными нагрузками [44]. У подростков с ГС в сочетании с ДС регистрировали склонность к артериальной гипертензии, вертебробазиллярную недостаточность, неврозоподобный синдром, нарушения поведения.

Возвращаясь к вопросу «конституциональных», «психогенных» лихорадок, «термоневрозам», «привычным гипертермиям», необходимо отметить, что эти состояния остаются до конца не изученными. Предполагают, что это психосомати-

ческие заболевания, связанные со стрессом, преимущественно регистрируемые у молодых женщин [2–4, 52]. В литературе описаны пациенты с развитием гиперпиретической лихорадки (до 41 °C) в ответ на эмоциональное возбуждение. Другие обследованные в подобных ситуациях демонстрировали стойкий субфебрилитет (37–38 °C) в течение нескольких месяцев или даже лет во время или после ситуаций хронического стресса [43]. Т. Ока (2015) наблюдал случаи повышения температуры тела, вызванные ожиданием стресса [30]. Так, средняя температура тела у 12 школьников (12–14 лет) перед соревнованиями по боксу была на 0,8 °C выше (37,6 °C), чем дома в тот же час дня (36,8 °C) [5]. Средняя температура у 108 студентов-медиков (18–27 лет) непосредственно перед экзаменом была на 0,2 °C выше (37,4 °C), чем в то же время через 3 дня после экзамена (37,2 °C) [53]. Некоторые формы психогенной лихорадки имеют дополнительные «уточняющие» названия: описана «школьная лихорадка» при наличии травмирующих психогенных факторов в школе, выделяют «гипертермию рабочего дня», когда температура повышается только в рабочие дни, оставаясь в пределах нормы по выходным [43]. К диагностическим критериям «термоневроза» («психогенной лихорадки») у детей относят: появление симптомов преимущественно в дошкольном и школьном возрасте, связь с психоэмоциональными нагрузками, хорошую переносимость, отсутствие озноба и учащения пульса, адекватного повышению температуры, нормализацию температуры ночью, асимметрию значений при измерении в разных точках (температура может различаться в левой и правой подмышечной областях, возможно изменение нормального соотношения показателей — аксиллярная температура выше ректальной и т.д.), отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов (парацетамоловый тест) [2–5, 43, 54, 55].

Прогноз при длительных лихорадках и при ДС в частности в большинстве случаев благоприятный. Ретроспективный анализ, проведенный L. Miller et al. (1996) [48], показал, что из 40 детей с длительной лихорадкой (более 1 месяца) у 29 были периодические подъемы температуры, а у 11 — стабильная ежедневная лихорадка без каких-либо других симптомов [48]. При последующем наблюдении (в среднем 60,5±5 месяцев) 10 детей с ежедневной лихорадкой (в течение 24 месяцев) и 23 ребенка с периодическими подъемами температуры (в течение 48 месяцев) полностью выздоровели; у 3 пациентов лихорадка сохранялась. В дальнейшем у них были диагностированы болезнь Крона (через 7 месяцев после первоначальной оценки), увеит (через 4 года после оценки). У 1 пациента с длительной волнообразной лихорадкой было выявлено ВЗК через

3,5 года. Приступы *petit mal* развились у одного ребенка, у другого была выявлена митохондриальная энцефалопатия [48]. M. Affronti et al. (2010) [4] провели всестороннее обследование 82 пациентов с ДС, что позволило им верифицировать диагноз у 32 человек. У 4 из них диагностировали инфекционный мононуклеоз, у 6 — бруцеллез, в единичных случаях — токсоплазмоз, синусит, аппендицит, бактериальный эндокардит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, неходжкинскую лимфому и другие неинфекционные заболевания. Оставшуюся группу из 50 пациентов без установленной причины длительного повышения температуры тела исследователи обозначили как группу с «привычной гипертермией», подразумевая отсутствие органической патологии и рассматривая это состояние как «парафизиологический вариант нормальной температуры тела» [4]. За период наблюдения никаких угрожающих жизни состояний у этих пациентов выявлено не было.

А.Ю. Семенова (2013) [27] показала, что в результате обследования и лечения длительный субфебрилитет исчез у 93% (119) наблюдаемых ею детей, у 7% (10) повышенная температура сохранялась, что, по-видимому, было связано с наличием очагов хронической инфекции. При осмотре детей через 1 год жалобы на субфебрилитет имели 25%, причем температура у них стала ниже, менее постоянной, а общее самочувствие не страдало. У 12% наблюдаемых больных субфебрилитет носил стойкий характер [27].

Таким образом, в большинстве случаев расшифровать диагноз длительного субфебрилитета удастся, но это трудный и дорогостоящий поиск, требующий исключительного внимания врача, терпения и доверия пациента. Начиная работу с такими больными, имеет смысл предупредить родителей, что ДС у детей — состояние, как правило, доброкачественное и разрешающееся самостоятельно в течение 6–12, реже 24 месяцев. Тем не менее, в единичных случаях причиной длительной лихорадки может быть редкое заболевание, которое имеет серьезный прогноз. Именно с этим связана и необходимость наблюдения за детьми с ДС. Не исключено, что со временем у них могут появляться дополнительные жалобы и симптомы, что, в свою очередь, потребует изменения алгоритма обследования.

Литература

1. Gompf SG. Fever of Unknown Origin (FUO) Differential Diagnoses. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/217675-differential>
2. Schmitt, B.D. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers / B.D. Schmitt // *Am J Dis Child.* — 1980. — №134 (2). — P. 176–181. doi:10.1001/archpedi.1980.02130140050015

3. Fever phobia in Korean caregivers and its clinical implications / YH Kwak [et al.] // *J Korean Med Sci.* — 2013. — №28(11). — P. 1639—1644. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1639
4. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms / M. Affronti [et al.] // *Int J Clin Pract.* — 2010. — №64(3). — P. 316—321. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02256
5. Oka, T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population / T. Oka // *Temperature (Austin).* — 2015. — №2(3). P. 368—378. doi:10.1080/23328940.2015.1056907
6. Зверева, Н.Н. Лихорадка: причины, ошибки, оптимальный подход / Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин // *Медицинский совет.* — 2018. — №11. — С.158—161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-158-161
7. Багирова, Г.Г. Алгоритм диагностики при лихорадке и субфебрилитете неясного генеза: Учебное пособие / Г.Г. Багирова, А.В. Сизова, Э.Р. Сагитова. — Оренбург: ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ, 2012. — 100 с.
8. Torreggiani, S. Recurrent Fever in Children / S. Torreggiani, G. Filocamo, S. Esposito // *Int J Mol Sci.* — 2016. — №17(4). — P. 448. doi: 10.3390/ijms17040448
9. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation>
10. Chow, A. Fever of unknown origin in children: a systematic review / A. Chow, J.L. Robinson // *World J. Pediatr.* — 2011. — №7. — P. 5—10. doi: 10.1007/s12519-011-0240-5
11. Unexplained recurrent fever: When is autoinflammation the explanation? / T. Kallinich [et al.] // *Allergy.* — 2013. — №68. — P. 285—296. doi: 10.1111/all.12084
12. Broderick, L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency / L. Broderick // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2016. — №16(1). — P. 2. doi: 10.1007/s11882-015-0578-1
13. Piram, M. Recurrent fevers in childhood / M. Piram, I. Koné-Paut // *Presse Med.* — 2015. — №44 (12 Pt 1). — P. 1266-1275. doi: 10.1016/j.lpm.2015.09.012
14. Diagnosis of Persistent Fever in the Tropics: Set of Standard Operating Procedures Used in the NIDIAG Febrile Syndrome Study / Alirol E. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2016. — №10(11). — P. 1-7. doi: 10.1371/journal.pntd.0004749
15. Almeida de Jesus, A. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations / A. Almeida de Jesus, R. Goldbach-Mansky // *Clin Immunol.* — 2013. — №147(3). — P. 155-174. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016
16. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review / G. Elshout [et al.] // *BMC Fam Pract.* — 2011. — №12(33). — P. 1-6. doi: 17.1186 / 1471-2296-12-33
17. Soon, GS Approach to recurrent fever in childhood / GS. Soon, RM. Laxer // *Can Fam Physician.* — 2017. — №63(10). — P. 756—762.
18. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology>
19. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>
20. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes / SP. Efstathiou [et al.] // *Eur J Intern Med.* — 2010. — №21(2). — P. 137-143. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006
21. Jacobs, R.F. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children / R.F. Jacobs, G.E. Schutze // *Clin Infect Dis.* — 1998. — №26(1). — 80—84.
22. Bourrillon, A. [Management of prolonged fever in infants] / A. Bourrillon // *Arch Pediatr.* — 1999. — №6(3). — P. 330—335.
23. McGregor, AC. Infectious causes of fever of unknown origin / AC. McGregor, DA. Moore // *Clin Med (Lond).* — 2015. — №15(3). — P. 285—287. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-285
24. Брызгунов, И.П. Длительный субфебрилитет у детей: клиника, этиология, патогенез и лечение / И.П. Брызгунов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 240 с.
25. Брызгунов, И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение) / И.П. Брызгунов. — 2-е изд. — М.: ООО «МИА», 2008. — 240 с.
26. Брызгунов, И.П. Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра / И.П. Брызгунов. — М.: ИД Мед-Практика, 2005. — 128 с.
27. Семенова, А.Ю. Причины длительного субфебрилитета у детей / А.Ю. Семенова // *Врач-аспирант. Медицинский журнал [Интернет].* — 2013. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/13117/>
28. Роль герпес-вирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей / Т.М. Лебедева [и др.] // *Детские инфекции.* — 2013. — №4. — С. 23—27.
29. Длительный субфебрилитет в детском возрасте: современные аспекты диагностического поиска / Е.Г. Храмова [и др.] // *Педиатр.* — 2013. — Т. IV, №2. — С. 97—105.
30. Шабалов, Н.П. Детские болезни: Учебник для ВУЗов. 6-е изд. В двух томах. Т. 1. / Н.П. Шабалов. — 6-е изд. — СПб.: Питер, 2011. — 928 с.
31. Campanella, N. Low temperature with prolonged flow. A retrospective study of 30 cases and thoughts for low-cost management / N. Campanella, M. Pergolini, P. Morosini // *Recenti Prog Med.* — 1998. — №(7-8). — P. 377-380.
32. Fever of unknown origin – diagnostic methods in a European developing country / M. Bosilkovski [et al.] // *Vojnosanitetski pregled.* — 2016. — №73. — P. 1-7. doi: 10.2298/VSP140827050B
33. Безкаравайный, Б.О. Алгоритм диагностики при субфебрилитете у детей / Б.О. Безкаравайный, О.М. Волошин // *Здоровье ребенка.* — 2007. — №4(7). — С. 100—105.
34. Юлиш, Е.И. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, Ю.А. Сорока // *Актуальные вопросы педиатрии.* — 2011. — №1(35). — С. 67—72.
35. Клинические рекомендации «Лихорадка без очага инфекции у детей», Союз педиатров России. [Интернет]. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_lboi.pdf
36. Пасиешвили, А.М. Диагностические подходы при синдроме субфебрилитета / А.М. Пасиешвили // *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины.* — 2017. — №1. — С. 23—30.
37. Лихорадка неясного генеза (в помощь практикующему врачу) / А.М. Цогоева [и др.] // *Медицина неотложных состояний.* — 2014. — №5(60). — С. 40—45.
38. Солдатов, О.Н. Причины длительного субфебрилитета у детей / О.Н. Солдатов, С.В. Воробьева // *Международный научно-исследовательский журнал.* — 2013. — №10—5(17). — С. 30—31.
39. Роль герпес-вирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2017. — Т.96, №4. — С. 42-47.

40. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin / J. Collazos [et al.] // *J Infect.* — 2000. — № 41(3). — P. 269-272. doi: 10.1053 / jinf.2000.0727
41. Elder, R.W. The changing epidemiology of pediatric endocarditis // R.W. Elder, R.S. Baltimore // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2015. — № 29(3). — P. 513–524. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.004
42. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу / И.Н. Захарова [и др.] // *Медицинский совет.* — 2017. — №1. — С. 212–218.
43. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report / T. Oka [et al.] // *Biopsychosoc Med.* — 2013. — № 7(1). — P. 1-6. doi: 10.1186/1751-0759-7-7
44. Семенова, Л.Ю. Клинико-психологические особенности и качество жизни подростков с длительной субфебрильной температурой тела, ассоциированной и не ассоциированной с гипоталамическим синдромом / Л.Ю. Семенова, М.Б. Колесникова // *Казанский медицинский журнал.* — 2014. — Т.95, № 2. — С. 235–240.
45. McDonald M, Sexton D. Drug fever. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/drug-fever>
46. Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом», Союз педиатров России. [Интернет]. 2017. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации, 2017.
47. Hofer, M. A child with a systemic febrile illness – differential diagnosis and management // M. Hofer, N. Mahlaoui, A. Prieur // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20(4) — P. 627-640. doi: 10.1016/j.berh.2006.04.001
48. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome / L.C. Miller // *J Pediatr.* — 1996. — № 129. — P. 419–423. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70075-6
49. Rosen, MJ. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents // MJ. Rosen, A. Dhawan, SA. Saeed // *JAMA Pediatr.* — 2015. — № 169(11). — P. 1053–1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
50. Периодические лихорадки в практике детского врача / Р.Р. Шиляев [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2013. — Т.18, №4. — С. 51–55.
51. Renbourn, ET. Body temperature and pulse rate in boys and young men prior to sporting contests. A study of emotional hyperthermia: with a review of the literature / ET. Renbourn // *J Psychosom Res.* — 1960. — № 4. — P. 149-175. doi: 10.1016/0022-3999(60)90008-8
52. Marazziti, D. Psychological stress and body temperature changes in humans / D. Marazziti, A. Di Muro, P. Castrogiovanni // *Physiol Behav.* — 1992. — № 52(2). — P. 393-395. doi: 10.1016/0031-9384(92)90290-i
53. Briesse, E. Emotional hyperthermia and performance in humans / E. Briesse // *Physiol Behav.* — 1995. — № 58. — P. 615-618. doi: 10.1016/0031-9384(95)00091-v
54. Коровина, Н.А. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова // *Медицинский совет.* — 2013. — №2. — С. 82-90.
55. Педиатру — о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь / И.Н. Захарова [и др.] // *Медицинский совет.* — 2016. — №1. — С. 140–147.
- able from: <https://emedicine.medscape.com/article/217675-differential>
2. Schmitt, B.D. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers / B.D. Schmitt // *Am J Dis Child.* — 1980. — №134(2). — P. 176–181. doi:10.1001/archpedi.1980.02130140050015
3. Fever phobia in Korean caregivers and its clinical implications / YH Kwak [et al.] // *J Korean Med Sci.* — 2013. — №28(11). — P. 1639–1644. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1639
4. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms / M. Affronti [et al.] // *Int J Clin Pract.* — 2010. — №64(3). — P. 316–321. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02256
5. Oka, T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population / T. Oka // *Temperature (Austin).* — 2015. — №2(3). P. 368–378. doi:10.1080/23328940.2015.1056907
6. Zvereva, N.N. Lixoradka: prichiny, oshibki, optimal'nyj podxod / N.N.Zvereva, M.A.Sajfullin // *Medicinskij sovet.* — 2018. — №11. — С.158-161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-158-161 (in Russian).
7. Bagirova, G.G. Algoritm diagnostiki pri lixoradke i subfebrilitete neyasnogo geneza: Uchebnoe posobie / G.G. Bagirova, L.V. Sizova, E.R. Sagitova. — Orenburg: FGBOU VO OGMU MZ RF, 2012. — 100 s. (in Russian).
8. Torreggiani, S. Recurrent Fever in Children / S. Torreggiani, G. Filocamo, S. Esposito // *Int J Mol Sci.* — 2016. — №17(4). — P. 448. doi: 10.3390 / ijms17040448
9. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation>
10. Chow, A. Fever of unknown origin in children: a systematic review / A. Chow, J.L. Robinson // *World J. Pediatr.* — 2011. — №7. — P. 5–10. doi: 10.1007/s12519-011-0240-5
11. Unexplained recurrent fever: When is autoinflammation the explanation? / T. Kallinich [et al.] // *Allergy.* — 2013. — №68. — P. 285–296. doi: 10.1111/all.12084
12. Broderick, L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency / L. Broderick // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2016. — №16(1). — P. 2. doi: 10.1007/s11882-015-0578-1
13. Piram, M. Recurrent fevers in childhood / M. Piram, I. Koné-Paut // *Presse Med.* — 2015. — №44 (12 Pt 1). — P. 1266-1275. doi: 10.1016/j.lpm.2015.09.012
14. Diagnosis of Persistent Fever in the Tropics: Set of Standard Operating Procedures Used in the NIDIAG Febrile Syndrome Study / Alirol E. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2016. — № 10(11). — P. 1-7. doi: 10.1371/journal.pntd.0004749
15. Almeida de Jesus, A. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations / A. Almeida de Jesus, R. Goldbach-Mansky // *Clin Immunol.* — 2013. — № 147(3). — P. 155-174. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016
16. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review / G. Elshout [et al.] // *BMC Fam Pract.* — 2011. — № 12(33). — P. 1-6. doi: 17.1186 / 1471-2296-12-33
17. Soon, GS Approach to recurrent fever in childhood / GS. Soon, RM. Laxer // *Can Fam Physician.* — 2017. — № 63(10). — P. 756–762.
18. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology>
19. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>

References

1. Gompf SG. Fever of Unknown Origin (FUO) Differential Diagnoses. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation>

20. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes / SP. Efstathiou [et al.] // *Eur J Intern Med.* — 2010. — № 21(2). — P. 137-143. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006
21. Jacobs, R.F. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children / R.F. Jacobs, G.E. Schutze // *Clin Infect Dis.* — 1998. — № 26(1). — 80 — 84.
22. Bourrillon, A. [Management of prolonged fever in infants] / A. Bourrillon // *Arch Pediatr.* — 1999. — № 6(3). — P. 330 — 335.
23. McGregor, AC. Infectious causes of fever of unknown origin / AC. McGregor, DA. Moore // *Clin Med (Lond).* — 2015. — № 15(3). — P. 285 — 287. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-285
24. Bryazgunov, I.P. Dlitel'ny'j subfebrilitet u detej: klinika, e'tiologiya, patogenez i lechenie / I.P. Bryazgunov. — M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2002. — 240 s. (in Russian).
25. Bryazgunov, I.P. Dlitel'ny'e subfebrilitety u detej (klinika, patogenez, lechenie) / I.P. Bryazgunov. — 2-e izd. — M.: OOO «MIA», 2008. — 240 s. (in Russian).
26. Bryazgunov, I.P. Teploobmen i termoregulyaciya v praktike pediatra / I.P. Bryazgunov. — M.: ID Med-Praktika, 2005. — 128 s. (in Russian).
27. Semenova, L.Yu. Prichiny dlitel'nogo subfebriliteta u detej. Vrach-aspirant. Medicinskij zhurnal [Internet]. 2013. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/13117/> (in Russian).
28. Rol' herpesvirusny'x infekcij pri dlitel'ny'x subfebrilitetax u detej / T.M. Lebedeva [i dr.] // *Detskie infekcii.* — 2013. — №4. — S. 23-27. (in Russian).
29. Dlitel'ny'j subfebrilitet v detskom vozraste: sovremennyy'e aspekty diagnosticheskogo poiska / E.G. Xramczova [i dr.] // *Pediatr.* — 2013. — T.IV, № 2. — S. 97-105. (in Russian).
30. Shabalov, N.P. Detskie bolezni: Uchebnik dlya VUZov. 6-e izd. V dvux tomax. T. 1. / N.P. Shabalov. — 6-e izd. — SPb.: Piter, 2011. — 928 s. (in Russian).
31. Campanella, N. Low temperature with prolonged flow. A retrospective study of 30 cases and thoughts for low-cost management / N. Campanella, M. Pergolini, P. Morosini // *Recenti Prog Med.* — 1998. — № (7-8). — P. 377-380.
32. Fever of unknown origin diagnostic methods in a European developing country / M. Bosilkovski [et al.] // *Vojnosanitetski pregled.* — 2016. — № 73. — P. 1-7. doi: 10.2298/VSP140827050B
33. Bezkaravajnij, B.O. Algoritm diagnostiki pri subfebrilitete u detej / B.O. Bezkaravajnij, O.M. Voloshin // *Zdorov'e rebenka.* — 2007. — №4 (7). — S. 100-105. (in Russian).
34. Yulish, E.I. Dlitel'ny'j subfebrilitet u detej. Vozmozhny'e prichiny i podxody k terapii / E.I. Yulish, O.E. Cherny'sheva, Yu.A. Soroka // *Aktual'ny'e voprosy' pediatrii.* — 2011. — № 1 (35). — S. 67 — 72. (in Russian).
35. Klinicheskie rekomendacii «Lixoradka bez ochaga infekcii u detej», Soyuz pediatrov Rossii. [Internet]. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_lboi.pdf (in Russian).
36. Pasieshvili, L.M. Diagnosticheskie podxody pri sindrome subfebriliteta / L.M. Pasieshvili // *Vostochnoevropejskij zhurnal vnutrennej i semejnoy mediciny'.* — 2017. — №1. — S. 23 — 30. (in Russian).
37. Lixoradka neyasnogo geneza (v pomoshh' praktikuyushemu vrachu) / L.M. Czogoeva [i dr.] // *Medicina neotlozhny'x sostoyanij.* — 2014. — № 5(60). — S. 40-45. (in Russian).
38. Soldatova, O.N. Prichiny dlitel'nogo subfebriliteta u detej / O.N. Soldatova, S.V. Vorob'eva // *Mezhdunarodny'j nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* — 2013. — № 10-5 (17). — S. 30-31. (in Russian).
39. Rol' herpesvirusnoj infekcii IV, V i VI tipov v infekcionnoj i somaticheskoy patologii u detej / F.S. Xarlamova [i dr.] // *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* — 2017. — T.96, № 4. — S. 42-47. (in Russian).
40. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin / J. Collazos [et al.] // *J Infect.* — 2000. — № 41(3). — P. 269-272. doi: 10.1053 / jinf.2000.0727
41. Elder, R.W. The changing epidemiology of pediatric endocarditis // R.W. Elder, R.S. Baltimore // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2015. — № 29(3). — P. 513 — 524. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.004
42. Lixoradka u detej: ot simptomov k diagnozu / I.N. Zaxarova [i dr.] // *Medicinskij sovet.* — 2017. — №1. — S. 212-218. (in Russian).
43. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report / T. Oka [et al.] // *Biopsychosoc Med.* — 2013. — № 7(1). — P. 1-6. doi: 10.1186/1751-0759-7-7
44. Semenova, L.Yu. Kliniko-psixologicheskie osobennosti i kachestvo zhizni podrostkov s dlitel'noj subfebril'noj temperaturoj tela, associirovannoj i ne associirovannoj s gipotalamicheskim sindromom / L.Yu. Semenova, M.B. Kolesnikova // *Kazanskij medicinskij zhurnal.* — 2014. — T.95, № 2. — S. 235-240. (in Russian).
45. McDonald M, Sexton D. Drug fever. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.upToDate.com/contents/drug-fever>
46. Klinicheskie rekomendacii «Yunosheskij artrit s sistemny'm nachalom», Soyuz pediatrov Rossii. [Internet]. 2017. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf (in Russian).
47. Hofer, M. A child with a systemic febrile illness — differential diagnosis and management // M. Hofer, N. Mahlaoui, A. Prieur // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20(4) — P. 627-640. doi: 10.1016/j.berh.2006.04.001
48. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome / L.C. Miller // *J Pediatr.* — 1996. — № 129. — P. 419 — 423. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70075-6
49. Rosen, MJ. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents // MJ. Rosen, A. Dhawan, SA. Saeed // *JAMA Pediatr.* — 2015. — № 169(11). — P. 1053 — 1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
50. Periodicheskie lixoradki v praktike detskogo vracha / R.R. Shilyaev [i dr.] // *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii.* — 2013. — T.18., №4. — S.51-55. (in Russian).
51. Renbourn, ET. Body temperature and pulse rate in boys and young men prior to sporting contests. A study of emotional hyperthermia: with a review of the literature / ET. Renbourn // *J Psychosom Res.* — 1960. — № 4. — P. 149-175. doi: 10.1016/0022-3999(60)90008-8
52. Marazziti, D. Psychological stress and body temperature changes in humans / D. Marazziti, A. Di Muro, P. Castrogiovanni // *Physiol Behav.* — 1992. — № 52(2). — P. 393-395. doi: 10.1016/0031-9384(92)90290-i
53. Briese, E. Emotional hyperthermia and performance in humans / E. Briese // *Physiol Behav.* — 1995. — № 58. — P. 615-618. doi: 10.1016/0031-9384(95)00091-v
54. Korovina, N.A. Lixoradka. Mnogoobrazie prichin i slozhnost' resheniya / N.A. Korovina, I.N. Zaxarova, E.M. Ovsyannikova // *Medicinskij sovet.* — 2013. — №2. — S. 82-90. (in Russian).
55. Pediatru — o lixoradochny'x sostoyaniyax u detej: chto nuzhno znat' i umet' / I.N. Zaxarova [i dr.] // *Medicinskij sovet.* — 2016. — №1. — S. 140-147. (in Russian).

Авторский коллектив:

Халиулина Светлана Викторовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)2678006, e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Халиулина Карина Равиловна — студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: karinhal@mail.ru

Покровская Елена Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, к.м.н.; тел.: 8(843)233-78-14, e-mail: epokrunia@inbox.ru

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С ВАКЦИНОЙ?

Е.П. Начарова, С.М. Харит, А.А. Рулева

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

Convulsive syndrome in the post-vaccination period: is there a connection with the vaccine?

E.P. Nacharova, S.M. Kharit, A.A. Ruleva

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

Резюме

В статье дана характеристика и классификация побочных проявлений после иммунизации согласно последним рекомендациям ВОЗ. Описаны системы регистрации побочных проявлений после иммунизации в США и в России. Особое внимание уделено интерпретации судорожного синдрома, развившегося после прививки. Представлены 4 клинических случая развития судорожного синдрома у детей, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (г. Санкт-Петербург) в поствакцинальном периоде. Обозначены критерии проведения дифференциальной диагностики описанных заболеваний. Так как только поиск этиологии заболевания позволяет оценить связь с прививкой, необходимо своевременно проводить адекватную терапию и сформировать объективную информацию по безопасности вакцин. Показана необходимость регистрации всех эпизодов судорог после прививок и внедрения новых методов регистрации побочных проявлений после иммунизации, а также создания системы статистического учета фоновых состояний здоровья (судороги, аллергия) населения Российской Федерации различных возрастных групп.

Ключевые слова: вакцинация, поствакцинальный период, побочное проявление после иммунизации, серьезное побочное проявление после иммунизации, поствакцинальное осложнение, судорожный синдром.

Вакцинопрофилактика является основным способом предупреждения социально-значимых инфекционных заболеваний человека, эффективного этиотропного лечения которых до настоящего времени не найдено [1, 2]. Однако, несмотря на более чем 200-летний мировой опыт прививания, вопрос эффективности и безопасности вакцин остается актуальным и в наши дни.

Объективная оценка безопасности вакцин затруднена в связи со сложностью установления причинно-следственной связи между проведением прививки и развитием ряда заболеваний/состояний [3, 4] из-за недостаточной изученности патогенетических механизмов [5–7]. Поэтому в международной медицинской практике, по рекомен-

Abstract

The article describes the characteristics and classification of adverse events after immunization (AEFI) according to the latest WHO recommendations. The registration systems for AEFI in the USA and in Russia are described. Particular attention is paid to the interpretation of the convulsive syndrome that developed after vaccination. Four clinical cases of the development of convulsive syndrome in children hospitalized at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Russia (St. Petersburg) in the post-vaccination period are presented. The criteria for differential diagnosis of the described diseases are indicated. Only a search for the etiology of the disease allows us to assess the relationship with vaccination, timely conduct adequate therapy and generate objective information on the safety of vaccines. There is a need to register all episodes of seizures after vaccination and introduce new methods for registering PPI, as well as creating a system of statistical accounting of background health conditions (convulsions, allergies) of the population of the Russian Federation of various age groups.

Key words: vaccination, post-vaccination period, adverse event after immunization, serious adverse event after immunization, post-vaccination complication, convulsive syndrome.

дации экспертов ВОЗ [8, 9], регистрируются любые изменения в состоянии здоровья, возникшие вскоре после применения лекарственных средств и иммунобиологических препаратов, определяя их как «неблагоприятное событие» (НС). В настоящее время в РФ они определяются как побочные проявления после иммунизации (ПППИ). Эти ситуации требуют тщательного мониторинга, мирового сотрудничества и интеграции в этой области и, следовательно, стандартизации учёта и терминологии, что позволяет накопить значительный статистический материал и совершенствовать данные о безопасности отдельных вакцин.

На основании руководства пользователя «Оценка причинно-следственной связи неблаго-

приятного события, связанного с иммунизацией: пересмотренная классификация ВОЗ» (второе издание), опубликованного в 2012 г., ПППИ — это любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, которое следует за иммунизацией и не обязательно имеет причинную связь с использованием вакцины. Оно может быть любым неблагоприятным или непреднамеренным признаком, изменением лабораторных показателей, клиническим симптомом или заболеванием. Международная классификация включает:

1) реакцию, связанную с вакциной: обусловленную действием вакцины, т.е. ее свойствами (при условии, что вакцина была надлежащим образом изготовлена, с ней правильно обращались и правильно применяли), и индивидуальной реакцией привитого (например, развитие анафилактического шока);

2) реакцию, связанную с дефектом качества вакцины: обусловленную одним или несколькими дефектами качества, включая устройство для введения, возникшими в ходе ее производства;

3) реакцию, связанную с программными ошибками иммунизации: вызванную неправильным обращением с вакциной, назначением или ее введением;

4) реакцию на иммунизацию, связанную с эмоциональными факторами (стресс, вызванный иммунизацией): возникающую из-за тревоги по поводу иммунизации;

5) случайное событие: вызванное чем-то, кроме вакцины [10].

Доказательства связи между вакциной как потенциальной причиной и конкретным событием получены из эпидемиологических исследований, которые следуют доказательному научному методу и пытаются избежать предвзятости результатов. Оценка причинности — это систематический обзор данных, он направлен на определение вероятности причинно-следственной связи между событием и вакциной. Качество оценки причинности зависит от: эффективности системы регистрации; возможности проведения адекватных клинических и лабораторных исследований, доступа к справочной информации; качества процесса рассмотрения причинно-следственных связей. По наставлению ВОЗ при оценке взаимосвязи необходимо учитывать все возможные события и степень вероятности каждого из них, прежде чем приписать его вакцине.

В мире существует система пассивного и активного надзора за ПППИ. Так, в США Центром по контролю заболеваемости (CDC) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) используются две системы. Система спонтанных сообщений (VAERS): когда любой (врач или пациент) может

сообщить о возникших побочных эффектах. Как правило, отчеты VAERS не могут определить, вызвано ли заболевание/состояние действием вакцины, но эти отчеты необходимы для дальнейшего расследования. Система VSD — это система постоянного мониторинга безопасности вакцин с углубленным анализом данных восемью интегрированными организациями здравоохранения, сотрудничающими с CDC. CDC считает необходимым регистрировать любые симптомы и заболевания, возникшие в поствакцинальном периоде, например, все случаи развития судорог.

В нашей стране государственному учету и расследованию (установлению взаимосвязи с прививкой) подлежат состояния, подозрительные на поствакцинальные осложнения (ПВО). В соответствии с законом № 157 ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний» от 17.09.1998 г. под ПВО понимают тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок. Их перечень определен Постановлением правительства № 885 от 2 августа 1999 г. [11]. Список включает в себя наиболее тяжелые состояния, в том числе поражения центральной нервной системы с клиническими проявлениями судорожного синдрома. В 2019 г. МЗ РФ утверждены «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (ПППИ)» [12], в которых представлен перечень состояний, подлежащих обязательной регистрации и учету, включающий любое серьезное заболевание/состояние, в том числе судорожный синдром, развившееся в течение 1 месяца после прививки. Однако документ не является нормативно-правовым актом. До настоящего времени в Российской Федерации судороги, возникшие на фоне лихорадки в поствакцинальном периоде, чаще всего рассматриваются как поствакцинальное осложнение, тогда как это не соответствует действительности. На сегодняшний день известно, что фебрильные судороги являются генетически обусловленными, и триггером может послужить любой агент. Кроме того, по причине отсутствия статистического анализа судорог и других фоновых состояний у населения разных возрастных групп нет возможности сравнить частоту их возникновения в тех же возрастных группах после различных вакцин и без вакцинации и, соответственно, предположить наличие или отсутствие связи с прививкой. Примером использования статистических подходов для оценки связи какого-то события с вакцинацией при накоплении данных является анализ частоты развития судорог после MMR + V (вакцины корь-паротит-краснуха и одновременное введение вакцины против ветряной оспы) и MMRV (ассоциированная четырехвалентная вакцина корь-паротит-краснуха-ветряная

оспа). Опубликованный в 2014 г. мета-анализ (39 исследований, более 3 000 000 субъектов) [13] выявил, что в течение 5–12 дней после вакцинации MMRV по сравнению с MMR+V имело место почти 2-кратное увеличение риска судорог у детей раннего возраста — один дополнительный фебрильный приступ на каждые 2300 доз MMRV [14]. Авторы заключают, что первая доза вакцины MMRV у детей в возрасте 10–24 месяцев связана с повышенным риском судорожного синдрома, но абсолютный уровень риска является небольшим, и для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие постмаркетинговые исследования.

Сложность проведения дифференциальной диагностики связи фебрильных судорог с проведенной вакцинацией или отсутствия таковой может быть проиллюстрирована 4 собственными клиническими примерами.

Пример 1. Девочка А. В возрасте 1 год 1 месяц (13 месяцев) вакцинирована впервые комбинированной бесклеточной коклюшной вакциной с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, инактивированной полиовакциной, вакциной против гемофильной инфекции типа b и вакциной против гепатита В. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, срочных родов. С рождения наблюдалась педиатром с диагнозом «Дисфункция кишечника», что проявлялось клинически неустойчивым стулом (при обследовании выделяли стафилококк и клебсиеллу). С первого месяца жизни наблюдалась неврологом с диагнозом «Перинатальное поражение нервной системы, гипотония». Аллергических проявлений не было, острыми респираторными инфекциями на первом году жизни не болела. На момент вакцинации дома все были здоровы. Из анамнеза известно, что и у матери, и у отца регистрировали приступы афебрильных судорог, однако диагноз «Эпилепсия» выставлен у них не был. Прививки ребенок получил в родильном доме — БЦЖ-М и первая вакцинация против гепатита В, далее до 1 года не проводили прививки, по рекомендации невролога и участкового педиатра.

Анамнез заболевания: в день вакцинации к вечеру повышение температуры до 37,7°C; жаропонижающие препараты не получала; на второй день сохранялось повышение температуры тела — 37,7°C (без терапии), к 19 часам — повышение температуры до 39,0°C, посинела, закатила глаза, развились тонические судороги с потерей сознания, которые длились 7 минут. Врачом скорой помощи поставлен диагноз «Патологическая реакция на прививку»; девочка была госпитализирована. При поступлении в приемном покое отмечен умеренно выраженный катаральный синдром (ринит,

гиперемия зева), была осмотрена неврологом — диагноз: «Фебрильные судороги». Повышение температуры тела до фебрильных цифр сохранялось в течение 4 дней. Повторного развития судорожного синдрома на фоне адекватной терапии гипертермии не отмечалось. В клиническом анализе крови: лейкоциты $11,9 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,06 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 117 г/л; тромбоциты 302×10^9 кл/л; лимфоциты 17%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 73%; моноциты 4%; СОЭ 16 мм/ч. Методом ИФА обнаружены иммуноглобулины класса М к вирусу Эпштейна — Барр. Других исследований в стационаре проведено не было из-за отказа родителей от дальнейшего обследования и лечения в стационаре. С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных, сроков развития заболевания, окончательный диагноз был сформулирован так: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии, фебрильные судороги».

У ребенка, вероятно, имелась генетическая предрасположенность к развитию судорожного синдрома, так как оба родителя в анамнезе имели эпизоды афебрильных судорог. Генетическая предрасположенность ребенка к соответствующей патологии может реализоваться при воздействии любого провоцирующего фактора. Возникновению фебрильных судорог при лихорадке способствует у детей первого года жизни незрелость мозговой ткани, ее гидрофильность. Для развития фебрильных судорог не имеет значения причина возникновения гипертермии. В данном случае повышение температуры тела в день вакцинации неживыми вакцинами можно было вначале трактовать как проявление реакции на прививку, однако длительность лихорадки, тенденция к увеличению температуры со 2-го дня после вакцинации не характерно для вакцинальной реакции, так же, как изменения в анализе крови (нейтрофилез с увеличением числа палочкоядерных клеток). Эти симптомы, характерные для острой инфекции, определяли необходимость выявления этиологического фактора. Выявление иммуноглобулинов класса М к ВЭБ-инфекции позволило поставить этиологический диагноз.

В соответствии с существующими рекомендациями [12] данный случай следует оценить как серьезное ПППИ, так как ребенок был госпитализирован, связь с вакцинацией отсутствует.

Пример 2. Девочка Б. в возрасте 7 месяцев получила третью вакцинацию цельноклеточной коклюшной вакциной комбинированной с вакциной против гепатита В, дифтерийным и столбнячным анатоксинами (Бубокок, серия 066) и инактивированную вакцину против полиомиелита (ИПВ). Из анамнеза жизни известно, что беременность у матери первая, протекала на фоне токсикоза, кольпита, вульвовагинита, роды срочные. С периода

новорожденности ребенок наблюдался педиатром по поводу перинатальной энцефалопатии с подозрением на внутриутробную инфекцию. Девочка два раза за 7 месяцев болела респираторными инфекциями. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. Прививки получала по возрасту — БЦЖ-М и вакцинация против гепатита В в родильном доме, первая вакцинация АКДС в 3 месяца без реакции, после второй прививки АКДС отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, тоническое напряжение конечностей в первые сутки, что было расценено участковым педиатром как нормальная сильная реакция и не было учтено при проведении дальнейшей вакцинации.

Анамнез заболевания: Вакцинирована АКДС-Геп В и ИПВ, к вечеру стала вялая, капризная, отказывалась от еды, возникло тоническое напряжение конечностей, фиксация взора, акроцианоз, затруднение дыхания, левосторонний парепарез. Приступ продолжался около 40 минут. Госпитализирована с диагнозом «Патологическая реакция на вакцинацию». На отделении в те же сутки повторный приступ, купирован введением Реланиума. На электроэнцефалограмме была выявлена эпилептиформная активность — комплекс пик — волна. Со второго дня после вакцинации у ребенка отмечалось повышение температуры до 38°C, которое сохранялось в течение 3 дней. В клиническом анализе крови: лейкоциты $10,5 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,68 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 116 г/л; тромбоциты 327×10^9 кл/л; лимфоциты 12%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 82%; моноциты 1%; СОЭ 10 мм/ч. Для исключения нейроинфекции проводилась люмбальная пункция. Методом ПЦР в крови и спинномозговой жидкости обнаружен ДНК цитомегаловируса. При серологическом исследовании образца сыворотки крови были обнаружены иммуноглобулины (ИГ) класса G к цитомегаловирусу. По заключению невролога приступ эпилептиформный, что позволяет предположить наличие генетически обусловленного эписиндрома. Осмотрена окулистом, патологии не выявлено.

На основании полученных данных диагноз был сформулирован так: «ЦМВ-инфекция», сопутствующий — «Эпилепсия».

Данный пример подтверждает сложность диагностики заболеваний поствакцинального периода. В данном случае проводился дифференциальный диагноз между тремя состояниями: поствакцинальным осложнением (сроки развития судорог), интеркуррентной инфекцией с развитием фебрильного судорожного синдрома, реализацией генетически обусловленного эпилептиформного синдрома. Об инфекции свидетельствуют: длительное повышение температуры тела (до 4-го дня после вакцинации), нейтрофилез в анализе

крови, выделение ДНК цитомегаловируса в спинномозговой жидкости. В то же время характер и длительность судорожного приступа позволяют заподозрить дебют эпилепсии, что подтверждается и данными ЭЭГ. В настоящее время в мире афебрильные приступы не рассматриваются как вызванные вакцинацией, описано 15 генетически обусловленных вариантов эпилепсии, включая синдром Драве, первые проявления которых отмечаются в возрасте с 2—3 месяцев жизни. Этот случай свидетельствует о том, что для верификации диагноза необходимы специфические методы исследования для определения этиологического фактора и развитие системы генетического обследования детей с эпилептиформными судорогами.

Следует отметить, что введение третьей АКДС вакцинации ребенку с сильной реакцией на вторую прививку цельноклеточной коклюшной вакциной в виде лихорадки с тоническим напряжением можно считать ошибочным. Целесообразно было заменить препарат на бесклеточную коклюшную вакцину. Данный случай также является серьезным ПППИ, не связанным с вакцинацией.

Пример 3. Девочка 8 месяцев была вакцинирована комбинированной четырехвалентной цельноклеточной коклюшной вакциной (Бубокок, серия 066). Из анамнеза жизни известно, что родилась в срок от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в течение всего срока, предыдущая беременность у матери — замершая. Период новорожденности протекал без особенностей. Инфекционных заболеваний, аллергических проявлений не было. На момент вакцинации в семье все были здоровы.

Анамнез заболевания: через несколько часов после вакцинации ребенок стал беспокойным, отмечалась субфебрильная температура, затем подъем до 39,6°C, с плохим эффектом от жаропонижающих средств, фиксация взора, потеря сознания около 15—20 минут, цианоз. Вызвана неотложная помощь, введен Реланиум, Дексазон. Ребенок госпитализирован с диагнозом «Патологическая реакция на вакцинацию» (после первой прививки вакциной Бубокок той же серии у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38,0°C).

При поступлении в клинический анализ крови: лейкоциты $7,4 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,48 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 123 г/л; цветовой показатель 0,82; тромбоциты 299×10^9 кл/л; лимфоциты 22%; палочкоядерные 0%, сегментоядерные 61%; моноцитов 16,8%; СОЭ 5 мм/ч, эозинофилов 0%. При исследовании образца сыворотки крови методом ПЦР была обнаружена ДНК вируса герпеса человека 6 типа. При серологическом исследовании мазка из зева и носа обнаружен РС-вирус. Ребенок был осмотрен неврологом — диагноз: фебрильные судороги. При осмотре ЛОР-врачом выявлен острый

тонзиллит, проводилась терапия в течение 7 дней. Несмотря на выявленную инфекцию, окончательный диагноз был сформулирован как поствакцинальное осложнение — энцефалическая реакция. В то же время выявление ДНК вируса герпеса человека 6 типа говорит о том, что, вероятно, имела место интеркуррентная инфекция. В литературе имеются сведения о высокой частоте фебрильных судорог на фоне инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), — 36% по сравнению с 4–5% случаев на фоне ротавируса и респираторно-синтициального вируса и 6–18% — на фоне гриппа, парагриппа или аденовирусной инфекции [17]. Современный подход к регистрации ПППИ позволяет рассматривать этот случай как серьезный, связь которого с введенной вакциной возможна, но не доказана.

Пример 4. Ребенок 1 год 6 мес. 27.02 привит против кори-паротита-краснухи. На 4-й день после вакцинации в 14.00 на фоне температуры 37,8°C и при дальнейшем повышении температуры развился приступ потери сознания длительностью около 20 с с фиксацией взора, слюнотечением сокращений плечевого пояса и гипотонией. В анамнезе 2 эпизода фебрильных судорог на фоне высокой лихорадки в возрасте 1 года 1 месяца с фиксацией взора, потерей сознания и клоническими подергиваниями конечностей. В стационаре проведено ЭЭГ: вспышки тета-волн в центрально-теменных и центрально-височных отведениях. ЭКГ без патологии. При вирусологическом обследовании методом ПЦР выделен вирус простого герпеса 6 типа. Осмотрен ЛОР-врачом, выявлена клиника ОРЗ, двустороннего катарального отита. В клиническом анализе крови нейтрофилез относительный — 62% сегментоядерных и 8% палочкоядерных нейтрофилов. Окончательный диагноз: «Острое респираторное заболевание, двусторонний катаральный отит». Сопутствующий: «Персистирующая герпес-вирусная инфекция ВГ6 типа, фебрильные судороги. (Эпилепсия?)».

Три из представленных 4 случаев по окончательному диагнозу не вошли в регистрацию, так как были расценены как интеркуррентное заболевание, а один случай был зарегистрирован, несмотря на то, что связь с прививкой сомнительна. В то же время 2 из 4 детей были привиты в разное время, но одной серией вакцины. Это косвенно может указывать на более высокую реактогенность данного вакцинного препарата, а зарегистрированы по разному — один как осложнение, другой — как интеркуррентное заболевание. При новой системе учета все 4 случая были бы зарегистрированы как серьезные ПППИ, несмотря на доказанность наличия или отсутствия связи с введенной вакциной. Представленные примеры свидетельствуют о необходимости всестороннего клинико-лабо-

раторного обследования детей с ПППИ, так как только поиск этиологии заболевания позволяет оценить связь с прививкой, своевременно проводить адекватную терапию и сформировать объективную информацию по безопасности вакцин для медицинского сообщества и населения, что является первостепенным в повышении доверия и приверженности вакцинации в обществе.

Литература

1. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014// Цит. по URL: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1
2. Постановление Правительства РФ №885 от 2 августа 1999 г. (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>)
3. Ясинский, А.А. Безопасность иммунизации / А.А. Ясинский, И.В. Михеева // В кн.: Вакцины и вакцинация: национальное руководство ; под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семёнова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 137-162.
4. Харит, С.М. Нежелательные явления после вакцинации (диагностика, лечение, профилактика) / С.М. Харит [и др.] — СПб.: ООО «СПбСРП «Павел» ВОГ», 2013. — 108 с.
5. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management // *Nat Rev Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10(10). — P.612-27.
6. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. — М., 2019. Утверждены МЗ РФ 12.04.2019 г. <http://67.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>
7. Ma SJ1, Xiong YQ1, Jiang LN1, Chen Q2. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015 Jul 17;33 (31):3636-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.009. Epub 2015 Jun 11.
8. Klein NP1, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010 Jul; 126 (1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0665. Epub 2010 Jun 29
9. Doppelbauer, A., Zietlhofer J., Zifko U. Et al. Epilepsy in children of a young age // *Acta Neurol Scand.* -1993.-Vol.87, — P.345 — 351.
10. Suga S., Suzuki K., Ihara M. Et al. Clinical characteristics of febrile convulsion during primary HHV-6 infection // *Arch Dis Child.* -2000. — vol. 82.- P. 62-68.
11. Клинико-лабораторная характеристика судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей : диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.09, 14.01.11 / Данилова Екатерина Михайловна. — СПб., 2015. — 110 с.

References

1. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014// Цит. по URL: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1
2. Postanovlenie Pravitel'stva RF №885 ot 2 avgusta 1999 g. (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>)

3. Yasinskij A.A., Mixeeva I.V. Bezopasnost' immunizacii // V kn.: Vакciny i vakcinaciya: nacional'noe rukovodstvo (pod red. V.V. Zvereva, B.F. Semyonova, R.M. Xaitova). — M.: GE'OTAR-Media, 2011. — S. 137-162.
4. Xarit S.M., Chernyaeva T.V., Lakotkina E.A., O.V. Iozefovich. Nezhelatel'ny'e yavleniya posle vakcinacii (diagnostika, lechenie, profilaktika) — SPb.:ООО»SPbSRP»Pavel»V OG», 2013.-108 S.
5. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management // Nat Rev Rheumatol. — 2014. — Vol. 10(10). — P.612-27.
6. Metodicheskie rekomendacii po vy'yavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochny'x proyavlenij posle immunizacii, Moskva, 2019. Utverzhdeny' MZ RF 12.04.2019 g.
7. Ma SJ1, Xiong YQ1, Jiang LN1, Chen Q2. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015 Jul 17;33 (31):3636-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.009. Epub 2015 Jun 11.
8. Klein NP1, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. Pediatrics. 2010 Jul; 126 (1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0665. Epub 2010 Jun 29
9. Doppelbauer, A., Zietlhofer J., Zifko U. Et al. Epilepsy in children of a young age // Acta Neurol Scand.-1993.-Vol.87, - P.345 - 351.
10. Suga S., Suzuki K., Ihra M. Et al. Clinical characteristics of febrile convulsion during primary HHV-6 infection // Arch Dis Child.-2000. - vol. 82.- P. 62-68.
11. Kliniko-laboratornaya xarakteristika sudorozhno-go sindroma pri infekcionny'x zabolevaniyax u detej: dissertaciya kandidata medicinskix nauk: 14.01.09, 14.01.11/ Danilova Ekaterina Mixajlovna; - Sankt-Peterburg, 2015.- 110 s.

Авторский коллектив:

Начарова Елена Петровна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-942-20-90, e-mail: aranel@list.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Рулева Анна Александровна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-929-01-98, e-mail: Ruleanna@yandex.ru

ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Н.В. Дрягина, Е.А. Кондратьева, С.А. Кондратьев, И.А. Марковкина, Е.Г. Потемкина, А.Н. Кондратьев

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Frequency of infectious complications and features of systemic inflammatory response in patients with prolonged disorders of consciousness

N.V. Dryagina, E.A. Kondratyeva, S.A. Kondratyev, I.A. Markovkina, E.G. Potemkina, A.N. Kondratyev
Russian Research Neurosurgical Institute named after professor A.L. Polenov — Branch of National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить эпидемиологию инфекционных осложнений, интенсивность антибактериальной терапии и особенности системного воспалительного ответа у больных с длительным нарушением сознания.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 102 пациентов с длительным нарушением сознания, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с 2010 по 2019 г.

Результаты: у всех пациентов (100 %) за время госпитализации присутствовали признаки трахеобронхита, у 86 больных (84,3 %) была обнаружена инфекция мочевыводящих путей, у 34 (33,3 %) — пневмония, у 10 (9,8 %) — менинговентрикулит, у 9 (8,8 %) — сепсис. Выявленные бактериальные осложнения потребовали назначения интенсивной антибактериальной терапии. При продолжительности пребывания больного в стационаре в среднем 51 ± 42 дня продолжительность антибактериальной терапии составила в среднем 37 ± 41 день. Однокомпонентная терапия проводилась в половине случаев (54 %), чуть реже (43,2 %) лечение состояло из двух антибактериальных препаратов, в отдельных случаях состояние больного требовало назначения трех антибактериальных препаратов (2,8 %). Даже в отсутствие очага инфекции температура и лабораторные маркеры воспаления в крови у больных с длительным нарушением сознания были выше референсных показателей. СРБ увеличивался при присоединении всех бактериальных осложнений. Количество лейкоцитов достоверно повышалось только с развитием пневмонии и сепсиса. Прокальцитониновый тест был положительным в 16,6 % случаев инфекций мочевыводящих путей, 30,4 % пневмоний и 28 % менинговентрикулитов.

Заключение: наиболее информативным провоспалительным маркером в диагностике бактериальных осложнений у больных с длительным нарушением сознания оказался С-реактивный белок. Слабо выраженная лейкоцитарная реакция может объясняться иммуносупрес-

Abstract

Objective: investigate epidemiology of infectious complications, intensity of antibacterial therapy, and features of the systemic inflammatory response in patients with prolonged disorders of consciousness.

Materials and methods: retrospective case histories analysis of 102 patients with prolonged disorders of consciousness who were treated in the department of anesthesiology and intensive care of Polenov Neurosurgical Institute from 2010 to 2019.

Results: during hospitalization all patients (100 %) had signs of tracheobronchitis, 86 patients (84,3 %) had urinary tract infection, 34 (33,3 %) pneumonia, 10 patients (9,8 %) meningoventriculitis, and in 9 (8,8 %) cases sepsis was diagnosed. Identified bacterial complications required systemic antibacterial therapy. With an average length of hospital stay of 51 ± 42 days, duration of antibiotic therapy was 37 ± 41 days. One-component therapy was applied in half of the cases (54 %), slightly less often (43,2 %) treatment consisted of two antibiotics, in some cases patient's condition required prescription of three antibiotics (2,8 %). Even in the absence of a focus of infection, temperature and laboratory markers of inflammation in blood samples of patients with prolonged disorders of consciousness were higher than the reference values. CRP was increased with addition of any bacterial complications. Count of white blood cells significantly increased only in case of pneumonia and sepsis. Procalcitonin test was positive in 16,6 % observations of urinary tract infection, 30,4 % of pneumonia, and 28 % of meningoventriculitis.

Conclusion: most informative proinflammatory marker of bacterial complications in patients with prolonged disorders of consciousness was CRP. Mild leukocyte response can be explained by immunosuppression in long-term ill patients. Limited value of procalcitonin test may be due to the insufficiency of the semi-quantitative method sensitivity with a threshold level of 0,5 ng/ml, as well as reduced proinflammatory response to local infection in patients with prolonged disorders of consciousness as a result of massive antibacterial therapy, colonization of opportunistic microflora and pres-

сией у длительно болеющих пациентов. Ограниченная ценность прокальцитонина обусловлена недостаточной чувствительностью полуколичественного метода с пороговым уровнем 0,5 нг/мл, а также сниженным провоспалительным ответом на локальную инфекцию у пациентов с длительным нарушением сознания в результате массивной антибактериальной терапии, колонизации условно-патогенной флоры, наличия симпатикотонии (неинфекционной системной воспалительной реакции).

Ключевые слова: длительное нарушение сознания, бактериальные осложнения, сепсис, прокальцитонин, С-реактивный белок.

Введение

Проблема диагностики и лечения инфекционных и септических осложнений у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, остается острой, несмотря на масштабные усилия специалистов во всем мире [1–3]. Частным случаем общей проблемы является верификация и терапия бактериальных инфекций у больных с длительным нарушением сознания (ДНС), проходящих лечение и реабилитацию в условиях стационара. Воспалительные процессы, наряду с другими соматическими осложнениями, являются важными прогностическими факторами, которые утяжеляют состояние пациентов с ДНС, сопровождаются болевыми ощущениями, увеличивают риск сепсиса и смертность, затрудняют восстановление сознания и ухудшают функциональный исход [4–6]. Диагностика воспалительных осложнений у этих больных — достаточно сложная задача (не всегда удается решить вопрос — наблюдаемая у больного системная воспалительная реакция имеет инфекционный или неинфекционный генез, а зачастую они присутствуют одновременно). Даже при выраженном системном воспалительном ответе иногда не удается найти источник инфекции; с другой стороны, тяжелые локальные воспалительные процессы могут протекать при очень умеренных проявлениях системного ответа. В большом количестве случаев у больного с ДНС имеется несколько локальных очагов инфекции. При положительных результатах посевов нередко приходится отвечать на вопрос о том, является это колонизацией или инфекцией, требующей назначения антибактериальных препаратов.

Исследования этой проблемы крайне немногочисленны и в основном отражают частоту инфекционных осложнений, наряду с другими коморбидными заболеваниями у больных с ДНС, и их влияние на восстановление сознания и исход [4–7]. Эпидемиология бактериальных осложнений и выраженность системной воспалительной реакции остаются практически не изученными у данной категории больных.

ence of sympathicotonia (non-infectious systemic inflammatory reaction).

Key words: prolonged disorders of consciousness, bacterial complications, sepsis, procalcitonin, CRP.

Цель исследования — анализ этиологии инфекционных осложнений, интенсивности антибактериальной терапии и системного ответа на инфекцию у больных с длительным нарушением сознания.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 102 пациентов с ДНС, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с 2010 по 2019 г. Возраст больных в среднем составил 33 года (от 16 до 71), женщин было 31 (30,4%), мужчин — 71 (69,6%). Причинами ДНС в 67 случаях являлась черепно-мозговая травма (65,8%), в 13 — острое нарушение мозгового кровообращения (12,7%), в 18 (17,7%) — гипоксия, в 2 (1,9%) — энцефалит и в 2 (1,9%) — опухоль головного мозга.

Диагноз сепсиса выставляли в соответствии с рекомендациями «Сепсис-2» при наличии признаков полиорганной дисфункции и с помощью определения содержания прокальцитонина (PCT) в крови. С этой целью использовали тест BRAHMS PCT-Q (производитель BRAHMS, Германия), диагностически значимым считали уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл.

Базу данных формировали в программе Microsoft Office Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применялись параметрический t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни для непараметрического анализа, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее распространенными воспалительными осложнениями являлись трахеобронхиты, наблюдаемые у всех пациентов (100%) за время гос-

питализации в той или иной степени выраженности, и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), которые перенесли 86 больных (84,3%). У 34 человек (33,3%) за время пребывания в стационаре верифицировали пневмонию, у 10 — менинготрикулит. Сепсис перенесли 9 больных (8,8%), у 2 он развился на фоне пневмонии, у 1 — на фоне менинготрикулита, у остальных очаг инфекции не был верифицирован. У 5 пациентов (4,9%) наблюдались признаки гнойного конъюнктивита и/или кератоконъюнктивита, у 2 (1,9%) — мастоидита. Кроме того, было зафиксировано по одному случаю следующих воспалительных осложнений: нагноение раны после установки титановой сетки, абсцесс мозга, обострение хронического отита, полисинусит, периодонтит, абсцесс двух пальцев (у одного пациента), нагноение гастростомы. У 39 больных (38,2%) имелись пролежни 2–4 степени.

Основным фактором риска возникновения ИМВП является наличие мочевого катетера. У части больных без катетера тоже наблюдаются рецидивирующие циститы; причиной, поддерживающей персистирующее воспаление в этом случае, возможно, является пузырно-мочеточниковый рефлюкс [8]. Факторы риска трахеобронхитов и пневмоний — длительная неподвижность, в основном фиксированное положение в постели, сниженный, а иногда отсутствующий кашлевой рефлекс, наличие трахеостомических канюль [5]. У всех пациентов с ДНС при наличии трахеостомы высевается условно-патогенная флора, даже во время пребывания дома [8]. Менинготрикулит развивался только при наличии таких факторов риска, как оперативные вмешательства (пластика дефектов черепа) — 4 случая, установка вентрикулоперитонеального шунта — 4 и наружного вентрикулярного дренажа с целью коррекции остро развившегося гидроцефального синдрома — 2. У половины больных это осложнение протекало остро, у остальных наблюдалось рецидивирующее течение сроком более 1 месяца. Средняя продолжительность менинготрикулита составила 39 дней (от 11 до 96 дней).

В посевах выявлялись типичные представители нозокомиальных инфекций. Частота выделения возбудителя в мокроте составила 96,4% от всех взятых посевов мокроты и содержимого трахеостомы, в моче — 70,7%, в крови — 34,2%, в спинномозговой жидкости (СМЖ) — 24,1%. В моче, крови и СМЖ преобладали монокультуры (71,5%, 84,1% и 85,7% соответственно), в мокроте в большинстве случаев (77,5%) обнаруживались ассоциации условно-патогенной флоры. Среди возбудителей сепсиса преобладали представители грамположительной микрофлоры (60,8% случаев бактериальной инфекции), менинготрикулит вызывали грамположительные и грамотрицательные бакте-

рии в равной степени, в качестве этиологического фактора ИМВП и пневмоний лидировали грамотрицательные микроорганизмы (86% и 78,6% соответственно).

Самым распространенным микроорганизмом, выделяемым из крови, был *S. epidermidis*, — 12,5% случаев, на *K. pneumoniae* и *Candida spp.* приходилось по 4,6% посевов, на *A. baumannii* и *S. haemolyticus* — по 2,9%. Возбудителями менинготрикулитов являлись преимущественно *K. pneumoniae* и *S. epidermidis*, штаммы этих микроорганизмов высевали в 10,3% и 10,3% посевов СМЖ. Лидирующими возбудителями ИМВП являлись *K. pneumoniae* — обнаруживалась в 22,1% посевов мочи, *P. aeruginosa* (16,9%), *C. albicans* (13,4%) и *E. coli* (12,2%). В посевах мокроты преимущественно выявлялись *P. aeruginosa* (56,7%), *K. pneumoniae* (38,3%), *A. baumannii* (32,1%) и *S. aureus* (28,5%). В подавляющем большинстве случаев дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались вместе с микробной флорой, что является косвенным признаком иммуносупрессии.

Выявленные бактериальные осложнения требовали назначения интенсивной антибактериальной терапии. При продолжительности пребывания больного в стационаре в среднем 51 ± 42 дня (от 12 до 278) продолжительность лечения антибактериальными препаратами в среднем составила 37 ± 41 день (от 0 до 268). Однокомпонентная терапия проводилась в половине случаев (54%), чуть реже (43,2%) лечение состояло из двух антибактериальных препаратов, в отдельных случаях состояние больного требовало назначения трех- и более компонентной терапии (2,8%).

Принимая во внимание такие внушительные цифры как распространенности бактериальных осложнений у больных с ДНС, так и продолжительности и объема проводимой антибактериальной терапии, подходы к диагностике бактериальных инфекций у этих пациентов должны быть тщательно продуманы.

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные показатели системно-воспалительного ответа у больных с ДНС. Мы постарались включать в группы случаи единичной локальной инфекции, потому что во многих случаях у больных присутствует сразу несколько очагов воспаления. В группу без бактериальных осложнений вошли те же пациенты ($n = 102$) в периоды, когда у них не было клинических и лабораторных признаков бактериального воспаления, либо когда после тщательного обследования очаг инфекции не был верифицирован. Обращает на себя внимание, что даже в отсутствие бактериальных осложнений у этих пациентов и температура, и лабораторные маркеры в крови были выше референсных показателей.

Таблица 1

Показатели системно-воспалительного ответа у больных с ДНС при бактериальной инфекции, $M \pm m$

Группа	T, °C	L, $\times 10^9/\text{л}$	п/я, %	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	Альбумин г/л	РСТ, %
Без бактериальных осложнений	37,4 $\pm$ 0,6 **	9,6 $\pm$ 4,0 **	4,3 $\pm$ 3,7 **	38 $\pm$ 16	30,0 $\pm$ 33,8 **	34,9 $\pm$ 4,7 **	—
ИМВП	37,4 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 3,6 **	5,2 $\pm$ 5,2 **	41 $\pm$ 15	51,4 $\pm$ 60,8 * / **	34,4 $\pm$ 4,6 **	16,6
Пневмонии	37,8 $\pm$ 0,8 *	12,0 $\pm$ 6,2 *	6,2 $\pm$ 4,3 * / **	46 $\pm$ 14 *	69,6 $\pm$ 63,8 * / **	31,4 $\pm$ 5,4 * **	30,4
Менинготрикулиты	38,3 $\pm$ 0,7 *	9,1 $\pm$ 3,7 **	7,3 $\pm$ 6,6 * / **	51 $\pm$ 12 *	98,8 $\pm$ 69,6 * / **	27,9 $\pm$ 6,6 *	28,0
Сепсис	37,9 $\pm$ 1,1 *	15,8 $\pm$ 9,9 *	13,1 $\pm$ 11 *	45 $\pm$ 21	193,3 $\pm$ 100 *	26,3 $\pm$ 3,4 *	100

T — температура, L — лейкоциты, п/я — палочкоядерные нейтрофилы, РСТ, % — прокальцитонин тест, процент положительных результатов; * $p < 0,05$ при сравнении с группой «Без бактериальных осложнений»; ** $p < 0,05$ при сравнении с группой «Сепсис».

Присоединение ИМВП сопровождалось достоверным увеличением только С-реактивного белка (СРБ). Развитие таких тяжелых осложнений, как пневмония и менинготрикулит, приводило к значительному повышению температуры, СОЭ, СРБ и незрелых форм лейкоцитов, а также к снижению альбумина как отрицательного белка острой фазы ($p < 0,05$). При сепсисе выявлялось выраженное повышение температуры, лейкоцитов и юных форм, СРБ и снижение альбумина ($p < 0,05$), но СОЭ достоверно не менялась, вероятно, в силу того, что этот показатель реагирует на воспаление медленнее остальных. У 1 больного развитие сепсиса сопровождалось лейкопенией до $1,1 \times 10^9/\text{л}$. Неожиданным оказался факт, что количество лейкоцитов не увеличивалось ни при ИМВП, ни при менинготрикулите. Кроме того, низкую чувствительность показал прокальцитонин тест. Для определения этого показателя был использован полуколичественный тест BRAHMS PCT-Q, поэтому данные представлены в виде процента положительных результатов. То, что тест был положительным только в 16,6% случаев ИМВП, было ожидаемо, так как, по данным литературы, прокальцитонин повышается незначительно при инфекциях нижних мочевых путей [9–12]. Однако прокальцитонин тест оказался положительным менее чем в трети случаев доказанных пневмоний и менинготрикулитов. Несмотря на то, что прокальцитонин является общепризнанным маркером как системной, так и локальной бактериальной инфекции, в ряде работ сообщается о низких уровнях (до 0,5 нг/мл) прокальцитонина в крови при инфекциях различной локализации, в том числе внебольничных и нозокомиальных пневмониях [13–17] и воспалительных процессах

в ликворопроводящих путях, включая послеоперационные менингиты [18–21]. Среди причин, приводящих к недостаточно выраженному повышению прокальцитонина при бактериальных инфекциях, называются: наличие нескольких воспалительных хронических заболеваний (мультиморбидность), вариативность этиологического агента, выраженная лекарственная нагрузка, субклинический воспалительный статус [22], предшествующая антибактериальная терапия [23–25].

В нашем исследовании среди основных факторов, влияющих на результаты прокальцитонин теста, следует выделить недостаточную чувствительность полуколичественного метода с пороговым уровнем 0,5 нг/мл и массивную антибактериальную терапию — в среднем больные находились без антибиотиков только около четверти времени госпитализации. Однако преобладающими возбудителями локальных инфекций у наших пациентов являлись грамотрицательные бактерии, которые, по данным литературы, вызывают более значительное увеличение прокальцитонина за счет синтеза эндотоксина [25–27]. Возможно, дополнительными причинами низкой результативности прокальцитонин теста при бактериальных осложнениях у больных с ДНС являются колонизация условно-патогенной флоры, наличие симпатикотонии (неинфекционной системной воспалительной реакции) и сниженный провоспалительный ответ, обусловленный иммуносупрессией. Учитывая, что присоединение ИМВП и менинготрикулитов не сопровождалось увеличением количества лейкоцитов, для изучения клеточного и гуморального иммунитета 40 больным с ДНС были выполнены иммунограммы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммунограммы у больных с ДНС (n=40), M±m

Показатель	M±m	Референсные значения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,31±11,08	4,0–9,0
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,80±0,57	1,2–3,0
Лимфоциты, %	14,7±8,6	19–37
Т-лимфоциты CD3 (общие), 10 ⁹ /л	0,92±0,68	0,8–1,2
Т-лимфоциты CD3 (общие), %	74,9±8,4	55–76
Т-лимфоциты CD4 (хелперы), 10 ⁹ /л	0,54±0,41	0,7–1,0
Т-лимфоциты CD4 (хелперы), %	44,9±8,4	35–46
Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические), 10 ⁹ /л	0,33±0,26	0,4–0,6
Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические), %	26,3±6,1	20–35
Естественные киллеры CD16, 10 ⁹ /л	0,11±0,10	0,2–0,5
Естественные киллеры CD16, %	10,5±7,0	10–20
В-лимфоциты CD20, 10 ⁹ /л	0,15±0,12	0,3–0,6
В-лимфоциты CD20, %	12,2±6,1	11–20
Активированные клетки CD25, 10 ⁹ /л	0,14±0,10	0,3–0,7
Активированные клетки CD25, %	13,6±11,4	13–24
Активированные клетки CD95, 10 ⁹ /л	0,45±0,31	0,1–0,2
Активированные клетки CD95, %	37,7±14,7	5–10
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,80±0,59	1,0–2,0
Иммуноглобулин А, г/л	2,04±1,07	1,4–4,2
Иммуноглобулин М, г/л	0,96±0,61	0,7–1,9
Иммуноглобулин G, г/л	10,9±3,7	8,0–16,0
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	133±52	50–135
РТМЛ спонтанная, %	6,3±3,6	2,0–4,0
РТМЛ на фитогемагглютинин, %	67±21	65–85

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у больных с ДНС имеется относительная лимфопения на фоне лейкоцитоза. Присутствуют признаки вторичного иммунодефицита в виде снижения абсолютных цифр Т-хелперов CD4, естественных киллеров CD16, значительное (в 3 раза) снижение активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD25+, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2, и увеличение спонтанной реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ, характеризует активность воспалительного процесса), что указывает на функциональную недостаточность Т-лимфоцитов. Снижение касалось также В-лимфоцитов, но при этом содержание всех классов иммуноглобулинов оставалось в норме, то есть основные изменения касались клеточного иммунитета. Кроме того, в 2 раза было увеличено абсолютное количество, а в 4 раза — процентное соотношение лимфоцитов, экспрессирующих CD95, один из рецепторов апоптоза, что отражает готовность лимфоцитов вступить в процесс запрограммированной клеточной гибели. Таким образом, анализ иммунограмм у больных с ДНС показал количественное снижение субпопуляций лимфоцитов и преобладание процессов апоптоза на фоне снижения функциональной активности клеток.

Заключение

Частота бактериальных осложнений у больных с длительным нарушением сознания обусловлена частым нахождением в стационаре, что увеличивает риск нозокомиальных инфекций, наличием мочевых катетеров и трахеостомических канюль, длительной неподвижностью, угнетением иммунитета, нейродистрофическим синдромом. Так как факторы риска у этой категории больных являются постоянными, бактериальные осложнения склонны к рецидивированию. При оценке уровней провоспалительных показателей в диагностике бактериальных осложнений у больных с ДНС целесообразно ориентироваться не на референсные значения, а на их динамику, поскольку фоновые уровни повышены у большинства больных даже в отсутствие инфекции. Наиболее информативным провоспалительным маркером в диагностике локальных инфекций у больных с длительным нарушением сознания оказался СРБ. Слабо выраженная лейкоцитарная реакция может объясняться иммуносупрессией у длительно болеющих пациентов. Ограниченная ценность прокальцитонинового теста обусловлена недостаточной чувствительностью полуколичественного метода и измененным ответом на

инфекцию вследствие массивной антибактериальной терапии, длительной колонизации условно-патогенной флоры, наличия неинфекционной системной воспалительной реакции и нарушений иммунного статуса.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/2020.

Литература

1. Тюрин, И.Н. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) / И.Н. Тюрин [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 42 — 57.
2. Warttig S. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients / S. Warttig, P. Alderson, D.J. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Jun 25; 6: CD012404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353245>
3. Caraballo C. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death / C. Caraballo, F. Jaimes // *Yale J. Biol. Med.* — 2019. — Vol. 92, № 4. — P. 629-640.
4. Pistoia F. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness / F. Pistoia, S. Sacco, M. Franceschini [et al.] // *J Neurotrauma*. — 2015. — Vol. 32, № 10. — P. 682-688.
5. Pistoia F. The Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness / F. Pistoia, A. Carolei, Y.G. Bodien [et al.] // *Front Neurol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812466/>
6. Whyte J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness / J. Whyte, A.M. Nordenbo, K. Kalmar [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — Vol. 94, № 10. — P. 1877-1883.
7. Lee L. Long-term recovery profile of patients with severe disability or in vegetative states following severe primary intracerebral hemorrhage / L. Lee, Y.T. Lo, A.A.Q. See [et al.] // *J. Crit. Care.* — 2018. — Vol. 48. — P. 269-275.
8. Кондратьева, Е.А. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. — М.: Б. и., 2014. — 361 с.
9. Xu R.Y. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis / R.Y. Xu, H.W. Liu, J.L. Liu [et al.] // *BMC Urol.* — 2014. — 14:45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074860/>
10. Nikfar R. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department / R. Nikfar, G. Khotae, N. Ataee [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. 196-198.
11. Grg ze M.K. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Grg ze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20, № 10. — P. 1445-1448.
12. So-Ngern A. Prognostic value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bacterial infections in critically-ill patients / A. So-Ngern, S. Leelasupasri, S. Chulavatnatol [et al.] // *Infect. Chemother.* — 2019. — Vol. 51, № 3. — P. 263-273.
13. van Vugt S.F. GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study / S.F. van Vugt, B.D. Broekhuizen, C. Lammens [et al.] // *BMJ.* — 2013. 346: f2450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639712/>
14. España P.P. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia / P.P. España, A. Capelastegui, A. Bilbao [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 3397-3405.
15. Taylor R. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection / R. Taylor, A. Jones, S. Kelly S [et al.] // *Cureus.* — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. e1148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425286/>
16. Salluh J.I.F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J.I.F. Salluh, V.C. Souza-Dantas, P. Póvoa // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2017. — Vol. 23, № 5. — P. 391-397.
17. Titova E. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study / E. Titova, A. Christensen, Henriksen A.H. [et al.] // *Chron Respir Dis.* — 2019. 16: 1479972318769762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302976/>
18. Choi S.H. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery / S.H. Choi, S.H. Choi // *Infect. Chemother.* — 2013. — Vol. 45, № 3. — P. 308-314.
19. Yu Y. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study / Y. Yu, X.X. Li, L.X. Jiang [et al.] // *Infect. Dis. (Lond).* — 2016. — Vol. 48, № 1. — P. 63-69.
20. Viallon A. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis / A. Viallon, N. Desseigne, O. Marjollet [et al.] // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. R136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219005/>
21. Hoffmann O. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults / O. Hoffmann, U. Reuter, F. Masuhr [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 3, P. 215-218.
22. Nouvenne A. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, G. Folesani [et al.] // *BMC Geriatr.* — 2016. 16:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715290/>
23. Li W. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment / W. Li, X. Sun, F. Yuan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2017. — Vol. 55, № 4. — P. 1193-1204.
24. Becker K.L. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target / K.L. Becker, R. Snider, E.S. Nylen // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159, № 2. — P. 253-264.
25. Leng Y. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection / Y. Leng, C. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Ann Transl Med.* — 2019. — Vol. 7, № 7. — P. 135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511569/>
26. Watanabe Y. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings / Y. Watanabe, N. Oikawa, M. Hariu [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2016. — Vol. 9. — P. 325-331.
27. Li S. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis / S. Li, H. Rong, Q. Guo [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 21. — P. 39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122113/>

References

1. Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2019. — Vol. 15, № 4. — P. 42-57 (in Russian).
2. Warttig S. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients / S. Warttig, P. Alderson, D.J. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Jun 25; 6: CD012404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353245>
3. Caraballo C. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death / C. Caraballo, F. Jaimes // *Yale J. Biol. Med.* — 2019. — Vol. 92, № 4. — P. 629-640.
4. Pistoia F. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness / F. Pistoia, S. Sacco, M. Franceschini [et al.] // *J Neurotrauma*. — 2015. — Vol. 32, № 10. — P. 682-688.
5. Pistoia F. The Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness / F. Pistoia, A. Carolei, Y.G. Bodien [et al.] // *Front Neurol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812466/>
6. Whyte J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness / J. Whyte, A.M. Nordenbo, K. Kalmar [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — Vol. 94, № 10. — P. 1877-1883.
7. Lee L. Long-term recovery profile of patients with severe disability or in vegetative states following severe primary intracerebral hemorrhage / L. Lee, Y.T. Lo, A.A.Q. See [et al.] // *J. Crit. Care.* — 2018. — Vol. 48. — P. 269-275.
8. Kondratyeva E.A. Vegetative State: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment / Kondratyeva E.A., Yakovenko I.V. — M.: b. i., 2014 (in Russian).
9. Xu R.Y. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis / R.Y. Xu, H.W. Liu, J.L. Liu [et al.] // *BMC Urol.* — 2014. — 14:45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4074860/>
10. Nikfar R. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department / R. Nikfar, G. Khotae, N. Ataee [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. 196-198.
11. Gürgöze M.K. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Gürgöze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20, № 10. — P. 1445-1448.
12. So-Ngern A. Prognostic value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bacterial infections in critically-ill patients / A. So-Ngern, S. Leelasupasri, S. Chulavatnatol [et al.] // *Infect. Chemother.* — 2019. — Vol. 51, № 3. — P. 263-273.
13. van Vugt S.F. GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study / S.F. van Vugt, B.D. Broekhuizen, C. Lammens [et al.] // *BMJ*. — 2013. 346: f2450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639712/>
14. España P.P. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia / P.P. España, A. Capelastegui, A. Bilbao [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 3397-3405.
15. Taylor R. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection / R. Taylor, A. Jones, S. Kelly S [et al.] // *Cureus*. — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. e1148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425286/>
16. Salluh J.I.F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J.I.F. Salluh, V.C. Souza-Dantas, P. Póvoa // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2017. — Vol. 23, № 5. — P. 391-397.
17. Titova E. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study / E. Titova, A. Christensen, Henriksen A.H. [et al.] // *Chron Respir Dis.* — 2019. 16: 1479972318769762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302976/>
18. Choi S.H. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery / S.H. Choi, S.H. Choi // *Infect. Chemother.* — 2013. — Vol. 45, № 3. — P. 308-314.
19. Yu Y. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study / Y. Yu, X.X. Li, L.X. Jiang [et al.] // *Infect. Dis. (Lond)*. — 2016. — Vol. 48, № 1. — P. 63-69.
20. Viallon A. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis / A. Viallon, N. Desseigne, O. Marjollet [et al.] // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. R136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219005/>
21. Hoffmann O. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults / O. Hoffmann, U. Reuter, F. Masuhr [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 3, P. 215-218.
22. Nouvenne A. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, G. Folesani [et al.] // *BMC Geriatr.* — 2016. 16:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715290/>
23. Li W. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment / W. Li, X. Sun, F. Yuan [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2017. — Vol. 55, № 4. — P. 1193-1204.
24. Becker K.L. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target / K.L. Becker, R. Snider, E.S. Nylen // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159, № 2. — P. 253-264.
25. Leng Y. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection / Y. Leng, C. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Ann Transl Med.* — 2019. — Vol. 7, № 7. — P. 135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511569/>
26. Watanabe Y. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings / Y. Watanabe, N. Oikawa, M. Hariu [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2016. — Vol. 9. — P. 325-331.
27. Li S. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis / S. Li, H. Rong, Q. Guo [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 21. — P. 39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122113/>

Авторский коллектив:

Дрягина Наталья Владимировна — заведующая клинико-диагностической лабораторией с экспресс-группой Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)670-30-03 доб.001701, e-mail: nvdryagina@mail.ru

Кондратьева Екатерина Анатольевна — невролог, ведущий научный сотрудник, руководитель группы по изучению «малого сознания» Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: eak2003@mail.ru

Кондратьев Сергей Анатольевич — невролог отделения анестезиологии и реанимации Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: 3773717@mail.ru

Марковкина Ирина Александровна — врач клинической лабораторной диагностики КДЛ с экспресс-группой Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03 доб.001701, e-mail: i.a.stepanova@yandex.ru

Потемкина Елена Геннадьевна — врач-рентгенолог рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)670-44-58 доб.004513, e-mail: Potemkina25@rambler.ru

Кондратьев Анатолий Николаевич — анестезиолог-реаниматолог, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Российского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)702-37-49 доб.001621, e-mail: anesth-neuro@rambler.ru

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ЭЛСУЛЬФАВИРИНУ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.А. Кириченко¹, Д.Е. Киреев¹, А.В. Кравченко¹, А.В. Покровская^{1,2}, У.А. Куимова¹, Н.В. Сизова^{3,4}, С.О. Майорова³, Д.А. Гусев^{5,6}, В.В. Покровский¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvitegravir and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients

A.A. Kirichenko¹, D.E. Kireev¹, A.V. Kravchenko¹, A.V. Pokrovskaya^{1,2}, U.A. Kuimova¹, N.V. Sizova^{3,4}, S.O. Mayorova³, D.A. Gusev^{5,6}, V.V. Pokrovsky¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia

³ Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать частоту встречаемости мутаций резистентности к элсульфавирину и оценить эффективность его применения среди ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема антиретровирусных препаратов, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 578 больных ВИЧ-инфекцией, которые были распределены в 3 группы. Первая группа состояла из 354 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, для которых были получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 в рамках рутинного тестирования на лекарственную устойчивость. Вторая исследуемая группа включала 111 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, обследованных на лекарственную устойчивость перед назначением антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин. Третья исследуемая группа включала 113 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема антиретровирусных препаратов, каждому из которых была назначена схема антиретровирусной терапии, содержащая элсульфавирин, без предварительного теста на лекарственную устойчивость. Период наблюдения за пациентами второй и третьей группы, получившими лечение, составил 24 недели. Для оценки

Abstract

The aim of the study: to analyze the prevalence of resistance mutations to elvitegravir and to evaluate the effectiveness of it among HIV-infected treatment-naïve patients in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 578 patients with HIV infection, which divided into 3 groups. The first group is 354 HIV-infected treatment-naïve patients for whom HIV-1 nucleotide sequences were obtained as part of routine drug resistance testing. The second study group included 111 HIV-infected treatment-naïve patients, tested for drug resistance before the antiretroviral therapy containing elvitegravir. The third study group included 113 HIV-infected treatment-naïve patients, each of whom was assigned a treatment regimen containing elvitegravir without prior drug resistance testing. The observation period for patients of the second and third groups who received treatment was 24 weeks. To assess the effectiveness of antiretroviral therapy in patients, viral load, CD4+ T-cell counts, and adherence to therapy were assessed. HIV-1 subtypes and drug resistance mutations were determined using the Stanford HIV Resistance Database (v. 8.9-1). To clarify the results of subtyping, phylogenetic analysis of nucleotide sequences was carried out using the MEGA program (v. 6.0).

Results. The prevalence of mutations associated with decreased susceptibility to elvitegravir among HIV-infected treatment-naïve patients was 1.7% and 4.5% for the first

эффективности антиретровирусной терапии у пациентов оценивались вирусная нагрузка, количество CD4⁺-лимфоцитов и приверженность терапии. Для выявления мутаций резистентности и субтипирования ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1). Для уточнения полученных результатов субтипирования проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей с помощью программы MEGA (v. 6.0).

Результаты. Уровень распространения мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к элсульфавирину, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов составил 1,7 % и 4,5 % для первой и второй группы пациентов соответственно. У всех пациентов были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно результатам доклинических исследований, не может вызвать лекарственную устойчивость к препарату. Применение элсульфавирина в реальной клинической практике среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, продемонстрировало хорошую вирусологическую и иммунологическую эффективность препарата. В результате 24 недель терапии у пациентов второй группы не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса. Среди пациентов третьей группы у 6 пациентов (5,3 %) был установлен вирусологический неуспех терапии, связанный с резистентностью вируса к применяемой схеме. У всех пациентов с вирусологическим неуспехом был выявлен профиль мутаций резистентности, ассоциированный с высоким уровнем лекарственной устойчивости к одному из препаратов применяемой схемы, ламивудину. Кроме того, у 1 пациента была выявлена комбинация мутаций, снижающая чувствительность к элсульфавирину, и у 4 пациентов были выявлены мутации, которые способны снижать чувствительность к элсульфавирину в комбинации с другими мутациями.

Заключение. Низкий уровень распространения мутаций, ассоциированных со снижением восприимчивости к элсульфавирину, и отсутствие комбинаций мутаций позволяют прогнозировать успешное применение препарата для российских пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов. Зарегистрированные случаи вирусологического неуспеха антиретровирусной терапии сложны в интерпретации в отношении элсульфавирина в связи с отсутствием точного перечня мутаций и их комбинаций, и ассоциаций со степенью устойчивости к нему. Данное исследование впервые описывает профили мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей элсульфавирин, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения профиля резистентности к препарату *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, элсульфавирин, лекарственная устойчивость.

Введение

Благодаря применению антиретровирусной терапии (АРТ) удается повысить продолжительность и качество жизни и снизить смертность пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также замедлить скорость его

and second groups of patients, respectively. All of the patients have only single resistance mutations which, according to the results of preclinical studies, cannot cause drug resistance. The use of elvitegravir in real clinical practice among treatment-naïve patients has demonstrated good virological and immunological efficacy of the drug. As a result of 24 weeks of therapy in patients of the second group, no treatment ineffectiveness, and the development of drug resistance were observed. Among the patients of the third group, 6 patients (5.3 %) have the virological failure of therapy associated with the resistance to the used drugs. All patients with virological failure had a resistance mutation profile associated with a high level of drug resistance to one of the drugs in the treatment regimen, lamivudine. Additionally, 1 patient had a combination of mutations that reduce susceptibility to elvitegravir, and 4 patients had mutations that can reduce susceptibility to elvitegravir in combination with other mutations.

Conclusion. The low prevalence of mutations associated with a decrease in susceptibility to elvitegravir and the absence of combinations of mutations make it possible to predict the successful use of this drug for Russian treatment-naïve patients. Reported cases of virological failure of antiretroviral therapy are difficult to interpret in the context of elvitegravir due to the lack of an exact list of mutations and their combinations, and associations with the degree of resistance to it. This study describes for the first time the mutation profiles in patients with virological failure of therapy containing elvitegravir and demonstrates the necessity of the further study of drug resistance profile to drug *in vitro* and *in vivo*.

Key words: HIV-1, ART, NNRTI, elvitegravir, drug resistance.

распространения. Современная АРТ представляет собой комбинацию из нескольких антиретровирусных препаратов (АРВП), подавляющих размножение ВИЧ, действуя на разные этапы его жизненного цикла. Несмотря на высокую эффективность современных схем АРТ, значительная

часть пациентов в ходе лечения сталкиваются с проблемой возникновения мутаций резистентности ВИЧ к АРВП, являющихся причиной развития лекарственной устойчивости (ЛУ) к ним.

Среди современных АРВП наиболее подвержены формированию мутаций ЛУ, в силу особенностей фармакокинетики, препараты класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), которые являются одним из важнейших компонентов схем АРТ [1, 2].

Механизм противовирусного действия препаратов данного класса заключается в инактивации каталитической активности фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1 путем связывания с определенным участком фермента, так называемым ННИОТ-связывающим карманом (NNRTI binding pocket, NNRTI BP), который влияет на геометрию активного сайта фермента и препятствует синтезу вирусной ДНК. Этот участок формируется аминокислотами большой субъединицы: L100, K101, K103, V106, T107, V108, V179, Y181, Y188, V189, G190, F227, W229, L234, Y318 и аминокислотным остатком E138 малой субъединицы обратной транскриптазы ВИЧ-1. Мутации именно в этих аминокислотных позициях обычно приводят к снижению восприимчивости вируса к АРВП данного класса [3, 4].

Класс ННИОТ включает в себя препараты первого поколения: невирапин (NVP) и эфавиренз (EFV), и второго поколения: этравирин (ETR), рилпивириин (RPV), доравирин (DOR) и элсульфавирин (ESV) [3, 5, 6]. ННИОТ первого поколения имеют низкий генетический барьер к появлению мутаций резистентности вируса из-за своей жесткой структуры, достаточно одной замены для уменьшения сродства препарата к обратной транскриптазе ВИЧ-1 и возникновения ЛУ. Кроме того, мишенью для большинства ННИОТ первого поколения является один и тот же участок фермента, ННИОТ-связывающий карман, что приводит к перекрестной резистентности вируса и ограничивает доступные терапевтические возможности для пациента [3, 5, 7]. Также следует отметить наличие неблагоприятного профиля нежелательных явлений (НЯ) у ННИОТ первого поколения, что приводит к снижению приверженности пациентов терапии и возникновению мутаций резистентности ВИЧ-1.

Для решения этих проблем были разработаны ННИОТ второго поколения. Эти препараты имеют более высокий генетический барьер из-за своей гибкой конфигурации молекулы, благодаря которой они могут адаптироваться к мутациям внутри ННИОТ-связывающего кармана. Они сохраняют активность против большинства единичных точечных мутаций [8]. Кроме того, ННИОТ второго поколения имеют более длительный период полураспада, меньшее количество лекарственных вза-

имодействий и более благоприятные профили НЯ, что позволяет пациентам принимать их в течение длительного времени и соблюдать необходимый режим их приема [9].

Одним из ННИОТ второго поколения является российский препарат ESV (Элпида®), разработанный компанией «Вириом» в партнерстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош» для лечения ВИЧ-инфекции. Пероральная лекарственная форма ESV для лечения пациентов с ВИЧ-1 в составе комбинированной АРТ была одобрена в России в 2017 г., включена в «Рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в составе АРТ первой линии и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [10 – 12].

ESV имеет высокую способность связывания с обратной транскриптазой ВИЧ-1 даже в условиях её конформационных изменений, вызванных мутациями. Это формирует уникальный профиль резистентности, отличный от других препаратов этого же класса. В доклинических исследованиях было установлено, что препарат обладает более высоким генетическим барьером по сравнению с другими препаратами класса ННИОТ. Для появления значимого уровня лекарственной устойчивости требуется комбинация как минимум из двух или более мутаций. Так, согласно результатам доклинических исследований варианты вируса с пониженной восприимчивостью к препарату содержали комбинацию основных мутаций V106A/I + F227C с одной или несколькими мутациями: A98G, V108I, E138K, Y181C, M230L, P236L и комбинацию V106I + Y188L, которая часто сопровождалась мутациями L100I, E138K, Y181C [4, 9, 13].

Было установлено, что препарат обладает широким спектром противовирусной активности к различным вариантам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим препаратам класса ННИОТ, что позволит эффективно применять его как для пациентов без опыта АРТ, так и для пациентов, столкнувшихся с вирусологическим неуспехом терапии, в том числе содержащей АРВП того же класса. Противовирусная активность соединения VM-1500A (активный метаболит ESV) продемонстрирована на панели из 50 рекомбинантных вирусов, полученных от пациентов с опытом применения терапии, содержащей ННИОТ, и высоким уровнем ЛУ к EFV. Наиболее часто встречающимися в этой панели были мутации A98G/S, L100I, K101E, K103N/R/S, V106A/I, V108I, V179D/I, Y181C, Y188L, G190A/S, P225H и M230L [14].

Также в исследованиях *in vitro* на клетках линии MT-4, инфицированных ВИЧ-1 с мутациями (V106A, G190A, L100I + K103N и K103N + Y181C),

ассоциированными с устойчивостью к препаратам класса ННИОТ, было показано, что соединение VM-1500A эффективно подавляет репликацию ВИЧ-1 [14].

Результаты клинических исследований ESV в сочетании с двумя препаратами класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), тенофовиром (TDF) и эмтрицитабином (FTC) продемонстрировали устойчивую (на протяжении 48 недель), не уступающую вирусологическую и иммунологическую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с аналогичной наиболее часто применяемой в РФ схемой АРТ, содержащей EFV, у пациентов, ранее не получавших АРВП [4, 15]. В течение второго года исследования (48 – 96 недели АРТ) была показана сохраняющаяся высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность, а также безопасность терапевтического режима, включавшего ESV в комбинации не только с TDF + FTC, но и другими сочетаниями препаратов группы НИОТ: TDF + ламивудин (ЗТС), абакавир (ABC) + ЗТС, зидовудин (ЗДВ) + ЗТС [11].

Следует отметить, что, помимо пероральной лекарственной формы, существует пролонгированная инъекционная форма препарата VM1500A LAI исходного соединения VM-1500A, прошедшая первую стадию клинических исследований в России [12]. Особенно важна эта разработка в отношении повышения приверженности терапии пациентами, что, в свою очередь, уменьшит случаи развития ЛУ к препарату.

До настоящего момента публикаций, описывающих распространенность мутаций резистентности к ESV, не было.

Таким образом, на фоне активного внедрения препарата в предпочтительные схемы АРТ первой линии в РФ представляло интерес изучить распространенность мутаций ЛУ к препарату и оценить эффективность его применения у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования – анализ частоты встречаемости мутаций резистентности к ESV и оценка эффективности его применения у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема АРВП, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Выборка и основные характеристики пациентов

В исследование были включены 578 больных ВИЧ-инфекцией, которые были распределены в 3 группы.

Первая группа состояла из 354 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема

АРВП, для которых были получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 в рамках рутинного тестирования на ЛУ за период 2017 – 2019 гг. Для данной группы пациентов первые положительные результаты иммунного блоттинга (ИБ) были получены в 1997 – 2017 гг., для значительной части (82,2%) в 2014 – 2019 гг. В группе преобладали пациенты мужского пола (233; 65,8%). Средний возраст пациентов на момент забора крови для проведения тестирования на ЛУ составил 34,9 лет, медиана 34 года. Среди пациентов, для которых путь инфицирования ВИЧ-1 был известен (234 пациента), наиболее частым, в 69,2% случаев, являлся половой путь: для 44,9% пациентов гетеросексуальный, для 3% гомосексуальный и для 21,4% без уточнения. Реже, в 27,4% случаев, пациенты заразились в результате парентерального употребления наркотиков, в единичных случаях были зарегистрированы заражение в результате пребывания в нозокомиальном очаге (1,7%), вертикальный путь передачи (1,3%) и заражение при переливании крови (0,4%). Исследуемая группа включала пациентов из всех федеральных округов (ФО): Центрального (186; 52,5%), Приволжского (93; 26,3%), Северо-Западного (20; 5,6%), Уральского (15; 4,2%), Дальневосточного (13; 3,7%), Южного (8; 2,3%), Северо-Кавказского (7; 2%) и Сибирского (4; 1,1%).

Вторая исследуемая группа включала 111 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема АРВП, обследованных перед назначением терапии, содержащей ESV. Пациенты данной группы состояли на наблюдении в Специализированном научно-исследовательском отделе по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии в Москве. Период наблюдения за пациентами, получившими лечение, составил 24 недели. У большинства ВИЧ-инфицированных (79,3%) данной группы результаты первого положительного ИБ были получены в период 2014 – 2019 гг. В исследуемую группу вошли 83 (74,8%) пациентов мужского пола и 28 (25,2%) женского пола. Средний возраст пациентов на момент забора крови для проведения теста на ЛУ составил 35,2 лет, медиана 33 года. Среди ВИЧ-инфицированных с известными путями передачи (107 человек) преобладал половой путь – 92,5% (40,2% без уточнения, 28% гетеросексуальный, 24,3% гомосексуальный), реже, в 7,5% случаев, заражение произошло в результате парентерального употребления наркотиков. Исследуемая группа включала пациентов из всех ФО: Центрального (52; 46,8%), Приволжского (19; 17,1%), Северо-Западного (4; 3,6%), Уральского (7; 6,3%), Дальневосточного (2; 1,8%), Южного (12; 10,8%), Северо-Кавказского (7; 6,3%) и Сибирского (5; 4,5%). По результатам генотипирующего теста принималось решение о включении пациента в ис-

следование. Так, в случае наличия хотя бы одной основной мутации, ассоциированной с ЛУ к назначаемым препаратам, пациент исключался из исследования. В случае отсутствия основных или при наличии только дополнительных мутаций, ассоциированных с ЛУ к назначаемым препаратам, пациентам назначалась одна из схем АРТ: фосфазад (PhAZT) + ЗТС + ESV или TDF + ЗТС + ESV. Выбор НИОТ в схеме определялся в соответствии с рекомендациями по назначению PhAZT и TDF.

Третья исследуемая группа включала 113 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема АРВП, каждому из которых была назначена одна из схем АРТ, в составе которой был ESV: 1) ZDV + ЗТС + ESV (1; 0,9%); 2) TDF + ЗТС + ESV (90; 79,6%); 3) TDF + FTC + ESV (21; 18,6%); 4) ABC + ЗТС + ESV (1; 0,9%). Нуклеозидная основа назначалась в зависимости от клинико-лабораторных показаний. Все пациенты состояли на наблюдении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в Санкт-Петербурге. Период наблюдения за пациентами после назначения терапии составил 24 недели. Для исследуемой группы первые положительные результаты ИБ были получены в 2000–2019 гг., преимущественно (83,2%) в 2014–2018 гг. Преобладали пациенты мужского пола (72; 63,7%). Средний возраст пациентов на момент назначения терапии составил 30,6 лет, медиана 31 год. Среди пациентов данной группы преобладали гетеросексуальный (69; 61,1%) и гомосексуальный (40; 35,4%) пути заражения, реже — парентеральный (4; 3,5%). Исследуемая группа включала пациентов только из Северо-Западного ФО.

Оценка эффективности проводимой терапии

Для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов второй и третьей групп на каждом визите (0, 3, 6, 12, 24 недели терапии) оценивались следующие показатели: вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ, количество CD4 + -лимфоцитов, приверженность терапии.

Приверженность оценивали со слов пациентов, учитывая следующие критерии: прием более 95% предписанных врачом доз — высокая приверженность, прием 70–95% — средняя, менее 70% — низкая.

Вирусологическая эффективность терапии определялась на 24-й неделе терапии как два последовательных анализа ВН с интервалом 12 недель, результатом которых был неопределяемый уровень ВН (менее 50 копий/мл). Если уровень ВН превышал 1000 копий/мл, то лечение считали неэффективным.

Генотипирующий тест и его интерпретация

Генотипирующий тест проводился для всех пациентов первой группы, для всех пациентов

второй группы перед назначением терапии и для пациентов третьей группы в случае установления вирусологической неэффективности проводимого лечения.

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы, ВИЧ-1 были получены с использованием тест-системы «АмплиСенс®HIV-Resist-Seq» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Секвенирование очищенных фрагментов ДНК проводили с помощью генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (Life Technologies, США). Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версия 1.7.0) (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Все нуклеотидные последовательности прошли контроль качества, который был проведен с использованием инструмента WHO BCCfE HIVDR QC (http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/).

Для выявления мутаций резистентности ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>). Мутациями, ассоциированными со снижением восприимчивости вируса к ESV, считали A98G, L100I, V106A/I, V108I, E138K, Y181C, Y188L, F227C, M230L, P236L, согласно результатам доклинических исследований и инструкции к применению препарата [4, 9, 13, 14].

Субтипирование

Субтипирование вируса проводилось для всех полученных нуклеотидных последовательностей с использованием базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>). Для уточнения полученных результатов проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей с помощью программы MEGA (v. 6.0).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были проанализированы распространенность субтипов ВИЧ-1 и частота встречаемости мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов первой группы, включающей 354 пациента без опыта применения АРВП, для оценки прогностической эффективности препарата среди пациентов, ранее не получавших лечение.

В результате субтипирования ВИЧ-1 большая часть вирусов была классифицирована как субсубтип A6 (283; 79,9%), генетический вариант, доминирующий в России и странах постсоветского пространства [16, 17]. Распределение других генетических вариантов было следующим: субтипы В

(25; 7,1%), G (7; 1,9%), A1 (1; 0,3%) и циркулирующие рекомбинантные формы CRF63_02A1 (19; 5,4%), CRF02_AG (11; 3,1%), CRF03_AB (6; 1,7%), CRF20_BG (1; 0,3%), CRF06_cpx (1; 0,3%).

Анализ распространенности мутаций, ассоциированных со снижением восприимчивости к ESV, согласно доклиническим исследованиям [4, 9, 13, 14], среди пациентов данной группы показал, что хотя бы одна такая замена была обнаружена у 6 ВИЧ-инфицированных, что составляет 1,7% от общей выборки пациентов (табл. 1). У всех пациентов были выявлены только одиночные мутации резистентности к ESV, что, согласно результатам доклинических исследований, не может вызвать ЛУ к препарату. У 4 пациентов была обнаружена основная мутация V106I, встречающаяся, согласно базе данных Стэнфорда, среди пациентов, ранее не получавших лечения, с частотой 1–2% и снижающая восприимчивость к препаратам класса ННИОТ только в комбинации с другими мутациями. У 1 ВИЧ-инфицированного была обнаружена замена A98G и у 1 пациента — V108I, которые являются неполиморфными дополнительными мутациями, ассоциированными со снижением чувствительности ко всем препаратам класса ННИОТ. Таким образом, низкий уровень распространенности мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности вируса к ESV, и отсутствие комбинаций мутаций позволяют прогнозировать успешное применение данного препарата в России среди пациентов без опыта приема АРВП.

Таблица 1

Профили выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV, среди пациентов первой группы

Количество пациентов с данным профилем мутаций, n (%)	Профиль выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV*
4 (1,1%)	V106I
1 (0,3%)	<i>A98G</i>
1 (0,3%)	<i>V108I</i>

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно.

На следующем этапе исследования был проведен анализ распространенности субтипов ВИЧ-1 и частоты встречаемости мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, в том числе ассоциированных с ЛУ к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта применения АРВП второй группы (111 пациентов) перед назначением лечения, а также анализ эффективности применения ESV в составе первой линии

терапии среди пациентов, получивших лечение в данной группе.

В результате субтипирования ВИЧ-1 для второй когорты пациентов было получено следующее распределение генетических вариантов вируса: A6 (79; 71,2%), B (19; 17,1%), CRF02_AG (5; 4,5%), G (4; 3,6%), CRF63_02A1 (2; 1,8%), CRF03_AB (2; 1,8%).

В результате исследования профиля резистентности в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, мутации были выявлены у 44 пациентов (39,6%) (табл. 2). Однако у 27 (24,3%) из них была определена только единственная мутация A62V, являющаяся полиморфной для генетического варианта A6 и самостоятельно не вызывающая снижения чувствительности к АРВП [18, 19]. У остальных 17 пациентов были выявлены 9 различных профилей резистентности. Наиболее часто была обнаружена полиморфная мутация E138A, одиночная (7) или в сопровождении мутации A62V (2), высокая частота встречаемости которой также ранее была описана для российской выборки [18, 19]. Данная мутация ассоциирована с незначительным снижением чувствительности вируса к ETR и RPV. У 2 пациентов была выявлена основная мутация V106I, описанная ранее для первой когорты пациентов. Все остальные профили резистентности встречались в единичных случаях. Так, у 1 пациента была обнаружена необычная для данной позиции замена D67A, не оказывающая влияния на чувствительность к АРВП. У 2 пациентов были обнаружены замены в позиции 179, ассоциированные с незначительным снижением восприимчивости вируса к EFV, ETR, NVP и RPV. У 2 пациентов были обнаружены одиночные дополнительные неполиморфные мутации A98G и V108I, ассоциированные со снижением восприимчивости ко всем препаратам класса ННИОТ, описанные для пациентов первой группы. И наконец, у одного пациента был выявлен следующий профиль мутаций в обратной транскриптазе ВИЧ-1: K70Q + M184V + V106I + E138Q, который может привести к значительной ЛУ к препаратам класса НИОТ: ABC, FTC, 3TC и TDF и к незначительной ЛУ к препаратам класса ННИОТ: DOR, EFV, ETR, NVP и RPV.

Таким образом, мы можем наблюдать схожий с первой группой профиль выявленных мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности вируса к ESV, однако распространенность для данной выборки выше в 2,6 раза, что не является достоверным отличием ($p = 0,100$).

Пациенты с хотя бы одной основной мутацией, снижающей чувствительность, по крайней мере, к одному назначаемому препарату были исключены из дальнейшего исследования (см. табл. 2). Таким образом, по результатам генотипирующего теста 3 пациента, у которых была обнаружена основ-

Таблица 2

Профили выявленных мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, среди пациентов второй группы

Количество пациентов с данным профилем мутаций, n (%)	Профиль выявленных мутаций к НИОТ	Профиль выявленных мутаций к ННИОТ*
27 (24,3%)	A62V	—
7 (6,3%)	—	E138A
2 (1,8%)	A62V	E138A
2 (1,8%)	—	V106I
1 (0,9%)	D67A	—
1 (0,9%)	—	V179E
1 (0,9%)	A62V	V179D
1 (0,9%)	—	A98G
1 (0,9%)	—	V108I
1 (0,9%)	K70Q, M184V	V106I, E138Q

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно. Серым цветом выделены профили резистентности, при наличии которых пациенты были исключены из исследования.

ная мутация V106I, ассоциированная с ЛУ к ESV, и мутации K70Q, M184V, ассоциированные с ЛУ высокого уровня к назначаемому препарату ЗТС, не начали прием АРТ в рамках данного исследования. Кроме того, 13 человек были исключены из исследования по другим причинам: ввиду отказа пациента от участия или согласно клиническим показаниям (количество CD4 + лимфоцитов, беременность, наличие сопутствующих заболеваний), не связанным с выявленным профилем мутаций резистентности к АРВП.

Таким образом, 94 пациентам была назначена одна из схем АРТ: PhAZT + ЗТС + ESV (92) или TDF + ЗТС + ESV (2), из них у 11 пациентов были выявлены одиночные мутации D67A, A98G, E138A и V179E/D из ранее описанного профиля и только 1 дополнительная мутация A98G, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV.

Завершили 24 недели лечения 90 пациентов (95,7%). Причинами прекращения участия в исследовании был отказ пациентов от продолжения участия. При оценке уровня приверженности проводимой терапии было установлено, что у 87 пациентов она была высокой и у 3 пациентов средней. На момент завершения 24 недель исследования неопределяемый уровень РНК ВИЧ (менее 50 копий/мл) был установлен у 85/90 пациентов (94,4%). У 3 пациентов на 24-й неделе не было полного подавления вируса, у 2 пациентов наблюдалось возобновление ВН. Показатель ВН у них составлял 60, 72,

81, 336 и 539 коп/мл, что, однако, не учитывалось как вирусологический неуспех терапии, при котором, согласно протоколу исследования, показатель ВН должен превысить 1000 копий/мл. Через 24 недели медиана количества CD4 + -лимфоцитов составила 521 клеток/мкл, прирост медианы по сравнению с исходным уровнем составил 88 клеток/мкл.

Таким образом, ни у одного пациента данной группы по завершении 24 недель терапии не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса, в частности у пациента, у которого была обнаружена дополнительная мутация A98G перед назначением лечения, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ эффективности применения ESV в составе первой линии терапии среди третьей группы ВИЧ-инфицированных пациентов (113 человек), ранее не имевших опыта приема АРВП, в условиях реальной клинической практики.

Пациентам была назначена одна из схем, содержащих ESV. Завершили 24 недели терапии 104 пациента (92,1%). Основной причиной прекращения терапии была вирусологическая неэффективность лечения (у 6 пациентов), 2 пациента отказались от участия, у 1 пациента развилась нейротоксичность. На момент завершения 24 недель терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ был установлен у 99/104 пациентов (95,2%). У 2 пациентов на 24-й неделе регистрировалось возобновление ВН (79 и 81 коп/мл)

и у 3 пациентов тест на ВН не проводился. У всех пациентов, завершивших 24 недели терапии, отмечалась высокая приверженность лечению. Через 24 недели медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составила 727 клеток/мкл, прирост медианы количества CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем составил 146 клеток/мкл.

Пациентам с вирусологическим неуспехом терапии был выполнен тест на определение мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, в том числе ассоциированных с ЛУ к ESV, и анализ субтипов ВИЧ-1 (табл. 3).

Все пациенты с вирусологическим неуспехом принимали схему АРТ, содержащую TDF, 3ТС и ESV. У 2 пациентов отмечался средний уровень приверженности терапии и у 3 высокий уровень. В результате субтипирования вирусов от пациентов с вирусологическим неуспехом терапии было установлено, что 2 были классифицированы как субтип В и 3 как суб-субтип А6, что не позволяет сделать вывод о влиянии субтипов на исход терапии. Выявленный профиль мутаций указывает на то, что все пациенты были чувствительны к TDF и имели ЛУ высокого уровня к 3ТС, что связано с выявленной заменой в 184-й позиции. Кроме того, у пациента 02-0311 выявлен характерный профиль ЛУ к ESV (V106I + E138K + F227C), который согласно результатам доклинических исследований, снижает восприимчивость к препарату. У пациентов 05-0353 и 05-0437 была обнаружена только одна мутация E138K, что, согласно результатам доклинических исследований, самостоятельно не вызывает ЛУ, однако может снижать восприимчивость вируса к ESV в комбинации с другими основ-

ными мутациями. У пациента 05-0420 выявлена замена K101E, однако описано, что наличие данной одиночной мутации не подавляло эффективность препарата [14]. У пациента 05-0445 была выявлена комбинация мутаций V106I и H221Y. В профиле резистентности к ESV описана только мутация V106I, способная снизить чувствительность в комбинации с другими мутациями. Мутация H221Y не описана в исследованиях ESV, однако, согласно базе данных Стэнфорда, является дополнительной и снижает чувствительность ко всем остальным препаратам данного класса. Профиль выявленных мутаций пациента 05-0456 содержит комбинацию ранее охарактеризованных мутаций V106I, E138K и K101E. Таким образом, ранее не описанная в контексте ESV мутация K101E, которая встречалась у 2 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, вероятно, может влиять на восприимчивость к препарату.

Заключение

Результаты анализа распространенности мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема АРВП показали, что уровень не превышает 5%. Кроме того, были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно доклиническим исследованиям, не приводит к развитию устойчивости вируса к препарату. Следует также отметить, что основная часть пациентов была инфицирована за последние 5 лет. Всё это позволяет прогнозировать успешное применение препарата для российских пациентов без опыта приема АРВП.

Таблица 3

Характеристика и профиль выявленных мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, среди пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV

Пациент	Схема АРТ	Приверженность АРТ	Показатель ВН до назначения АРТ, коп/мл	Неделя терапии, на которой зарегистрирован вирусологический неуспех	Показатель ВН на момент проведения анализа на ЛУ ВИЧ-1	Профиль выявленных мутаций к НИОТ	Профиль выявленных мутаций к ННИОТ*	Субтип ВИЧ-1
02-0311	TDF + 3ТС + ESV	Средняя	166 315	12	79 100	M184I/V	V106I, E138K, F227C	A6
05-0353	TDF + 3ТС + ESV	Средняя	285 103	12	496 000	A62V, M184I	<i>E138K</i>	A6
05-0420	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	50 147	24	3 990	M184I	K101E	B
05-0437	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	58 199	12	14 400	M184I	<i>E138K</i>	A6
05-0445	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	402 992	24	2 720	M184I	V106I, H221Y	B
05-0456	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	134 754	24	79 500	M184V	K101E, V106I, E138K	A6

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно.

В то же время уровень первичной ЛУ может варьировать в зависимости от различных параметров, в частности, от региона проживания. Так, например, в Центральном ФО данный показатель выше, что объясняется более длительным и масштабным применением АРВП [19]. Следует также учитывать, что уровень лекарственной устойчивости к препаратам класса ННИОТ будет увеличиваться в связи с широким применением препаратов в схемах АРТ, с низким генетическим барьером и с широким профилем перекрестной резистентности препаратов данного класса.

Применение ESV в реальной клинической практике среди пациентов, ранее не получавших АРВП, продемонстрировало хорошую вирусологическую и иммунологическую эффективность препарата.

В результате 24 недель терапии у пациентов второй группы, обследованных на ЛУ перед назначением АРТ, не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса, в том числе у пациента, у которого была обнаружена дополнительная мутация перед назначением лечения A98G, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV, что согласуется с результатами доклинических исследований.

Среди пациентов третьей группы в 5,3% случаев был установлен вирусологический неуспех терапии, связанный с резистентностью вируса к применяемым препаратам. У всех пациентов с вирусологическим неуспехом был выявлен профиль мутаций резистентности, ассоциированный с высоким уровнем ЛУ к одному из препаратов применяемой схемы, ЗТС. Также у всех пациентов были выявлены различные профили мутаций резистентности к препаратам класса ННИОТ, однако интерпретация выявленных профилей в отношении ESV затруднительна в связи с отсутствием точного перечня мутаций и их комбинаций, и ассоциаций с тем или иным уровнем устойчивости к исследуемому препарату. Согласно профилям резистентности, описанным в доклинических исследованиях, среди 6 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии у 1 была выявлена комбинация мутаций, снижающая чувствительность к ESV, и у 4 пациентов были выявлены мутации, которые способны снижать чувствительность к препарату в комбинации с другими мутациями. У 2 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, кроме того, была выявлена мутация K101E, не описанная в доклинических исследованиях, которая, вероятно, может влиять на восприимчивость вируса к препарату.

У пациентов третьей группы возникновение случаев вирусологической неэффективности терапии, в отличие от второй группы пациентов, можно объяснить проведением генотипирующего

теста и исключением пациентов с хотя бы одной основной мутацией, ассоциированной со снижением чувствительности к препарату схемы, перед назначением лечения у второй группы. Однако следует отметить, что в условиях реальной клинической практики в настоящий момент не представляется возможным проведение генотипирующего теста у всех пациентов перед назначением АРВП.

Отсутствие данных теста на ЛУ ВИЧ перед началом лечения не позволяет утверждать, что мутации к препаратам класса ННИОТ присутствовали у пациентов с вирусологическим неуспехом на момент включения в исследование, так же, как и то, что они появились в результате селективного давления ESV.

Данное исследование дополняет имеющиеся сведения о профиле резистентности к препарату, впервые описывает профили мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения профиля резистентности к препарату *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. Wang Y., E. De Clercq, G. Li. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(10): 813-829. DOI: 10.1080/17425255.2019.1673367.
2. Sluis-Cremer N., M.A. Wainberg, R.F. Schinazi. Resistance to reverse transcriptase inhibitors used in the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Future Microbiol.* 2015; 10(11): 1773-82. DOI: 10.2217/fmb.15.106.
3. Николенко, Г.Н. Механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы / Г.Н. Николенко [и др.] // Молекулярная биология. — 2011. — № 1. — С. 108—126.
4. Namasivayam V., Vanangamudi M., Kramer V.G., et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem.* 2019; 62(10): 4851-4883. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00843.
5. Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. — М.: Человек, 2014. — 288 с.
6. Валуев-Эллисон, В.Т. Новые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1: комбинаторный подход / В.Т. Валуев-Эллисон, С.Н. Кочетков // Успехи биологической химии. — 2017. — Т. 57. — С. 331—384.
7. Antinori A., Zaccarelli M., Cingolani A., et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18(12): 835-838. DOI: 10.1089/08892220260190308.
8. Battini L., Bollini M. Challenges and approaches in the discovery of human immunodeficiency virus type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Med Res Rev.* 2019; 39(4): 1235-1273. DOI: 10.1002/med.21544.
9. Rai M.A., Pannek S., Fichtenbaum C.J. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23(2): 149-157. DOI:10.1080/14728214.2018.1474202.
10. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский [и др.]

// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4 (приложение). — С. 1–87.

11. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы — исследование 96 недель / А.В. Кравченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — № 2. — С. 76–82.

12. Al-Salama, Z. T. Elsulfavirine: First global approval. *Drugs*. 2017; 77(16): 1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3.

13. Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., et al. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antiviral Research*. 2010; 86: 212–219 DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.

14. Инструкция по применению лекарственного препарата ЭЛПИДА®. URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf> (Июль 2020).

15. Murphy R.L., Kravchenko A., Orlova-Morozova E., et al. Elsulfavirine as compared to efavirenz in combination with TDF/FTC: 48-week study. CROI. 2017; Abstract no. 452LB plus poster 2637. Available online: <https://www.croiconference.org/abstract/elsulfavirine-compared-efavirenz-combination-tddftc-48-week-study/> (accessed on 12 August 2020).

16. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 150–158. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.

17. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013; 15(4): 204–212. PMID: 24192601.

18. Казеннова, Е.В. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ-1 IDU-A / Е.В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — № 4. — С. 44–51.

19. Кириченко, А.А. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / А.А. Кириченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 11 (2). — С. 5–83.

References

1. Wang Y., E. De Clercq, G. Li. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(10): 813-829. DOI: 10.1080/17425255.2019.1673367.

2. Sluis-Cremer N., M.A. Wainberg, R.F. Schinazi. Resistance to reverse transcriptase inhibitors used in the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Future Microbiol*. 2015; 10(11): 1773-82. DOI: 10.2217/fmb.15.106.

3. Nikolenko G.N., Kotelkin A.T., Oreshkova S.F., Ilyichev A.A. Mechanisms of HIV-1 drug resistance to nucleoside and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Molecular Biology*, 2011, Vol. 45, No. 1, pp. 93–109 (In Russian).

4. Namasivayam V., Vanangamudi M., Kramer V.G., et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem*. 2019; 62(10): 4851-4883. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00843.

5. Bobkova M.R. *Lekarstvennaya ustoychivost'*. Moscow: Chelovek. 2014, 288 p. (In Russian).

6. Valuev-Elliston V.T., Kochetkov S.N. New non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase: a combinatorial

approach. *Advances in Biological Chemistry*, 2017, Vol. 57, pp. 331–384. (In Russian).

7. Antinori A., Zaccarelli M., Cingolani A., et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002; 18(12): 835-838. DOI: 10.1089/08892220260190308.

8. Battini L., Bollini M. Challenges and approaches in the discovery of human immunodeficiency virus type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Med Res Rev*. 2019; 39(4): 1235-1273. DOI: 10.1002/med.21544.

9. Rai M.A., Pannek S., Fichtenbaum C.J. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018; 23(2): 149-157. DOI:10.1080/14728214.2018.1474202.

10. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Recommendations for the treatment of HIV Infection And related Diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. Current Items, 2019, No. 4, Suppl. pp. 1–87 (In Russian).

11. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zaharova N.G., Ivanova E.S., Kuimova U.A., Popova A.A., Chernova O.E., Tonkih O.S., Gusev D.A., Yakovlev A.A., Pokrovsky V.V., Bychko V.V., Vostokova N.V. Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment — 96-week study. *Journal Infectology*. 2018; Vol. 10, No. 2, pp. 76–82 (In Russian).

12. Al-Salama, Z. T. Elsulfavirine: First global approval. *Drugs*. 2017; 77(16): 1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3.

13. Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., et al. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antiviral Research*. 2010; 86: 212–219 DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.

14. Instructions for the use of the drug ELPIDA®. URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf> (July 2020) (In Russian).

15. Murphy R.L., Kravchenko A., Orlova-Morozova E., et al. Elsulfavirine as compared to efavirenz in combination with TDF/FTC: 48-week study. CROI. 2017; Abstract no. 452LB plus poster 2637. Available online: <https://www.croiconference.org/abstract/elsulfavirine-compared-efavirenz-combination-tddftc-48-week-study/> (accessed on 12 August 2020).

16. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 150–158. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.

17. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013; 15(4): 204–212. PMID: 24192601.

18. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasilyev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 44–51 (In Russian).

19. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Lopatukhin A.E., Murzakova A.V., Lapovok I.A., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance among treatment naive patients since the introduction of antiretroviral therapy in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 75–83 (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>.

Авторский коллектив:

Кириченко Алина Алексеевна — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ и вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: +7-916-465-46-22, e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ и вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: +7-903-578-56-98, e-mail: dmitkireev@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Покровская Анастасия Вагимовна — старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Куимова Ульяна Ангреевна — научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: ulyanakuimova@gmail.ru

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая поликлиническим инфекционным отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-921-439-95-79, e-mail: svetlana.majorova11@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Покровский Вагим Валентинович — заведующий специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, академик РАН; тел.: 8(495)365-30-09, e-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Ф.И. Иноятлова, Н.А. Икрамова, Г.З. Иногамова, Х.М. Кадырходжаева, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

The informativity of the markers of iron metabolism in the differential diagnosis of anemia of inflammation in children with chronic HBV infection

F.I. Inoyatova, N.A. Ikramova, G.Z. Inogamova, Kh.M. Kadyrkhodzhayeva, F.G. Abdullayeva, N.K. Valiyeva, A.Kh. Akhmedova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: оценить диагностическую значимость маркеров метаболизма железа в течении анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

Материалы и методы: обследовано 148 детей с хронической HBV-инфекцией. У 140 детей выявлена анемия воспаления, из них 60,7% с рефрактерным (РА), 39,3% с нерефрактерным (нРА) вариантом течения. Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе. Вирусологическую верификацию HBV проводили методом ИФА и ПЦР. Методом ИФА определяли гепсидин-25, сывороточное железо, ферритин (Ft), трансферрин (Tf), растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6). Вычислялся индекс sTfR/log₁₀Ft.

Результаты: в ходе исследования детей с хронической HBV-инфекцией установлена высокая частота анемии воспаления — 94,6%, которая при РА характеризовалась нормоцитарным нормохромным течением, тромбоцитопенией и снижением тромбоцрита, при нРА — микроцитарным гипохромным течением с анизцитозом эритроцитов. Несмотря на высокий воспалительный индекс, индуцированный HBV-вирусной репликацией, для детей с РА характерно снижение значений гепсидина-25 и трансферриновых параметров на фоне высоких значений ферритина, для нРА — повышение гепсидина-25 и трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина.

Заключение. При хронической HBV-инфекции у детей в генезе развития анемии воспаления установлено два патогенетических варианта: «истинный» дефицит железа с раскладкой ферромаркеров по типу железодефицитной анемии, характерный для нРА, и перераспределительный дефицит железа по типу гемосидероза, свойственный для РА. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является сопоставление параметров индекса sTfR/log₁₀Ft (РА<1,0; нРА>2,0) с ориентировочным уровнем гепсидина-25: при РА<28,68ng/ml, при нРА>56,37ng/ml. Своевременная дифференциальная диагностика вариантов течения анемии воспаления позволяет исключить не-

Abstract

Objective: To assess diagnostic importance of iron metabolism markers in the progression of anemia of inflammation (AI) in children with chronic HBV infection.

Materials and methods: Among 148 examined children with chronic HBV infection 140 had AI, 60.7% of them with refractory (RA) and 39.3% with non-refractory (nRA) progression variant. Complete blood count was performed using hematologic automatic analyzer. Virologic verification of HBV was done by ELISA and PCR. ELISA was used to determine 25-hepcidin, serum iron, ferritin, transferrin, sTfR, IL-1, IL-6. The index sTfR/log₁₀Ft was calculated.

Results: Performing the examination of children with chronic HBV infection we determined high prevalence of AI, equal to 94.6%, which was characterized by normocyte normochromic progression, thrombocytopenia, thrombocrit decrease in case of RA, and microcyte hypochromic progression with erythrocyte anisocytosis in case of nRA. Despite the high inflammatory index induced by HBV viral replication, children with RA had characteristic decrease in 25-hepcidin and transferrin parameters with background high values of ferritin, while nRA was characterized by rise of 25-hepcidin and transferrin spectrum with low values of serum iron and ferritin.

Conclusions. In the genesis of AI in chronic HBV cases two pathogenic variants were determined: true iron deficiency with ferromarkers in the type of IDA characteristic for nRA and redistribution iron deficiency compliant to hemosiderosis characteristic for RA. Priority in the differential diagnosis of AI variants is given to the comparison of sTfR/log₁₀Ft index parameters (RA<1.0; nRA>2.0) with reference level of 25-hepcidin<28,68ng/ml in case of RA, and >56,37ng/ml in case of nRA.

обоснованное назначение препаратов железа и способствовать снижению развития прогрессирующих форм хронической HBV-инфекции у детей.

Ключевые слова: хроническая HBV-инфекция, анемия воспаления, дети.

Введение

Несмотря на проведение масштабной вакцинопрофилактики гепатита В, до настоящего времени проблема хронической HBV-инфекции у детей остается одной из актуальных проблем здравоохранения, сохраняя высокую медико-социальную значимость во всем мире [1,2]. Значимость хронической HBV-инфекции обуславливается сложностью патогенетических аспектов, тяжестью осложнений, недостаточной эффективностью лечения, что в совокупности способствует формированию тяжелых прогрессирующих форм (до 35%) и создает предпосылки рассматривать хронический гепатит В как «поставщика» грозных, по своей сути уже самостоятельных заболеваний — цирроза (8–20%) и рака печени (до 5,4%) [3–5]. При этом модифицирующими факторами прогрессирования патологического процесса в печени выступают различные состояния, которые, протекая в ракурсе сопутствующих заболеваний, обуславливают развитие двух и более взаимоусугубляющих процессов [6–8]. Существенное влияние на течение хронической HBV-инфекции оказывает анемия хронических заболеваний (АХБ) (D63.8). АХБ возникает при длительном течении различных хронических инфекционных, воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний. В механизме развития АХБ было установлено, что ее инициируют провоспалительные цитокины, которые ингибируют секрецию эритропоэтина почками, угнетают дифференцировку и пролиферацию созревающих элементов эритроидного ростка, инициируют апоптоз гемопоэтических клеток-предшественников и эритрофагоцитоз. Поэтому сдвиги в метаболизме железа развиваются не только при инфекционных, но и при любых заболеваниях воспалительной природы. На этом основании данный вариант АХБ было предложено обозначать термином «anemia of inflammation — анемия воспаления» [9,10]. Согласно информационным источникам, вариация частоты анемии воспаления при хронической патологии печени находится в высоких пределах (72–95% случаев) и рассматривается как промоутер некровоспалительной активности, фиброзирования и прогрессирования патологического процесса в печени [11–14]. Это можно поставить в причинную связь с общими медико-социальными проблемами, такими как недостаток должного внимания к лечению анемии (80%) или полное игнорирование (30%),

Key words: chronic HBV infection, anemia of inflammation, children.

несвоевременная диагностика (82,1%), частые рецидивы хронической HBV-инфекции (100%) и в отдельных случаях до 65% толерантность к лечению железосодержащими препаратами. В наших исследованиях у детей с хронической HBV-инфекцией анемия воспаления способствовала длительной вирусной репликации ($8,2 \pm 0,2$ месяцев), прогрессированию заболевания (49,4%), подверженности к неблагоприятным исходам (47,8%) и ранней инвалидизации, что значительно снижало качество жизни больных детей [11]. Базируясь на данных фактах, а также учитывая небольшое количество современных научных исследований в этом направлении, изучение и решение проблемы анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией является актуальным.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость маркеров метаболизма железа в течении анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

Материалы и методы

Обследовано 148 детей с хронической HBV-инфекцией в возрасте от 7 до 18 лет. В ходе комплексного обследования детей установлена высокая частота анемии воспаления у 94,6% детей. Больные дети были распределены на 2 группы: 85 (60,7%) детей с рефрактерным вариантом (РА), у которых в анамнезе отмечалась резистентность к лечению ферропрепаратами (I группа), и 55 (39,3%) больных с нерепрактерным вариантом анемии воспаления (нРА), у которых отмечалась положительная динамика при лечении препаратами железа (II группа). В группе больных с РА было 57,8% детей с выраженной и 42,2% с умеренной активностью хронической HBV-инфекции. В группу с нРА вошли 72,4% детей с минимальной и 27,6% с умеренной активностью заболевания. Длительность заболевания составила $6,83 \pm 1,1$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 (Китай). Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcAb — методом ИФА с использованием наборов «Human» (Германия). ПЦР-исследование для качественного и количественного определения HBV DNA проводили наборами «Gene Pak

RNAPCR test», ООО «Изоген» (Россия). Специальные методы исследования включали определение методом ИФА: биологически активной формы пептида гепсидина-25 («Enzima Immunoassay», США); трансферрина (Tf), растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR), ферритина (Ft), сывороточного железа и С-реактивного белка (СРБ) («Accu-Bind», США); провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) («eBioscience», Австрия). По отношению уровня sTfR к десятичному логарифму Ft вычислялся индекс $sTfR/\log_{10}Ft$. Повышение значения индекса $sTfR/\log_{10}Ft > 2,0$ свидетельствует об истощении запасов железа в депо, а снижение индекса $sTfR/\log_{10}Ft < 1,0$ — о перегрузке организма железом, при уровне индекса $sTfR/\log_{10}Ft$ в пределах от 1–2 — о достаточном содержании железа в депо [15–17].

Ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы проводилось на аппарате «Philips», «ClearVue 650» (США). Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением программы «Excel-2007», «Statistica 6.0» и вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изучение гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от вариантов течения анемии воспаления показало (табл. 1), что средние значения эритроцитов (RBC) и гемоглоби-

на (Hb) были снижены в рассматриваемых группах до $3,9 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$ и $110,9 \pm 0,64 g/l$ у детей с РА и до $3,8 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$ и $109,2 \pm 1,0 g/l$ у детей с нРА соответственно, при контроле — $4,62 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ и $130,6 \pm 2,47 g/l$ ($p < 0,001$).

При анализе эритроцитарных индексов гемограммы были получены различия, где изменялись морфологические характеристики эритроцитов и степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Так, по параметру среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) у детей с нРА была выявлена гипохромная анемия, тогда как в группе детей с РА — нормохромная ($p < 0,01$). Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) у детей рассматриваемых групп был снижен относительно контроля ($p < 0,001$), особенно среди больных с нРА (до $318,4 \pm 1,7 g/l$). Анализ среднего объема эритроцитов (MCV) у детей на фоне нРА выявил микроцитарную анемию, со сниженными средними значениями до $78,4 \pm 0,74 fl$ ($p < 0,01$ к группе сравнения и контролю). В отличие от детей с нРА, для детей с РА была характерна нормоцитарная анемия $82,5 \pm 0,55 fl$. В параметрах анизоцитоза эритроцитов (RDW) отмечалась другая тенденция: если средние значения RDW повышались до $14,8 \pm 0,17\%$ на фоне нРА ($p < 0,01$), то у детей с РА — RDW практически не различались от контроля ($p > 0,05$).

О патологии тромбоцитарного гомеостаза у детей с хронической HBV-инфекцией свидетельствовала нередко выявляемая тромбоцитопения.

Таблица 1

Показатели гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n=85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n=55	Контроль
RBC $\times 10^{12}/l$	$3,9 \pm 0,05^*$	$3,8 \pm 0,06^*$	$4,62 \pm 0,07$
Hb, g/l	$110,9 \pm 0,64^*$	$109,2 \pm 1,0^*$	$130,6 \pm 2,47$
Ht%	$32,5 \pm 0,29^*$	$33,5 \pm 0,47^*$	$38,3 \pm 0,56$
MCV, fl	$82,5 \pm 0,55^a$	$78,4 \pm 0,74^*$	
Микроцитарная	$75,4 \pm 0,44^*$ (34,1%)	$75,9 \pm 0,4^*$ (76,4%)	$86,2 \pm 0,67$
Нормоцитарная	$86,2 \pm 0,43$ (65,9%)	$85,6 \pm 1,0$ (23,6%)	
MCH, pg	$30,0 \pm 0,2^a$	$25,7 \pm 0,30^*$	
Гипохромная	$25,5 \pm 0,31^*$ (32,9%)	$24,9 \pm 0,21^*$ (85,5%)	$32,5 \pm 1,77$
Нормохромная	$30,4 \pm 0,05$ (67,1%)	$30,4 \pm 0,33$ (14,5%)	
MCHC, g/l	$319,0 \pm 1,5^*$	$318,4 \pm 1,7^*$	$340,0 \pm 2,51$
RDW, %	$13,8 \pm 0,15^a$	$14,8 \pm 0,17^*$	$13,0 \pm 0,89$
Гомогенный	$13,0 \pm 0,08$ (76,5%)	$13,4 \pm 0,1$ (36,4%)	(100%)
Гетерогенный	$16,3 \pm 0,22^{*a}$ (23,5%)	$15,7 \pm 0,1^*$ (63,6%)	
PLT, $10^9/l$	$107,460 \pm 4,05^{*a}$	$250,000 \pm 3,1^*$	$270,100 \pm 6,2$
MPV, мкм ³	$9,0 \pm 0,08^{*a}$	$8,4 \pm 0,06$	$8,3 \pm 0,15$
PDW, %	$17,2 \pm 0,07^{*a}$	$16,2 \pm 0,08$	$15,97 \pm 0,08$
PCT, %	$0,10 \pm 0,01^{*a}$	$0,19 \pm 0,0^*$	$0,21 \pm 0,01$

Достоверность различий: * — к группе контроля; ^a — между I и II группами ($p < 0,05 - 0,001$).

Изменения тромбоцитов часто возникают при хронических вирусных заболеваниях печени и могут способствовать усугублению кровоточивости слизистых и образованию экхимозов с развитием тяжелого геморрагического синдрома. Так, при сравнительном анализе средних значений тромбоцитов (PLT) обращало на себя внимание снижение его уровня у детей с РА до $(107,460 \pm 4,05 \times 10^9/l)$, что было в более чем 2,3 раза ниже аналогичного показателя детей с нРА и контрольных значений ($p < 0,001$). Такую же картину наблюдали в отношении тромбокрита (РСТ), ($p < 0,001$ к контролю). В параметрах среднего объема тромбоцитов (MPV) и анизацитоза тромбоцитов (PDW) у детей с РА отмечалось достоверное повышение средних значений до $9,0 \pm 0,08$ мкм³ и $17,2 \pm 0,07\%$, ($p < 0,001$). В отличие от детей с нРА, данные показатели практически не различались с контрольными значениями ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты сопоставительного анализа гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией позволили выявить при РА нормоцитарную (65,9%), нормохромную (67,1%) анемию, тромбоцитопению (91,7%) и снижение тромбокрита (89,4%), тогда как при нРА — микроцитарную (76,4%), гипохромную (85,5%) анемию с гетерогенным анизоцитозом (63,6%). Выявленный характер изменений в общем анализе крови свидетельствовал о различии генеза развития вариантов течения анемии воспаления и предопределил дальнейший ход исследования — выяснение патогенетических механизмов развития с целью выявления диагностических аспектов.

Известно, что гепсидин синтезируется в гепатоцитах в виде 25 аминокислотного пептида (биологически активная форма) и является одним из основных гуморальных регуляторов метаболизма железа в организме. Транскрипцию mRNA гепсидина в гепатоцитах индуцируют провоспалительные цитокины через внутриклеточный JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигнальный путь [18–21]. В связи с этим следующим этапом явилось установ-

ление значимости провоспалительных цитокинов и пептида гепсидина-25 в формировании течения анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Так, изучение маркеров системного воспаления (IL-1, IL-6, СРБ) позволило установить высокий воспалительный индекс у обследованных больных (табл. 2).

Средний уровень IL-1 был повышен в обеих группах, но с большей выраженностью у детей с РА ($9,81 \pm 0,63$ pg/ml против $8,22 \pm 0,45$ pg/ml детей с нРА, $p < 0,05$, при контроле $6,45 \pm 0,34$ pg/ml, $p < 0,001$). Такая же картина высматривалась в отношении IL-6, где его уровень повышался до $12,85 \pm 0,50$ pg/ml у детей с РА, что было достоверно ($p < 0,05$) выше показателей детей с нРА ($9,20 \pm 0,43$ pg/ml) и контроля ($7,75 \pm 0,75$ pg/ml), причем статистической разницы между последними не было установлено ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась в показателях СРБ.

Учитывая высокие значения параметров провоспалительных цитокинов у детей с хронической HBV-инфекцией, следовало бы предположить выявление высоких значений пептида гепсидина-25 [22, 23]. Вопреки этому, динамика гепсидина-25 выявила неоднозначные результаты (рис.).

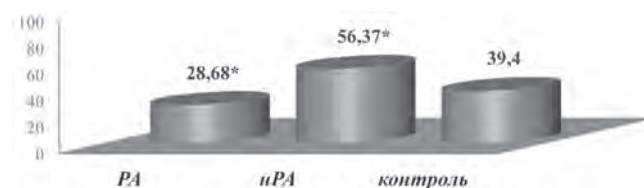


Рис. Уровень гепсидина-25 у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от вариантов анемии воспаления, ng/ml; * — достоверность различий к группе контроля ($p < 0,01$)

Подавляющее большинство (91,7%) больных с РА имели низкий уровень гепсидина-25 ($28,68 \pm 0,6$ ng/ml). Напротив, в группе детей с нРА у 81,9% средний показатель был высокий ($56,37 \pm 1,6$ ng/ml при контроле $39,4 \pm 6,5$ ng/ml, $p < 0,01$). При этом обращало на себя внимание, что в группе РА более половины (57,8%) детей были с выраженной активностью хро-

Таблица 2

Маркеры системного воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n = 85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n = 55	Контроль
IL-1, pg/ml	$9,81 \pm 0,63^* \text{ а}$	$8,22 \pm 0,45^*$	$6,45 \pm 0,34$
IL-6, pg/ml	$12,85 \pm 0,50^* \text{ а}$	$9,20 \pm 0,43$	$7,75 \pm 0,75$
СРБ, mg/l	$1,38 \pm 0,19^* \text{ а}$	$0,71 \pm 0,06^*$	$0,37 \pm 0,10$

Достоверность различий: * — к группе контроля; а — между I и II группами ($p < 0,05$ — 0,001).

нической HBV-инфекции, тогда как в группе нРА — большинство детей (72,4%) с минимальной активностью заболевания. На наш взгляд, в случаях нРА это связано с сохранностью гепатоцитов и рассматривается как допустимый процесс в виде ответа повышения синтеза гепсидина-25 на воспалительный стимул, а в случаях РА, вопреки высокому воспалительному индексу, снижение уровня гепсидина-25 связано с усилением мезенхимально-воспалительных процессов в печени, накоплением свободных радикалов, что в целом приводит к несостоятельности рецепторных структур на мембранах гепатоцитов с развитием блока внутриклеточной регулирующей системы синтеза данного пептида, снижению компенсаторных возможностей организма и прогрессированию заболевания. Это также подтверждалось изучением уровня гепсидина-25 в зависимости от давности заболевания. Так, самые высокие средние значения данного показателя выявлялись среди детей с хронической HBV-инфекцией при давности заболевания до 3 лет ($62,90 \pm 4,8 \text{ ng/ml}$). При давности заболевания от 3 до 5 лет средние значения уровня гепсидина-25 снижались до $28,12 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$. Вместе с тем, самые низкие значения были выявлены при давности хронической HBV-инфекции свыше 5 лет, где средние значения показателя были снижены до $16,47 \pm 0,6 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$ между сравниваемыми группами). Таким образом, при хронической HBV-инфекции у детей повышенный уровень гепсидина-25 в ранних периодах заболевания принимал тенденцию к снижению по мере увеличения патологического процесса в печени и давности болезни.

Принимая во внимание, что гепсидин-25 является основным регулятором метаболизма железа, в котором непосредственно участвуют ключевые представители феррокинетики (трансферрин, ферритин, трансферриновые рецепторы и т.д.), возникла дальнейшая необходимость расшифровки динамики данных маркеров у детей с хронической HBV-инфекцией на фоне анемии воспаления

[24–27]. Сравнительный анализ маркеров метаболизма железа выявил неоднозначность в параметрах (табл. 3).

Исследование сывороточного железа выявило его снижение у всех больных, особенно среди детей с нРА ($p < 0,001$). При этом наиболее высокий уровень Ft оказался у больных с РА (в более чем 4,4 раза относительно группы детей с нРА и в 2,1 раза относительно контроля). В отличие от этого, уровень Tf у детей с РА был низкий ($p < 0,01$). Наряду с этим, в изменениях sTfR отмечалась следующая тенденция. Если у детей с РА параметр имел приближенные значения к контролю и статистически не различался ($sTfR - 1,34 \pm 0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$, $p > 0,05$), то в группе детей с нРА показатель был значительно повышен ($sTfR - \text{до } 2,76 \pm 0,03 \text{ } \mu\text{g/ml}$, при контроле $sTfR - 1,38 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Согласно источникам информационной литературы, моноисследование маркеров Ft, Tf и sTfR обладает низкой информативностью в диагностике железодефицитных состояний [28]. Следовательно, для выявления точных запасов железа в организме при хронической HBV-инфекции у детей необходим метод, позволяющий дифференцированно подходить к диагностике анемии воспаления. Для оценки статуса железа у детей с хронической HBV-инфекцией мы использовали расчетный показатель — индекс $sTfR/\log_{10} Ft$, изменения которого отражают уровень запасов железа в организме [29]. Так, в наших исследованиях оценка индекса свидетельствовала о том, что дети на фоне нРА имели истинный дефицит железа (индекс $sTfR/\log_{10} Ft - 2,237 \pm 0,18$, в то время как больные с РА имели перераспределительный дефицит железа (индекс $sTfR/\log_{10} Ft - 0,904 \pm 0,02$), свидетельствующий о перегрузке железом организма (при контроле $sTfR/\log_{10} Ft - 1,45 \pm 0,030$, $p < 0,001$). Факт диагностической значимости данного показателя феррокинетики подтверждался высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (83%) индекса $sTfR/\log_{10} Ft$ (табл. 4.).

Таблица 4

Таблица 3

Феррокинетические маркеры у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n = 85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n = 55	Контроль
Сывороточное железо, мкмоль/л	$8,49 \pm 0,117^a$	$5,22 \pm 0,07^*$	$15,4 \pm 0,86$
Ft, ng/ml	$130,8 \pm 1,93^a$	$29,9 \pm 1,41^*$	$62,2 \pm 1,21$
Tf, mg/dl	$162,2 \pm 0,90^a$	$355,0 \pm 1,48^*$	$275,6 \pm 4,4$
sTfR, $\mu\text{g/ml}$	$1,34 \pm 0,02^a$	$2,76 \pm 0,03^*$	$1,38 \pm 0,02$

Достоверность различий: * — к группе контроля; ^a — между I и II группами ($p < 0,05 - 0,001$).

Информативность показателей феррокинетики при хронической HBV-инфекции у детей [27]

Показатель	Чувствительность	Специфичность
Ft, ng/mL	59%	93%
sTfR, µg/mL	86%	49%
Индекс sTfR/ log ₁₀ Ft	81%	83%

Определение уровня сывороточного Ft в крови характеризовалась довольно низкой чувствительностью — до 59%, но высокой специфичностью — 93%. Так же, как и определение в сыворотке, sTfR показало относительно высокую чувствительность (до 86%), но низкую специфичность (до 49%), в связи с чем последние показатели отличались более низкой информативностью по отношению к индексу sTfR/log₁₀Ft.

Таким образом, мы пришли к выводу, что у детей с хронической HBV-инфекцией на фоне анемии воспаления для установления дефицита железа истинного либо накопительного генеза необходимо вычисление индекса sTfR/log₁₀Ft. Выявленные приоритеты в генезе развития и дифференциальной диагностике анемии воспаления с позиций изучения уровня пептида гепсидин-25 и феррокинетических маркеров служат научно обоснованной базой для создания лабораторной основы диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Результаты сопоставительного анализа проведенного исследования подчеркнули неоднозначность патогенетических аспектов развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей и предопределили направление для дальнейшего углубленного изучения данного вопроса, в частности, изучение молекулярных механизмов патогенеза развития РА, а также создали предпосылки для разработки патогенетически обоснованных схем терапии и совершенствования принципов лечения.

Заключение

При хронической HBV-инфекции у детей в генезе развития анемии воспаления установлено два патогенетических варианта: «истинный» дефицит железа с раскладкой ферромаркеров по типу железодефицитной анемии, характерный для нРА, и перераспределительный дефицит железа по типу гемосидероза, свойственный для РА. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является сопоставление параметров индекса sTfR/log₁₀Ft (нРА>2,0; РА<1,0) с ориентировочным уровнем гепсидина-25: при РА<28,68ng/ml, при нРА>56,37ng/ml. Своевременная дифференциальная диагностика вариантов течения анемии воспаления позволяет ис-

ключить необоснованное назначение препаратов железа и способствовать снижению развития прогрессирующих форм хронической HBV-инфекции у детей.

Литература

- Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E. Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.
- EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370–398.
- Учайкин, В.Ф. Инфекционная гепатология / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чердиченко, А.В. Смирнов. — М.: ГЕОТАР-медиа, 2012. — 640 с.
- Gish R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. / R.G. Gish [et al.] // *Antiviral Res* 2015;121:47-58.
- WHO/Global hepatitis report; 2017.
- Авдеева, М.Г. Особенности эритроцитарного звена гемограммы у больных хроническим гепатитом С вне этиотропного лечения и на фоне комбинированной противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином / М.Г. Авдеева [и др.] // *Инфекционные болезни*. 2013 — Т.11, № 4. — С.12–18.
- Жданов, К.В. Метаболизм железа у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне противовирусного лечения / К.В. Жданов [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2009. — № 1. — С. 41–48.
- Сафонова, М.В. Анемии при хронических диффузных заболеваниях печени / М.В. Сафонова, И.В. Козлова, А.Г. Новосельцев // *Казанский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 92, № 6. — С. 883–887.
- Смирнов, О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета / О.А. Смирнов // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 2010. — №5. — С.10–15.
- Смирнов, О.А. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных / О.А. Смирнов, О.Н. Смирнова // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2016 — Т.8, № 3. — С. 100–106.
- Иноятова, Ф.И. Подходы к диагностике и лечению анемии воспаления у детей с хронической вирусной патологией печени / Ф.И. Иноятова [и др.]. — Ташкент, 2015. — 48 с.
- Toima S. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. / S.Toima [et al.] // *Journal of American science*. 2010.-№6 (12). P.145-154.
- Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. / E. Tsochatzis [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. 2010 — 17. P-800–806.
- Lin D. Decreased serum hepcidin concentration correlates with brain iron deposition in patients with HBV related cirrhosis / D.Lin [et al.] // *Plos one*. V 8. Issue 6 5551. P.1-9.
- Punnonen K. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency / K. Punnonen [et al.] // *Blood*, Vol 89, No 3 1997: pp 1052-1057.
- Милованова, С.Ю. Анемии при острых и хронических заболеваниях печени / С.Ю. Милованова [и др.] // *Клиническая гепатология*. — 2006. — № 2. — С. 16–22.
- Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. / Oustamanolakis P. [et al.] // *Annals of gastroenterology*. 2011;24:108-114.
- Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. / C. Camaschella // *ASH Education Program Book*. 2013; 1: 1-8.

19. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood research*. 2013; 48(1):10-15.
20. Wrighting D. Interleukin 6 induces hepcidin expression through STAT3 / D. Wrighting, N. Andrews // *Blood*. — 2013. — V.108. — P.3204-3209.
21. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. / T. Ganz // *Blood*. — 2011; 117 (17) :4425-4433.
22. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T.Ganz, E. Nemeth // *Annu Rev Med*. 2011; 62:347-360.
23. Knutson M. D. Iron sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // *Annu Rev Nutr*. — 2010. — №30. — P. 149-171.
24. Алиева, А.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях / А.М. Алиева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2017. — №1. — С. 21–26.
25. Мещерякова, Л.М. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение / Л.М. Мещерякова [и др.] // *Онкогематология*. — 2014. — № 3. — С. 67–71.
26. Рукавицын, О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицын // *Онкогематология*. — 2012. — Т. 5, № 4. — С. 296–304.
27. Саркисянц, Н.К. Патогенетическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С / Н.К. Саркисянц, Э.Г. Григорян // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 2013. — № 3. — С. 56–59.
28. Балашова, Е.А. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — № 4. — С. 31–36.
29. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. / B.S.Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // *American journal of Hematology*. 2011.-86:923-927.
10. Smirnov O.A. Anemia in chronic diseases and tumors: modern data about pathogenesis and perspectives in patients treatment. / O.A. Smirnov, O.N. Smirnova // *Herald of the Northwestern State Medical university named after I.I. Mechnikov*. 2016. — V.8. №3. S.100-106.
11. Inoyatova F.I. Approaches to the diagnosis and treatment of anemia of inflammation in children with chronic viral liver disease. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Guidelines*. Tashkent 2015 p.48.
12. Toima S. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. / S.Toima [et al.] // *Journal of American science*. 2010. — №6 (12). P.145-154.
13. Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. / E. Tsochatzis [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. 2010 — 17. P-800–806.
14. Lin D. Decreased serum hepcidin concentration correlates with brain iron deposition in patients with HBV related cirrhosis / D.Lin [et al.] // *Plos one*. V 8. Issue 6 5551. P.1-9.
15. Punnonen K. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency / K. Punnonen [et al.] // *Blood*, Vol 89, No 3 1997: pp 1052-1057.
16. Milovanova S.YU. Anemia in acute and chronic liver diseases. / S.YU.Milovanova [et al.] // *Clinical hepatology*. — 2006. — №2. — S. 16-22.
17. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. / Oustamanolakis P. [et al.] // *Annals of gastroenterology*. 2011;24:108-114.
18. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. / C. Camaschella // *ASH Education Program Book*. 2013; 1: 1-8.
19. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood research*. 2013; 48(1):10-15.
20. Wrighting D. Interleukin 6 induces hepcidin expression through STAT3 / D. Wrighting, N. Andrews // *Blood*. — 2013. — V.108. — P.3204-3209.
21. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. / T. Ganz // *Blood*. — 2011; 117 (17) :4425-4433.
22. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T.Ganz, E. Nemeth // *Annu Rev Med*. 2011; 62:347-360.
23. Knutson M. D. Iron sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // *Annu Rev Nutr*. — 2010. — №30. — P.149-171.
24. Aliyeva A.M. Ideas about the metabolism of iron in children in normal and infectious diseases. / A.M. Aliyeva [et al.] // *Children's infections*. 2017. — №1. S. 21-26.
25. Meshcheryakova L.M. The main mechanisms of regulation of iron metabolism and their clinical significance. / L.M. Meshcheryakova [et al.] // *Oncohematology*. — 2012. — Т.5 №3. S. 67-71.
26. Rukavitsin O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases. / O.A. Rukavitsin // *Oncohematology*. — 2012. — Т.5 №4. S. 296-304.
27. Sarkisyants N.K. Pathogenetic significance of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C. / N.K. Sarkisyants, E.G. Grigoryan // *R.ZH.G.G.K.* 2013. — №3. S. 56-59.
28. Balashova E.A. Modern approaches to the diagnosis of iron deficiency anemia in children. / E.A. Balashova, L.I. Mazur // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. — 2015. — №4. — S 31-36.
29. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. / B.S.Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // *American journal of Hematology*. 2011.-86:923-927.

References

1. Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370–398.
3. Uchaykin V.F. Infectious hepatology. / V.F. Uchaykin // Monograph, publishing company GEOTAR-media. Moscow 2012. S. 640.
4. Gish R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. / R.G. Gish [et al.] // *Antiviral Res*. 2015;121:47-58.
5. WHO/ Global hepatitis report;2017.
6. Avdeyeva M.G. Features of erythrocyte hemogram in patients with chronic hepatitis C outside of etiotropic treatment and on the background of combined antiviral therapy with pegylated interferons and ribavirin. / M.G. Avdeyeva [et al.] // *Infectious diseases*. — 2013. T.11. — №4. S. 12-18.
7. ZHDanov K.V. Iron metabolism in patients with chronic viral hepatitis C against the background of antiviral treatment. / K.V. ZHDanov [et al.] // *Journal of infectology*. — 2009. — №1. S. 41-48.
8. Safonova M.V. Anemia in chronic diffuse liver diseases. / M.V. Safonova [et al.] // *Kazan Medical Journal*. 2011. — T92 №6. S. 883-887.
9. Smirnov O.A. Iron-regulatory hormone of the liver hepcidin and its place in the innate immune system. / O.A. Smirnov // *R.Zh.G.G.K.* 2010. — №5. S. 10-15.

Авторский коллектив:

Иноятова Флора Ильясовна — заведующая отделом гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, д.м.н., профессор, академик Российской академии медико-технических наук, академик Академии наук Республики Узбекистан; тел.: +998-71-228-78-27, +998-71-229-38-75, e-mail: hepar.child@yandex.ru

Икратова Нодира Анваровна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: nodira.ikramova@yandex.ru

Иногамова Гульноза Захиджановна — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: igz.science@yandex.ru

Кадырходжаева Хилола Маруфовна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: khilolakhadirxodjaeva@mail.ru

Абдуллаева Феруза Гафуровна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: fabdullaeva@yandex.com

Валиева Наргиза Кабилджановна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: nargizvalieva.yandex.ru

Ахмедова Акида Хотамовна — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: akida_63@mail.ru

ТЯЖЕЛЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.П. Козлова¹, М.М. Костик^{2,3}, М.Д. Кузнецова¹, М.Ф. Дубко², Л.С. Снегирева², А.Л. Шавкин⁴, Е.А. Лигостаева⁵, О.Л. Копчак⁶, С.М. Игнатьева¹, Т.С. Богомолова¹, Н.Н. Климко¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

⁵Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

⁶Кировская областная детская клиническая больница, Киров, Россия

Invasive fungal infections in children with rheumatic diseases

O.P. Kozlova¹, M.M. Kostik^{2,3}, M.D. Kuznetsova¹, M.F. Dubko², L.S. Snegireva², A.L. Shavkin⁴, E.A. Ligostaeva⁵, O.L. Kopchak⁶, S.M. Ignatieva¹, T.S. Bogomolova¹, N.N. Klimko¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

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

³National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴City Children's Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

⁵Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁶Kirov's Regional Children's Clinical Hospital, Kirov, Russia

Резюме

Введение. У детей с ревматическими заболеваниями тяжелые грибковые инфекции (инвазивные микозы) изучены недостаточно.

Цель. Проанализировать факторы риска, клинические проявления и результаты лечения инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы. Диагностику и оценку результатов лечения инвазивных микозов проводили на основании критериев EORTC/MSGERS, 2019. Провели обзор литературы из международных баз данных Pubmed и Web of Science за последние 15 лет.

Результаты. При ретроспективном многоцентровом исследовании выявили 8 детей с ИМ и ревматическими заболеваниями: АНЦА-ассоциированный васкулит (n=4), системная красная волчанка (n=3), ювенильный ревматоидный артрит (n=1). Медиана возраста составила 13,5 лет (8–17), мальчики – 67%. Инвазивный аспергиллез диагностировали у 5 пациентов, инвазивный кандидоз – у 3. Установлены факторы риска развития инвазивных микозов: высокая активность ревматологического заболевания (100%), применение системных глюкокортикостероидов (преднизолон $\geq 0,3$ мг/кг/сут) более 21 дня (87,5%), применение иммунодепрессантов (87,5%), недавняя (≤ 2 недели) пульс-терапия системными глюкокортикостероидами (75%), гемофагоцитарный синдром (62,5%), выраженная нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (62,5%), лимфоцитопения ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (37,5%). При инвазивном аспергиллезе у всех пациентов выявили поражение легких, при инвазивном кандидозе – кандидемия. Антифунгальную терапию

Abstract

Introduction. In children with rheumatic diseases, severe fungal infections (invasive mycoses – IM) are not well understood.

Objectives. To analyze risk factors, disease course of IM in children with systemic rheumatic diseases.

Materials and methods. For diagnosis of IM were used criteria EORTC/MSGERS, 2019. We reviewed the literature over the past 15 years on IM in children with rheumatic diseases from the international databases Pubmed and Web of Science.

Results. In retrospective multicenter study were included 8 children with IM and systemic rheumatic diseases: ANCA-associated vasculitis (n=4), systemic lupus erythematosus (n=3), juvenile rheumatoid arthritis (n=1). Median age was 13,5 (8–17) y., boys – 67%. Invasive aspergillosis was diagnosed in 5 patients and invasive candidiasis – 3. The risk factors of invasive mycoses were high rheumatic disease activity (100%), corticosteroids (prednisolone $\geq 0,3$ mg/kg/d) use for ≥ 21 d (87,5%), immunosuppressive therapy (87,5%), recent (≤ 2 weeks) pulse steroid therapy (75%), hemophagocytic lymphohistiocytosis (62,5%), prolonged (≥ 10 days) severe neutropenia ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$) (62,5%), and prolonged (≥ 10 days) lymphopenia ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) (37,5%). In patients with invasive aspergillosis the involved organ was the lung, in patients with invasive candidiasis a candidemia was diagnosed. All patients received antifungal therapy. The overall 30 days survival rate was 37,5%.

Conclusions. Children with high rheumatic diseases activity and intensive treatment with immunosuppressive

получали 100 % пациентов. Общая выживаемость больных в течение 30 дней от диагностики ИМ составила 37,5 %.

Вывод. Детей с высокой активностью ревматических заболеваний и интенсивной иммуносупрессивной терапией следует отнести к группе риска развития ИМ с возможной высокой летальностью.

Ключевые слова: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-ассоциированный васкулит, инвазивные микозы, ревматологические заболевания, системная красная волчанка.

Введение

Проблема инвазивных микозов (ИМ) у детей с ревматическими заболеваниями изучена недостаточно, в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации [1, 2]. Поздняя диагностика и неадекватная терапия способствуют высокой летальности при ИМ в этой группе пациентов [1, 3, 4–8].

Цель исследования — проанализировать факторы риска, клинические проявления и результаты лечения ИМ у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы

Представлены описание клинического случая и результаты ретроспективного многоцентрового исследования ИМ у детей с ревматическими заболеваниями. Для диагностики и оценки эффективности лечения ИМ использовали критерии диагностики, разработанные Европейской организацией по изучению и лечению рака и Микологической исследовательской группой Национального института аллергии и инфекционных болезней США (EORTC/MSGERC, 2019) [9]. Идентификацию культур микромицетов проводили по морфологическим свойствам. Для определения антигена *Aspergillus* (галактомананна) в сыворотке крови и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) в сыворотке крови выше 0,5, БАЛ — выше 1,0.

Активность ревматического заболевания оценивали при помощи индексов активности (SLEDAI, SLEDAI-2K, BVAS).

Провели обзор литературы из международных баз данных Pubmed и Web of Science за последние 15 лет, посвященной ИМ у детей с ревматическими заболеваниями. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-ассоциированный васкулит (AAB), инвазивные микозы, ревматологические заболевания, системная красная волчанка (СКВ).

agents should be considered as patients with a high risk of invasive mycoses with a high mortality.

Key words: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-associated vasculitis, invasive mycoses, rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus.

Клинический случай

В феврале 2018 г. в детскую больницу поступила девочка 16 лет с жалобами на боли в суставах и длительное повышение температуры до субфебрильных цифр. Из анамнеза известно, что диагноз «Системная красная волчанка» был установлен в 2015 г. Пациентка получала преднизолон в дозе 1 мг/кг/день в течение последних 3 месяцев.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, температура тела в подмышечной впадине — 38°C. При осмотре — отечность мягких тканей лица и век. При аускультации над легочными полями жесткое дыхание. Влажные средне-пузырчатые хрипы. ЧДД — 24/мин. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. У девочки рецидивировали носовые кровотечения. На 20-й день госпитализации состояние пациентки ухудшилось, диагностировали острый респираторный дистресс-синдром. Отмечали выраженное возбуждение, цианоз, гипоксию с FiO_2 — 55%, PO_2 — 43%, одышку с ЧДД — 40/мин, а также повторяющиеся эпизоды обильного носового кровотечения и развитие олигурии. Пациентка была переведена в ОРИТ, где проводили ИВЛ с жесткими параметрами ($\text{FiO}_2=0,5$, $V=320$ ml, $f=28$, $\text{PEEP}=10$), антибактериальную, антикоагуляционную терапию, поддержку гемодинамики, стимуляцию диуреза. На 23-й день госпитализации у больной развилась желудочковая фибрилляция, внезапная остановка сердца. Реанимационные мероприятия прошли успешно. В последующем состояние пациентки расценивали как тяжелое, находилась в состоянии комы. Девочке диагностировали острое повреждение почек, отмечали повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 297 ммоль/л, мочевины до 45,2 ммоль/л, протеинурии до 3 г/сут, анурию и анасарку, что потребовало проведения гемодиализа. Активность системной красной волчанки составила по SLEDAI-2K более 20 баллов. Пациентка получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1 г/сут в течение 3 дней, с последующим переходом на преднизолон 10 мг/кг/сут. Несмотря на проводимую терапию, развился гемофагоцитарный синдром (трехростковая ци-

топления, гиперферритинемия, повышение ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатия потребления).

На 23-й день госпитализации на рентгенограмме грудной клетки были выявлены двусторонние интерстициальные инфильтраты, инфильтративные изменения в S3 левого легкого, уплотнение нижней доли левого легкого (рис. 1).

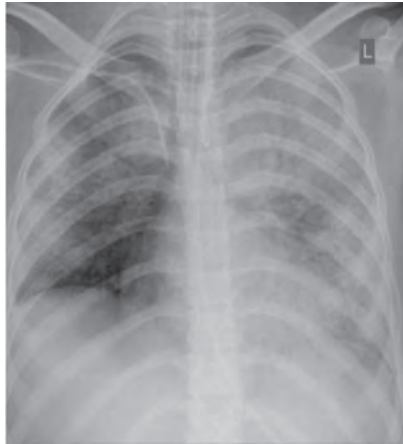


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки

Пациентке выполнили фибробронхоскопию (ФБС). При микроскопии БАЛ обнаружены множество грибковых гиф с ветвлением 45°. При посеве БАЛ получен рост *Aspergillus niger*. Результаты исследования БАЛ на галактоманнан и Monofluo *P. jirovecii* были отрицательными (рис. 2).

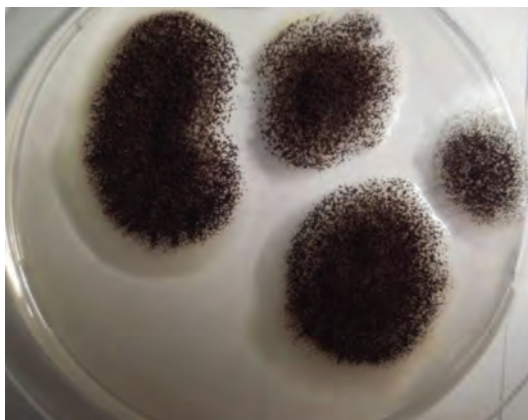


Рис. 2. Рост *Aspergillus niger* при посеве БАЛ на агаризованную среду Сабуро

На основании наличия у иммуноскомпрометированной пациентки объективных признаков поражения легких, данных рентгенографии органов грудной клетки и результатов микологического обследования диагностировали инвазивный аспергиллез с поражением легких. Больной назначили каспофунгин в дозе 70 мг в первый день, затем 50 мг в день, уменьшили дозу глюкокортикостероидов (дексаметазон 10 мг/м²/день с последующим

снижением дозы), а также выполнили инфузию внутривенного иммуноглобулина. Со второго дня отметили частичную положительную динамику (уменьшение кашля, снижение температуры тела до субфебрильной), но сохранялись одышка и гипоксия, требующие ИВЛ. Функция почек и гемодинамические показатели постепенно улучшились. Общая длительность гемодиализа составила 5 суток. На 12-й день лечения на контрольной КТ грудной клетки выявили инфильтрат в S6 левого легкого (рис. 3). На 19-й день лечения каспофунгин заменили на вориконазол в дозе 400 мг/сутки.



Рис. 3. КТ ОГК, 12-й день. Инфильтрат в S6 левого легкого

На 23-й день лечения инвазивного аспергиллеза на контрольной КТ грудной клетки определили полости в S6 правого легкого, которые расценили как закономерное течение инвазивного аспергиллеза (рис. 4). В этот же день пациентке провели контрольную фибробронхоскопию. При микроскопии БАЛ грибы не обнаружили, при посеве БАЛ роста грибов не было.

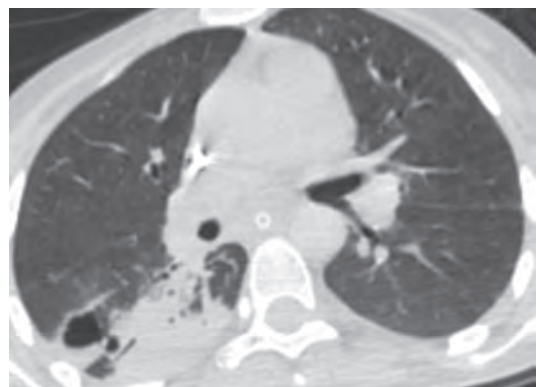


Рис. 4. КТ легких, 23-й день лечения. Полости в S6 левого легкого

Общая длительность антимикотической терапии составила 78 дней. К этому времени у пациентки не было клинических и лабораторных проявлений инфекции, а также признаков инвазивного аспергиллеза на компьютерной томографии легких.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе выявили 8 детей с ИМ и ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка ($n=3$), АНЦА-ассоциированный васкулит ($n=4$), ювенильный ревматоидный артрит ($n=1$)). Возраст пациентов составил 8–17 лет (медиана 13,5 лет). Большинство были мальчики – 67%. «Вероятный» инвазивный аспергиллез по критериям EORTC/MSG, 2019 диагностировали у 4 пациентов, «доказанный» инвазивный аспергиллез – 1, «доказанный» инвазивный кандидоз – 3. У всех пациентов инвазивный микоз развился в первые 3 года ревматического заболевания. Активность ревматического заболевания была очень высокая. Были выявлены факторы риска развития ИМ: высокая степень активности ревматического заболевания (100%); применение системных глюкокортикостероидов (сГКС) $\geq 0,3$ мг/кг/сут. более 21 дня (87,5%); применение цитостатиков и иммунодепрессантов (87,5%) (циклофосфамид – 62,5%, ритуксимаб – 50%, тоцилизумаб – 37,5%, инфликсимаб – 12,5%); недавняя (≤ 2 недель) пульс-терапия сГКС (75%); гемофагоцитарный синдром (62,5%), выраженная нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (62,5%), лимфопения ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (37,5%).

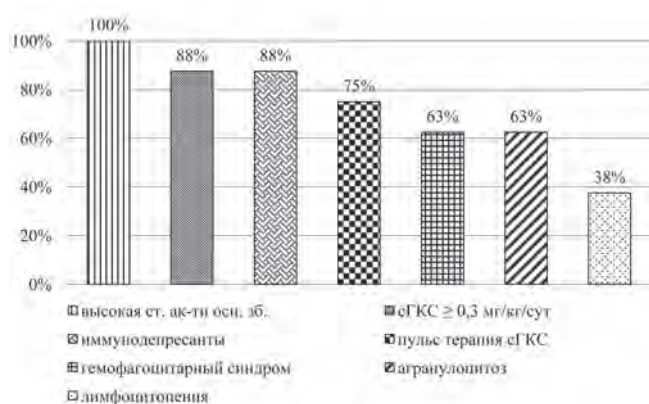


Рис. 5. Факторы риска развития инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями

Наиболее частой локализацией инвазивного аспергиллеза были легкие (100%), у 2 пациентов была острая почечная недостаточность, что потребовало применение гемодиализа, у 1 пациента, по данным аутопсии, развился генерализованный аспергиллез. Инвазивный кандидоз протекал как кандидемия.

Все пациенты получали противогрибковую терапию (вориконазол – 3, флуконазол – 2, позаконазол – 1, микафунгин – 1, каспофунгин – 1). 2 пациента (25%) выжили и 6 умерли (75%). Общая 30-дневная выживаемость с момента диагностики ИМ составила 37,5%.

Публикации, посвященные ИМ у больных ревматическими заболеваниями, состоят в основном из описания случаев и серий случаев. Согласно данным литературы, частота ИМ у ревматологических больных составляет от 0,5–0,6% в странах Европы до 7,5% в Колумбии [3–7]. У детей частота ИМ составила 3,9%, но это данные одного исследования, посвященного ИМ у детей с СКВ [10]. Выраженность и тяжесть ИМ зависят от особенностей патогенеза ревматологического заболевания и степени иммуносупрессии [3, 10–12].

К основным факторам риска развития ИМ у пациентов с ревматическими заболеваниями, в первую очередь СКВ, относят высокую степень активности основного заболевания, длительное применение высоких доз системных глюкокортикостероидов, применение иммунодепрессантов, в том числе биологических иммуносупрессоров [3, 6, 10–12]. Ряд авторов отмечают такие факторы риска, как наличие перикардального заболевания, гипокомплементемия, лимфопению, недавнее применение пульс-терапии системными глюкокортикостероидами, сопутствующие бактериальные инфекции и виремию ЦМВ [7].

Течение ревматического заболевания у детей, как правило, характеризуется высокой активностью и скоростью развития органических повреждений [13]. Инвазивные микозы чаще возникают в первые годы течения ревматического заболевания [7, 10] и связаны с высокой степенью активности основного заболевания, причем чаще такая тенденция наблюдается при СКВ. При этом инфекционный процесс может усугубить или имитировать активность [11] или вызвать рецидив основного заболевания [10]. Для оценки активности, течения и исхода СКВ разработаны специальные шкалы. У обследованных пациентов с СКВ индекс активности основного заболевания оценивали с помощью шкалы SLEDAI и SLEDAI-2K (это индекс оценки общей активности заболевания, который включает 24 основных показателя СКВ) [13]. В исследовании M.F. Silva et al. ИМ был зарегистрирован у 33 из 852 детей с СКВ. Тяжесть основного заболевания оценивали по шкале SLEDAI-2K. Сравнивали активность основного заболевания у пациентов с ИМ и без. У пациентов с ИМ отмечали очень высокую степень активности основного заболевания, средний балл SLEDAI-2K составил 28 (диапазон 24–41). Авторы указывают, что высокая степень активности основного заболевания ($\text{SLEDAI} > 20$) является независимым фактором риска развития ИМ [10].

Системные глюкокортикостероиды до сих пор занимают одно из первых мест в противовоспалительной терапии ревматических заболеваний. Применение сГКС сопряжено с многочисленными нежелательными эффектами, которые возрастают

при увеличении дозы и длительности терапии [11]. Длительное (более 3 недель) применение системных глюкокортикостероидов в дозе более 0,3 мг /кг массы тела (в перерасчете на преднизолон) является фактором риска развития оппортунистической инфекции, в том числе ИМ [9]. Высокая текущая доза сГКС была идентифицирована как один наиболее значимый фактор риска развития ИМ [1, 3, 6, 10, 11, 14, 15]. Fang et al. провели систематический анализ публикаций о криптококкозе у взрослых пациентов с СКВ с 1966 по 2015 г. Исследование показало, что летальность была выше у пациентов, принимавших до развития криптококкоза преднизолон ≥ 30 мг/день [6]. M.L. Hung et al. в посвященном инвазивному аспергиллезу у пациентов с СКВ исследовании указывают, что дозы преднизолон ≥ 20 мг/день являются фактором риска развития ИМ [7]. В исследовании M.F. Silva у получавших преднизолон ≥ 60 мг/день детей была более высокая летальность при ИМ [10]. Следует отметить, что некоторые авторы не выявили у ревматических пациентов связи развития ИМ с кумулятивной дозой сГКС [4].

Биологические иммуносупрессоры, такие как моноклональные антитела с антилимфоцитарной активностью, ингибиторы ФНО- α и пр., находят все большее применение в клинической практике благодаря высокой эффективности в лечении иммунопатологических заболеваний. Моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или «провоспалительным» цитокинам обеспечивают «точечное» блокирование ключевых моментов воспаления, что позволяет контролировать активность ревматологического заболевания и достигать стойкой ремиссии у ряда больных [2, 16–18]. Применение этих препаратов меняет естественные иммунные реакции и ассоциируется с повышенным риском оппортунистических инфекций, в том числе ИМ. В литературе недостаточно данных, нет обзоров и мета-анализов посвященных развитию ИМ у детей, получавших ингибиторы провоспалительных цитокинов. Тем не менее, согласно данным Seminerio et al., грибковые инфекции развиваются у 4% пациентов после первого курса лечения ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб) в сочетании с другими иммунодепрессантами и сГКС у взрослых и детей с ревматологическими заболеваниями. Возраст начала применения инфликсимаба, длительность и степень тяжести основного заболевания не влияли на развитие ИМ. Вероятность развития ИМ зависела от длительности применения ингибиторов провоспалительных цитокинов (через 1 год — 1,6%; 2 года — 2,8%; 5 лет — 12,4%, 10 лет — 16,5%) [17]. G. Horneff et al. провели систематический обзор инфекционных осложнений у детей с ревматическими заболеваниями, кото-

рые получали ингибиторы провоспалительных цитокинов. Вероятность инфекционных осложнений на 100 пациент-лет при использовании инфликсимаба составила 3,42, голимумаба — 3,03, адалимумаба — 1,42, этарнецепта — 1,28. К сожалению, вероятность развития ИМ не анализировали [16]. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликовало подробные рекомендации по химиопрофилактике и лечению ИМ у детей. При использовании ингибиторов ФНО- α рекомендовано оценивать риск развития ИМ с учетом возраста, состояния пациента и активности основного заболевания, характера места жительства и перемещения пациента, а также вида ФНО- α и сопутствующего иммуномодулирующего лечения [19].

В представленном клиническом случае ИМ развился на фоне реактивного гемофагоцитарного синдрома (ГФС), в основе которого лежит неконтролируемая активация цитотоксических Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов (гистиоцитов), что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и прямо или опосредованно приводит к тяжелой органной дисфункции [20, 21]. Чаше ГФС описывают как осложнение гематологических заболеваний [20]. При ревматологической патологии вызванная самой болезнью и усугубляемая иммуносупрессивной терапией иммуносупрессия может приводить к реактивному ГФС с ассоциированной инфекцией или без нее. Так и сама инфекция, в том числе ИМ, может стать причиной развития реактивного ГФС [20, 21].

Согласно данным литературы, у пациентов с ревматологическими заболеваниями основные возбудители ИМ — *Candida* spp. [3, 4, 11, 16]. Но ряд исследований указывают на распространение криптококкоза в ряде регионов, таких как Тайвань, что, вероятно, отражает высокую частоту возникновения криптококкоза в данном регионе [6]. У детей с СКВ основными возбудителями ИМ также были *Candida* spp., составившие 2,35% патогенов всех инфекционных осложнений, однако наиболее частой причиной летального исхода стал инвазивный аспергиллез [10].

Согласно данным литературы, при развитии ИМ летальность пациентов с ревматическими заболеваниями составляет от 23% до 53% [3, 5–8, 21]. M.F. Silva et al. показали, что развитие ИМ приводит к достоверному увеличению летальности у детей с СКВ: 51,5% против 20%, $p = 0,001$ [10], что совпадает с нашими результатами.

Заключение

Основные факторы риска развития инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями — высокая активность фоновой патологии, длительное применение системных глюко-

кортикостероидов и иммуносупрессоров, в том числе ингибиторов провоспалительных цитокинов. Основные возбудители инвазивных микозов у данной категории больных — *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. Локализацией инвазивного аспергиллеза являются легкие, инвазивный кандидоз протекает как кандидемия. Общая 30-дневная выживаемость составила 37,5%. Детей с тяжелым течением системных ревматических заболеваний и интенсивной иммуносупрессивной терапией следует отнести к группе риска развития инвазивных микозов с возможной высокой летальностью.

Литература

1. Белов, Б.С. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях / Б.С. Белов, Д.В. Буханова, Г.М. Тарасова // Современная ревматология. — 2018. — № 12(1). — С.47–54.
2. Шадривова, О.В. Клинический случай инвазивного аспергиллеза легких на фоне применения ингибитора фактора некроза опухоли — альфа / О.В. Шадривова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2016. — Т.18, № 4. — С. 23–26.
3. Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2018. — 27(7). — P.1116-1122. doi: 10.1177/0961203318763743.
4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C S Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis // *Arthritis Rheum*. — 2014. — 44(3). — P.325-330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
5. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, Zhan Z, Chen D Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus*. — 2019. — 28(1). — P.77-85. doi: 10.1177/0961203318817118.
6. Wenjie Fang, Min Chen, Jia Liu, Ferry Hagen, Abdullah MS, Al-Hatmi, Peilian Zhang, Yun Guo, Teun Boekhout, Danqi Deng, Jianping Xu, Weihua Pan, Wanqing Liao Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review // *Emerg Microbes Infect*. — 2016. — 5(9). — e95. doi: 10.1038/emi.2016.93.
7. Hung ML, Liao HT, Chen WS, Chen MH, Lai CC, Tsai CY, Chang DM. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality // *Lupus*. — 2018. — 27(12). — 1944-1952. doi: 10.1177/0961203318796294.
8. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. // *Mycoses*. — 2017. — 60(4). — P.222-229. doi: 10.1111/myc.12576.
9. Donnelly P., Chen S., Kauffman C., Steinbach W., Baddley J., Verweij P., Clancy C., Wingard J., Lockhart S., Groll A., Sorrell T., Bassetti M., Akan H. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, Clinical Infectious Diseases, 2019, ciz1008. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
10. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, Campos LM, Okuda EM, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus // *J Rheumatol*. — 2015. — 42(12). — P.2296-2303. doi: 10.3899/jrheum.150142.
11. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses // *Arthritis Res Ther*. — 2011. — 13(4). — R139. doi:10.1186/ar3453.
12. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis*. — 2014. — 58(12). — P.1649–1657. doi:10.1093/cid/ciu185.
13. Кучинская Е.М. Современные основы формализованного описания течения системной красной волчанки у детей / Е.М. Кучинская, М.М. Костик, В.Г. Часнык // Педиатр. — 2017. — Т. 8. — № 2. — С. 68–80. doi: 10.17816/PED8268-80.
14. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: An analysis of 15 cases and a literature review // *Rheumatology*. — 2007. — 46. — P.539–544.
15. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients // *Lupus* 2012. — 21. — P.1011–1016.
16. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology // *Curr Rheumatol Rep*. — 2015. — 17:66.
17. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009 // *Dig Dis Sci*. — 2013. — 58. — P.797–806.
18. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature // *Clin Infect Dis*. — 2013. — 57. — P.1318–1330.
19. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2012. — 54. — P. 830–837.
20. Румянцев, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей / А.Г. Румянцев [и др.]. — 2015. — М / ГОСТ Р 56034-2014. — 38 с.
21. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillemin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):633-639.

References

1. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases // *Modern Rheumatology Journal*. - 2018. - 12 (1). - P. 47–54. (in Russian)
2. Shadrivova O.V., Kozlova O.P., Desyatik E.A., Shagdileva E.V., Borzova Yu.V., Bogomolova T.S., Ignatieva S.M., Trofimova O.A., Klimko N.N. A clinical case of invasive pulmonary aspergillosis against the background of the use of an inhibitor of tumor necrosis factor - alpha // *Problems of medical mycology*. - 2016. - T.18, No. 4. - S. 23-26. (in Russian)
3. Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2018. — 27(7). — P.1116-1122. doi: 10.1177/0961203318763743.

4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C S Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis // *Arthritis Rheum.* — 2014. — 44(3). — P.325-330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
5. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, Zhan Z, Chen D Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus.* — 2019. — 28(1). — P.77-85. doi: 10.1177/0961203318817118.
6. Wenjie Fang, Min Chen, Jia Liu, Ferry Hagen, Abdullah MS, Al-Hatmi, Peilian Zhang, Yun Guo, Teun Boekhout, Danqi Deng, Jianping Xu, Weihua Pan, Wanqing Liao Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review // *Emerg Microbes Infect.* — 2016. — 5(9). — e95. doi: 10.1038/emi.2016.93.
7. Hung ML, Liao HT, Chen WS, Chen MH, Lai CC, Tsai CY, Chang DM. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality // *Lupus.* — 2018. — 27(12). — 1944-1952. doi: 10.1177/0961203318796294.
8. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. // *Mycoses.* — 2017. — 60(4). — P.222-229. doi: 10.1111/myc.12576.
9. Donnelly P., Chen S., Kauffman C., Steinbach W., Baddley J., Verweij P., Clancy C., Wingard J., Lockhart S., Groll A., Sorrell T., Bassetti M., Akan H. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, *Clinical Infectious Diseases*, 2019, ciz1008. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
10. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, Campos LM, Okuda EM, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus // *J Rheumatol.* — 2015. — 42(12). — P.2296-2303. doi: 10.3899/jrheum.150142.
11. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses // *Arthritis Res Ther.* — 2011. — 13(4). — R139. doi:10.1186/ar3453.
12. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis.* — 2014. — 58(12). — P.1649–1657. doi:10.1093/cid/ciu185.
13. Kuchinskaya E.M., Kostik M.M., Chasnyk V.G. Modern foundations of a formalized description of the course of systemic lupus erythematosus in children // *Pediatr.* - 2017. - Т. 8. - No. 2. - P. 68–80. doi: 10.17816 / PED8268-80. (in Russian)
14. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: An analysis of 15 cases and a literature review // *Rheumatology.* — 2007. — 46. — P.539–544.
15. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients // *Lupus* 2012. — 21. — P.1011–1016.
16. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology // *Curr Rheumatol Rep.* — 2015. — 17:66.
17. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009 // *Dig Dis Sci.* — 2013. — 58. — P.797–806.
18. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-inhibitors: systematic review of the literature // *Clin Infect Dis.* — 2013. — 57. — P.1318–1330.
19. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2012. — 54. — P. 830–837.
20. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A., Novichkova G.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. - 2015. - М / GOST R 56034-2014. - 38 S. (in Russian)
21. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillevin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):633-639.

Авторский коллектив:

Козлова Ольга Петровна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-906-252-09-70, e-mail: olgakozlova07@gmail.com

Костик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, руководитель научно-исследовательской группы аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, д.м.н., главный внештатный специалист ревматолог детский Северо-Западного федерального округа Российской Федерации; тел.: +7-905-278-01-74, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Кузнецова Милена Дмитриевна — студентка 4-го курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-981-801-08-60, e-mail: d.milena.d@mail.ru

Дубко Маргарита Федоровна — доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-241-86-32, e-mail: mf-dubko@yandex.ru

Снегирева Людмила Степановна — врач, ревматолог педиатрического отделения № 3 (детская ревматология, кардиология) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-637-05-11, e-mail: l.s.snegireva@mail.ru

Шавкин Алексей Львович — заведующий отделением диализа Детской городской больницы № 1;
тел.: 8(812)735-48-38, e-mail: dialys.dgb@gmail.com

Лигостаева Елена Алексеевна — заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-918-554-57-95, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Копчак Ольга Леонидовна — врач-ревматолог Кировской областной детской клинической больницы, к.м.н.;
тел.: +7-963-554-55-08, e-mail: olgakopchak@mail.ru

Игнатьева Светлана Михайловна — заведующая НИЛ молекулярно-генетической микробиологии
Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного
государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-319-72-02,
e-mail: svetlana.ignatieva@szgmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов
Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного
государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-337-96-55,
e-mail: bogomol52@list.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии
Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор;
тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

К.Д. Ермоленко¹, Н.В. Гончар^{1,2}, Ю.В. Лобзин^{1,2}

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

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

Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms in children with rotavirus infection

K.D. Ermolenko¹, N.V. Gonchar^{1,2}, Yu.V. Lobzin^{1,2}

¹Children Research Clinical Centre of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Введение: ротавирусная инфекция является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста в странах, где не проводится рутинная вакцинация от данного заболевания. Заболеваемость ротавирусной инфекцией в России также остаётся на стабильно высоком уровне, приводя к колоссальному социально-экономическому ущербу. Помимо этого, у детей, перенесших тяжелые формы заболевания, существует риск формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, приводящих к снижению качества жизни детей на фоне длительного сохранения диспепсических явлений. Недостаточно изученными остаются патогенетические механизмы и факторы, предрасполагающие к формированию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у реконвалесцентов ротавирусной инфекции.

Цель: установить возможную роль нарушений микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования в формировании гастроэнтерологической патологии у детей – реконвалесцентов ротавирусной инфекции.

Материалы и методы: работа выполнена в 2014–2019 гг. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней. В ходе выполнения работы проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 60 детей в возрасте от 1 до 7 лет, перенесших ротавирусную инфекцию в тяжелой или среднетяжелой форме, с начала инфекционного заболевания с последующим трехлетним катamnестическим наблюдением. Особое внимание уделялось оценке микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования у исследуемой группы пациентов. Интерпретация диспепсических симптомов в катamnестический период проводилась на основании Римских критериев IV пересмотра.

Результаты: установлена структура расстройств желудочно-кишечного тракта после ротавирусной инфекции. Показано, что при ротавирусной инфекции отмечаются стойкие изменения микробиоты кишечника, характеризующиеся уменьшением количества симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* и избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Bacteroides fragilis*.

Abstract

Introduction: Rotavirus infection (RVI) is one of the most common childhood illnesses in countries where routine vaccination against the disease isn't introduced. The incidence of RVI in Russia remains at a consistently high level, leading to a huge socio-economic damage. In addition, in children who have undergone severe forms of the disease, have high risk of post-infectious functional disorders of the gastrointestinal tract (FD), leading to a decrease in the quality of life and prolonged persistence of dyspeptic phenomena. The pathogenetic mechanisms and factors predisposing to FD in RVI convalescents remain insufficiently studied.

The aim of the study was to establish the possible role of intestinal microbiocenosis disorders and immune response in the formation of gastroenterological pathology in children, convalescents of RVI.

Material and methods: The work was performed in 2014–2019, in Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. In the course of the implementation, a comprehensive clinical and laboratory examination was carried out for 60 children aged 1 to 7 years who had suffered RVI in a severe or moderate form, since the onset of infection followed by a three-year follow-up observation. Particular attention was paid to the assessment of intestinal microbiocenosis and immune response in the study group of patients. The interpretation of dyspeptic symptoms in the follow-up period was carried out on the basis of the Rome IV revision criteria. The structure of gastrointestinal tract disorders after rotavirus infection has been established.

Results: It was shown that with RVI, persistent changes in the intestinal microbiota are observed, characterized by a decrease in the number of symbiotic *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* and overgrowth of semipathogenic microorganisms, including *Bacteroides fragilis*.

Conclusion: A close relationship of a number of factors (a decrease in the level of virus-induced production of IFN γ and serum IgA, overgrowth of *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis* and a decrease in the level of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bacteroides thetaiotaomicron*) with the formation of FD in the follow-up period was revealed.

Заключение: выявлена тесная взаимосвязь ряда факторов (снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* и снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*) с формированием в катamnестическом периоде функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети, катamnез, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта.

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) является одним из наиболее распространённых заболеваний детского возраста в странах, где не проводится рутинная вакцинация от данного заболевания. Заболеваемость РВИ в России также остаётся на стабильно высоком уровне, приводя к колоссальному социально-экономическому ущербу. РВИ характеризуется большим разнообразием клинических форм по тяжести, топике поражения органов пищеварения и наличию внекишечных проявлений [1, 2].

Помимо прямого вреда здоровью в остром периоде РВИ, у детей, перенёвших тяжелые формы заболевания, существует риск формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) [3, 4], приводящих к снижению качества жизни детей на фоне длительного сохранения диспепсических явлений [5]. Частота развития и нозологическая структура постинфекционных ФРЖКТ остаются недостаточно изученными.

Не вполне ясны патогенетические механизмы и факторы, предрасполагающие к формированию ФРЖКТ у реконвалесцентов РВИ [6, 7]. Среди них наибольшее внимание уделяется постинфекционным нарушениям микробиоценоза кишечника и иммунного ответа организма ребёнка. Две данные группы факторов являются тесно связанными. В частности, ранее была доказана способность ряда симбиотических микроорганизмов играть важную роль в репарации и поддержании барьерной функции слизистой оболочки кишечника [8, 9], а также в гомеостазе противовоспалительных и провоспалительных цитокинов [10]. Нарушение их баланса может приводить к формированию висцеральной гиперчувствительности и хронического воспаления в кишечнике [11].

Цель исследования – установить возможную роль нарушений микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования в формировании гастроэнтерологической патологии у детей – реконвалесцентов РВИ.

Материалы и методы

Работа выполнена в 2014 – 2019 гг. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болез-

Key words: rotavirus infection, children, catamnesis, functional disorders of the gastrointestinal tract.

ней в отделе кишечных инфекций. В ходе выполнения работы проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 60 детей (36 девочек; 60% и 24 мальчика; 40%) в возрасте от 1 до 7 лет, перенёвших РВИ в тяжелой или среднетяжелой форме. Диагноз устанавливали на основании существующих клинических рекомендаций и стандартов, с учетом клиничко-анамнестических данных: острое начало заболевания с симптомами гастроэнтерита (рвота, диарея, лихорадка), наличие семейного эпидемиологического контакта или случаев острой кишечной инфекции (ОКИ) в детском коллективе, выявление ротавирусов, а также исключение других возбудителей по данным лабораторных исследований фекалий бактериологическим методом и ПЦР в режиме реального времени.

Тяжесть состояния пациента оценивалась на основании выраженности симптомов поражения ЖКТ, интоксикации и дегидратации с использованием индекса Кларка (ИК) [100]. Сумма баллов соответствовала тяжести течения ОКИ: 9 – 16 баллов – среднетяжелое течение, >16 баллов – тяжелое течение. В исследование включали только пациентов с показателями шкалы Кларка более 12 баллов.

Комплексную оценку микробиоценоза кишечника проводили в острый период и в период реконвалесценции ОВКИ с использованием трех методик: на 3 – 5-е сутки болезни (период I) микробный состав оценивался методом ПЦР-РВ, повторно с 18-го по 21-й дни болезни (период II) применяли ПЦР-РВ и метод бактериального посева.

Через 3 месяца после перенесённой РВИ для выявления СИБР в тонкой кишке применялся водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой.

Применялся набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), служащий для выявления общей бактериальной массы: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca/pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и *Candida spp.* Полученные данные с использованием специаль-

ной программы (ООО «АльфаЛаб») были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма в 1 г фекалий в десятичных логарифмах ($\lg$ КОЕ/г).

Исследование иммунного статуса детей проводилось в разгар РВИ на 3–5-й дни болезни (период I), а также в период реконвалесценции на 18–21-й дни болезни (период II). Иммунологическое исследование включало следующее: 1) изучение лейкограммы с определением уровня основных субпопуляций лейкоцитов; 2) определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG; 3) определение интерферонов статус.

Клинические наблюдения пациентов осуществлялись в период разгара болезни, ранней реконвалесценции, а также в ходе катамнестического наблюдения длительностью 12 месяцев с контрольными визитами каждые 3 месяца. В последующие 24 месяца пациенты находились под наблюдением дистанционно.

В исследования включались пациенты при следующих условиях: 1) отсутствие анамнестических данных и клинических симптомов органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе; 2) отсутствие эпизодов ОКИ в течение предшествующих 12 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования: 1) несоблюдение протокола исследования; 2) тяжелые и среднетяжелые формы ОКИ в период катамнестического наблюдения.

Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t -критерий Стьюдента. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. При анализе динамики показателей в процессе лечения использовали парный td -критерий и ранговый Ud -критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для анализа связи между признаками применялся ранговый корреляционный анализ (rs -критерий Спирмена). Достоверными считали результаты статистического анализа при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое течение РВИ

РВИ в исследуемой группе чаще протекала в среднетяжелой ($n = 52$; 86,7%), чем тяжелой ($n = 8$; 13,3%) форме (среднее значение ИК = $14,3 \pm$ баллов) с развитием диарейного синдрома ($n = 51$; 85%), рвотой ($n = 54$; 90%), болями в животе ($n = 50$; 83,3%) и синдромом интоксикации ($n = 59$; 98,3%). Продолжительность стационарного лечения определялась сроками исчезновения симптомов интоксикации, прекращения рвоты и нормализации сту-

ла и составляла в среднем около 6 дней ($6,5 \pm 1,2$). Тяжелая РВИ чаще отмечалась у мальчиков в возрасте до 3 лет с отягощенным по аллергопатологии преморбидным фоном и характеризовалось более длительным сохранением диарейного синдрома, частой многократной рвотой, а также повышением уровня мочевины, печеночных трансаминаз и СРБ.

Характеристика изменений микробиоценоза кишечника

Нарушения микробиоценоза кишечника в периоде I при РВИ характеризовались уменьшением уровня симбиотических микроорганизмов разной степени выраженности. В наибольшей степени был снижен средний уровень *Lactobacillus spp.* ($5,3 \pm 1,3 \lg$ КОЕ/г). Данный показатель был ниже референсных значений на $2 \lg$ КОЕ/г у 36 детей (60,0%). Для РВИ было также характерно повышение более чем на $2 \lg$ КОЕ/г *Bacteroides fragilis*, относимых к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ). Средний уровень данных микроорганизмов был повышен относительно ($11,9 \pm 1,2 \lg$ КОЕ/г). Также у 32 пациентов (53,3%) выявлено уменьшение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron* $> 2 \lg$ КОЕ/г.

Частота выявления избыточного роста УПМ составила 21,7% ($n = 13$). Наиболее часто отмечался рост *Proteus spp.* ($n = 5$; 8,3%).

Динамика изменений состава микробиоты кишечника в периоде II была положительной для большинства оцениваемых показателей, что свидетельствовало о восстановительных процессах на фоне выздоровления от РВИ. В то же время у 32 (54,3%) детей сохранялись выраженные изменения микробиоценоза.

Параметры иммунного ответа

При оценке уровня субпопуляций лимфоцитов в периоде I вне зависимости от этиологии ОКИ отмечалась отчетливая тенденция к снижению относительного и общего числа зрелых $CD3^+$ лимфоцитов: $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов и цитотоксических $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов по сравнению с референсными значениями. Указанные изменения большинством исследователей объясняются способностью ротавирусов индуцировать апоптоз лимфоцитов. Средний уровень $CD16^+$ натуральных киллеров, $CD19^+$ зрелых В-лимфоцитов и $CD25^+$ активированных лимфоцитов с рецептором ИЛ2 находился в пределах референсных значений, однако при детальном анализе показателей иммунограмм отдельных пациентов обращало на себя внимание наличие большого разброса значений относительных уровней субпопуляций лимфоцитов, более заметное в отношении $CD19^+$ и $CD25^+$ лимфоцитов, вероятно, связанное с инди-

видуальными особенностями иммунного реагирования детей.

При оценке антителообразования в периоде I не было выявлено отличий среднего уровня сывороточных иммуноглобулинов всех исследуемых классов от референсных значений. В периоде II наблюдалось повышение среднего уровня иммуноглобулинов по сравнению с периодом I, статистически значимое для IgA. Повышение уровня иммуноглобулинов на поздних этапах РВИ подтверждает значимость факторов гуморального иммунитета и, в частности, участие IgA в защите организма от ротавирусов.

Помимо этого, в периоде I было выявлено повышение сывороточного уровня ИФН γ у 43 детей (71,7%). Для периода II было характерно повышение сывороточных иммуноглобулинов, статистически значимое для IgA, на фоне нормализации уровня содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов и показателей интерфероновой статуса. При тяжелых формах РВИ в периоде II сохранялся повышенный уровень CD25⁺ активированных лимфоцитов и отсутствовало повышение уровня IgA и IgM. Подобные изменения свидетельствуют о нарушении механизмов поляризации иммунного ответа: сохранении активности клеточного звена иммунной системы и слабом действии механизмов гуморальной противовирусной защиты, играющей важнейшую роль в утихании воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника и формировании постинфекционной иммунной защиты.

Катамнестическое наблюдение

В ходе катамнестического наблюдения после полного клинического выздоровления от РВИ у 36 детей отмечалось появление симптомов ФРЖКТ, среди которых ведущими являлись абдоминальные боли и нарушение дефекации по типу запоров. Несколько реже отмечались симптомы «малой диареи» и быстрое насыщение. Максимальная частота появления симптомов наблюдалась в первые 6 месяцев катамнестического наблюдения.

Частота регистрации диспепсических явлений снижалась в динамике наблюдения и к 12 месяцу составила 16,7%. При интерпретации результатов катамнестического наблюдения на основании Римских критериев IV пересмотра ФРЖКТ были диагностированы у 14 детей (табл.).

В последующем было проведено сопоставление параметров иммунограмм, показателей микробиоценоза кишечника у детей, развивших в катамнестическом периоде ФРЖКТ (n = 14), и у детей с благоприятным течением катамнестического периода (n = 46).

Таблица

Структура функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей после РВИ

Нозологическая форма	N (%)
Функциональные запоры, n (%)	8 (13,3)
Функциональная диарея, n (%)	1 (1,7)
Функциональная абдоминальная боль, не классифицируемая в другие рубрики, n (%)	1 (1,7)
Функциональная диспепсия, n (%)	2 (3,3)
Синдром раздраженного кишечника, n (%)	2 (3,3)
Всего, n (%)	14 (23,3)

Показатели микробиоценоза кишечника у детей с ФРЖКТ в катамнестическом периоде характеризовались снижением уровня симбиотических *Bifidobacterium spp.* ($7,2 \pm 2,2$ и $8,5 \pm 2,3$ КОЕ/г соответственно, $p=0,07$), *Faecalibacterium prausnitzii* ($7,5 \pm 2,0$ и $8,7 \pm 2,1$ КОЕ/г соответственно, $p=0,04$) и *Bacteroides thetaiotaomicron* ($6,1 \pm 2,3$ и $8,2 \pm 1,5$ КОЕ/г соответственно, $p=0,01$). Нельзя исключить, что снижение уровня содержания данных бактерий могло быть ассоциировано с длительным поддержанием воспаления в кишечнике при вирусных гастроэнтеритах. Существенной особенностью *F. prausnitzii* является её участие в модулировании иммунного ответа организма в ответ на проникновение вирусов в эпителиоциты. Показано, что эти бактерии продуцируют бутират, активируя тем самым секрецию противовоспалительного и регуляторного цитокина ИЛ-10 и оказывая влияние на поляризацию иммунного ответа [12].

Статистически значимым неблагоприятным признаком развития ФРЖКТ являлось прогрессирование или сохранение дисбиотических нарушений кишечника в периоде II: снижение количества облигатных представителей микробиоты (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.* и *E. coli*) и увеличение содержания УПМ (*Proteus spp.* и других). Стоит отметить, что особенности повреждения микробиоценоза, выявляемые в периоде I, сохранялись в ряде случаев и периоде II. У пациентов с ФРЖКТ при исследовании в периоде II процессы нормализации микробиоценоза были недостаточно выражены, часто имело место сохранение признаков дисбиоза кишечника.

Анализ иммунограмм у наблюдаемых пациентов показал, что высоко значимыми для формирования ФРЖКТ оказались изменения, выявленные в периоде II: повышение уровня CD45⁺CD25⁺ им-

муноцитов, снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA. Вероятно, подобные изменения характеризуют комплекс иммунопатологических изменений, развивающихся после вирусных ОКИ, заключающихся в избыточной стимуляции клеточного звена иммунитета одновременно с недостаточной продукцией вируснейтрализующих антител. Именно миграцию активированных Т-лимфоцитов (в том числе с CD25⁺ фенотипом) в слизистую оболочку кишечника с последующим длительным поддержанием местного воспалительного процесса ряд учёных рассматривают в качестве одного из основных механизмов формирования ФРЖКТ [13, 14].

Описанные изменения характеризуют тесную взаимосвязь нарушений состава микробиоценоза кишечника и патологических вариантов иммунного реагирования у детей, способствующую формированию постинфекционных ФРЖКТ. В частности, заслуживает внимания то, что из 14 детей с диагностированными в катamnестический период ФРЖКТ у 10 имело место сочетание нескольких факторов риска: снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis*, а также снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Bacteroides thetaiotaomicron в настоящий момент рассматривается группами исследователей как один из ключевых микроорганизмов кишечного микробиоценоза, гармонизирующий сложные взаимодействия между типичными представителями кишечной микробиоты и иммунной системой [15]. Напротив, рост *Bacteroides fragilis* рассматривается как один из триггерных механизмов запуска местного воспаления в стенке толстой кишки [16], нарушения местного гомеостаза и канцерогенеза [17].

Несмотря на наличие значимых изменений в составе кишечной микробиоты у исследуемого контингента детей, остаётся не вполне доказанной роль именно ротавирусов в запуске данных патологических процессов. Исследования, проведённые на лабораторных животных, частично подтверждают данные, полученные в ходе наблюдения реконвалесцентов ротавирусных гастроэнтеритов [18]. Определённый вклад в формирование ФРЖКТ в катamnестическом периоде, несомненно, могут играть и другие факторы: в частности, лекарственная терапия, психоэмоциональный стресс на фоне пребывания в круглосуточном стационаре и др. Эти факторы могут быть учтены только при проведении больших многоцентровых исследований и привлечении данных, представленных различными группами исследователей.

Широчайшая распространённость РВИ порождает закономерный вопрос о возможных рисках

развития ФРЖКТ у значительного количества детей всех возрастов. Необходимо отметить, что указанные в исследовании закономерности применимы для тяжёлых и среднетяжёлых форм ротавирусной инфекции и не могут быть экстраполированы на лёгкие формы инфекции. В условиях наличия эффективных средств профилактики тяжёлого течения данного заболевания в виде вакцинации, рутинно применяемых в подавляющем числе стран мира, полученные нами данные подтверждают неоспоримость целесообразности внедрения вакцины от ротавирусов в национальный календарь вакцинации в нашей стране.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что при РВИ отмечаются стойкие изменения микробиоты кишечника, характеризующиеся уменьшением количества симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii* и избыточным ростом УПМ, в том числе *Bacteroides fragilis*.

Сочетание таких факторов, как снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* и снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, может играть потенциальную триггерную роль в развитии ФРЖКТ у детей после РВИ.

Литература

1. Горелов, А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопр. соврем. педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 78–84.
2. Денисюк, Н.Б. Этиологическая структура и некоторые клинические особенности кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар г. Оренбурга / Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Мед. альманах. — 2013. — Т. 30, № 6. — С. 143–146.
3. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak / B. Zanini [et al.] // The American journal of gastroenterology. — 2012. — Vol. 107, № 6. — P. 891-899.
4. Григорович, М.С. Особенности эпидемиологического процесса и медико-социальные факторы развития острых кишечных инфекций и их исходов у детей / М.С. Григорович, С.В. Славинская // Вятский мед. вестн. — 2015. — Т. 46, № 2. — С. 34–37.
5. Nataro, J.P. Diarrhea among children in developing countries / J.P. Nataro // Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX. — Springer New York, 2013. — P. 73–80.
6. Spiller, R. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R. Spiller, C. Lam // J Neurogastroenterol Motil. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 258-268.
7. Thabane, M. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D.T. Kottachchi, J.K. Marshall // Aliment Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 535-544.
8. Бельмер, С.В. Функциональные и структурные нарушения органов пищеварения у детей: в поисках границ и критериев / С.В. Бельмер // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 4–7.

9. Moon, C. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine / C. Moon, T.S. Stappenbeck // *Current opinion in immunology*. — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 405-410.

10. Ouwerkerk, J.P. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface / J.P. Ouwerkerk, W.M. de Vos, C. Belzer // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 25-38.

11. Spiller, R.C. Infection, immune function, and functional gut disorders / R.C. Spiller // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2004. — Vol. 2, № 6. — P. 445-455.

12. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 1183-1189.

13. Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome: Can Neuroimmune Interactions Explain Symptoms? / P.A. Hughes [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 108, № 7. — P. 1066-1074.

14. Swain, S.L. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses / S.L. Swain, K.K. McKinstry, T.M. Strutt // *Nature Reviews Immunology*. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136-148.

15. Calo-Mata P. et al. Intestinal microbiota: first barrier against gut-affecting pathogens // *New Weapons to Control Bacterial Growth*. — Springer, Cham, 2016. — C. 281-314.

16. Rabizadeh S. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis // *Inflammatory bowel diseases*. — 2007. — T. 13. — № 12. — C. 1475-1483.

17. Ulger Toprak N. et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clinical microbiology and infection*. — 2006. — T. 12. — № 8. — C. 782-786.

18. Twitchell E. L. et al. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // *Gut pathogens*. — 2016. — T. 8. — № 1. — C. 1-18.

References

1. Gorelov, A.V. Rotavirusnaya infekciya u detej / A.V. Gorelov, D.V. Usenko // *Vopr. sovrem. pediatrii*. — 2008. — T. 7, № 6. — S. 78-84.

2. Denisjuk, N.B. Etiologicheskaya struktura i nekotorye klinicheskie osobennosti kishhechnykh infekcij u detej, gositalizirovannykh v infekcionnyj stacionar g. Orenburga / N.B. Denisjuk, YU.D. Kagan // *Med. al'manah*. — 2013. — T. 30, № 6. — S. 143-146.

3. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak / B. Zanini [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2012. — Vol. 107, № 6. — P. 891-899.

4. Grigorovich, M.S. Osobennosti epidemiologicheskogo processa i mediko-social'nye faktory razvitiya ostryykh kishhechnykh infekcij i ih iskhodov u detej / M.S. Grigorovich, S.V.

Slavinskaya // *Vyatskij med. vestn*. — 2015. — T. 46, № 2. — S. 34-37.

5. Nataro, J.P. Diarrhea among children in developing countries / J.P. Nataro // *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX*. — Springer New York, 2013. — P. 73-80.

6. Spiller, R. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R. Spiller, C. Lam // *J Neurogastroenterol Motil*. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 258-268.

7. Thabane, M. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D.T. Kottachchi, J.K. Marshall // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 535-544.

8. Bel'mer, S.V. Funkcional'nye i strukturnye narusheniya organov pishchevareniya u detej: v poiskah granic i kriteriev / S.V. Bel'mer // *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. — 2013. — T. 58, № 1. — C. 4-7.

9. Moon, C. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine / C. Moon, T.S. Stappenbeck // *Current opinion in immunology*. — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 405-410.

10. Ouwerkerk, J.P. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface / J.P. Ouwerkerk, W.M. de Vos, C. Belzer // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 25-38.

11. Spiller, R.C. Infection, immune function, and functional gut disorders / R.C. Spiller // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2004. — Vol. 2, № 6. — P. 445-455.

12. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 1183-1189.

13. Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome: Can Neuroimmune Interactions Explain Symptoms? / P.A. Hughes [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 108, № 7. — P. 1066-1074.

14. Swain, S.L. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses / S.L. Swain, K.K. McKinstry, T.M. Strutt // *Nature Reviews Immunology*. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136-148.

15. Calo-Mata P. et al. Intestinal microbiota: first barrier against gut-affecting pathogens // *New Weapons to Control Bacterial Growth*. — Springer, Cham, 2016. — S. 281-314.

16. Rabizadeh S. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis // *Inflammatory bowel diseases*. — 2007. — T. 13. — № 12. — S. 1475-1483.

17. Ulger Toprak N. et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clinical microbiology and infection*. — 2006. — T. 12. — № 8. — S. 782-786.

18. Twitchell E. L. et al. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // *Gut pathogens*. — 2016. — T. 8. — № 1. — S. 1-18.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Гончар Наталья Васильевна — руководитель отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-951-685-47-56, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: +7-921-930-15-14, e-mail: niidi@niidi.ru

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К SARS-COV-2 НАСЕЛЕНИЯ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН COVID-19

А.Ю. Попова¹, Е.Б. Ежлова¹, А.А. Мельникова¹, Е.А. Бабура² О.П. Михеенко³, Л.В. Лялина⁴, В.С. Смирнов⁴, Ж.Р. Молчанова², Я.В. Горбатова², М.Н. Харитонов³, А.Н. Зубова³, Т.Н. Погребная³, В.И. Данилова³, С.В. Кухарчук³, Е.В. Дудинская³, Т.В. Арбузова⁴, В.И. Ломоносова⁴, А.А. Тотолян⁴

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

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

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Калининградской области, Калининград, Россия

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Herd immunity of sars-cov-2 among the population of Kalinigrad region amid the COVID-19 epidemic

A.Yu. Popova¹, E.B. Ezhlova¹, A.A. Melnikova¹, E.A. Babura² O.P. Mikheenko³, L.V. Lyalina⁴, V.S. Smirnov⁴, J.R. Molchanova², Ya.V. Gorbato², M.N. Kharitonova³, A.N. Zubova³, T.N. Pogrebnaya³, V.I. Danilova³, S.V. Kukharchuk³, E.V. Dudinskaya³, T.V. Arbuzova⁴, V.I. Lomonosova⁴, A.A. Totolian⁴

¹ Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

² Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance for Kaliningrad region, Kaliningrad, Russia

³ Center for Hygiene and Epidemiology in Kaliningrad region, Kaliningrad Russia

⁴ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирная организация здравоохранения в феврале 2020 г. В Калининградской области первый случай (завозной) зарегистрировали в начале марта 2020 г., начало эпидемического нарастания пришлось на 14-ю неделю 2020 г., а пик заболеваемости был достигнут на 22-й неделе года, после чего отмечалось устойчивое снижение количества заболевших. Исследование популяционного иммунитета было проведено на 32-й неделе в период самого низкого уровня напряженности эпидемического процесса.

Цель. Оценка уровня популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Калининградской области в период эпидемической заболеваемости населения COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проведено в рамках первого этапа программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Российской Федерации. Отбор волонтеров для исследования проводили методом анкетирования и последующей рандомизации. В анализ включены результаты обследования 2675 человек. Количество волонтеров в возрастных группах варьировало от 314 до 493 человек. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic was announced by WHO in February 2020. In the Kaliningrad region, the first case (imported) was registered in early March 2020, the beginning of the epidemic increase fell on the 14th week. 2020, and the peak incidence was reached in the 22nd week of the year, after which there was a steady decrease in the number of cases. The study of population immunity was carried out at the 32nd week during the period of the lowest level of intensity of the epidemic process.

Purpose of the study. Assessment of the assessment of the level of population immunity to the SARS-CoV-2 virus among the population of the Kaliningrad region during the period of the epidemic incidence of the population of COVID-19.

Materials and methods. The study was carried out as part of the first stage of the Rospotrebnadzor program to assess population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Russian Federation. The selection of volunteers for the study was carried out by a questionnaire survey and subsequent randomization. The analysis includes the results of a survey of 2675 people. The number of volunteers in age groups ranged from 314 to 493 people. The results obtained were processed by the methods of variation statistics.

Results. The results obtained showed that the average seroprevalence in the population was 50.2 %, while the highest

Результаты. Полученные результаты показали, что средняя серопревалентность по популяции составила 50,2%, при этом наибольшая серопревалентность была выявлена в детской возрастной группе 1–17 лет (66,9%) и среди лиц в возрасте 18–29 лет (57,0). Достоверных половых различий не установлено (мужчины – 48,3 ± 1,6%, женщины – 51,1 ± 1,1%). Распределение доли серопозитивных по населенным пунктам области варьировало от 33,9% до 59,6%. Наибольшая доля серопревалентных в репрезентативных выборках выявлена среди лиц, занятых искусством/творчеством (55,3%), наименьшая – среди работников образования (42,0%). Среди реконвалесцентов COVID-19 уровень гуморального иммунитета достиг 94,6%. Большая часть серопозитивных волонтеров (95,2%) не имела каких-либо симптомов COVID-19, то есть относилась к категории бессимптомных носителей.

Вывод. Результаты обследования репрезентативной когорты волонтеров Калининградской области показали, что для них характерен высокий уровень популяционного иммунитета, позволяющий ожидать снижения напряженности эпидемического процесса.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-18, заболеваемость, серопревалентность, Калининградская область, население.

Введение

Большинство представителей семейства коронавирусов (CoV), открытых в 1931 г., патогенно для широкого круга рептилий, птиц и млекопитающих [1]. Все семейство разделяется на 4 подсемейства (α , β , γ , δ), включающие в общей сложности более 40 представителей, среди которых только в первых двух содержатся два α -CoV (229E, NL63) и два β -CoV (OC43, HKU1), вызывающие легкие самоограничивающиеся респираторные заболевания, называемые «common cold» [2, 3]. Подобная ситуация сохранялась до 16 ноября 2002 г., когда у 45-летнего мужчины из города Фошань развилось респираторное заболевание с лихорадкой, которая затем передалась членам его семьи. После этого 10 декабря заболел житель города Хэюань, который заразил медицинских работников в местной больнице. В течение последующих недель заболевание приобрело самоподдерживающийся характер [4]. Так возникла первая вспышка тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), во время которой заболело около 8000 человек, из них до 10% умерло [5].

Десятью годами позднее другой представитель β -CoV, возбудитель Ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV, вызвал пневмонию у пациента в Саудовской Аравии. Возникший в результате очаг заболеваемости привел к заражению 1626 пациентов с 586 смертями [6]. Благодаря своевременным усилиям обе вспышки удалось локализовать, тем не менее, MERS-CoV продолжал циркулировать, вызывая спорадические заболева-

seroprevalence was found in the child age group 1-17 years (66.9%) and among persons aged 18-29 (57.0). No significant gender differences were found (men – 48.3 ± 1.6%, women – 51.1 ± 1.1%). The distribution of the proportion of seropositive people in the settlements of the region varied from 33.9% to 59.6%. The largest share of seroprevalence in the representative samples was found among people engaged in art / creativity (55.3%), the smallest – among educational workers (42.0%). Among COVID-19 convalescents, the level of humoral immunity reached 94.6%. Most of the seropositive volunteers (95.2%) did not have any symptoms of COVID-19, that is, they belonged to the category of asymptomatic carriers.

Output. The results of a survey of a representative cohort of volunteers in the Kaliningrad region showed that they are characterized by a high level of population immunity, which makes it possible to expect a decrease in

Key words: coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-18, incidence, seroprevalence, Kaliningrad region, population

ния. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на январь 2020 г. общее число случаев составило 2519, из них 866 человек умерло [7].

После идентификации второго патогенного представителя CoV (MERS-CoV) было высказано мнение о том, что на этом их история не заканчивается. Вероятнее всего, эти патогенные вирусы никуда не исчезнут, а продолжат свою эволюцию и вызовут новые очаги заболеваний в популяции людей [8]. Это предположение полностью подтвердилось в декабре 2019 г., когда на морском рынке китайского города Ухань был зарегистрирован первый случай новой пневмонии, который послужил причиной кластерной заболеваемости других жителей города [9]. В последующие несколько дней вирус быстро распространился по различным территориям Китая (КНР), а вследствие активной миграции населения – и в другие страны. Стремительное распространение инфекции вынудило ВОЗ 11 марта 2020 г. объявить пандемию новой коронавирусной болезни (coronavirus disease 2019 – COVID-19). Вызвавший пандемию вирус был назван SARS-CoV-2 [10].

В последующие месяцы заболевание продолжало интенсивно распространяться, захватывая все новые территории и государства. По состоянию на 1 сентября 2020 г. в мире зарегистрировано 25,9 млн случаев заболевания (заболеваемость 3,31 на 100 тыс. человек), из них: умерло 867 844 (смертность 3,3%), выздоровело 18,4 млн (70,9% от числа зараженных). Наибольшее число инфици-

рованных лиц выявлено в США (6,3 млн), Бразилии (3,9 млн) и Индии (3,8 млн). В Российской Федерации число зараженных составило 1 005 000 человек [https://coronavirus-monitor.ru/]. Наибольшая заболеваемость на территории России зарегистрирована в Москве (263 684 чел.), Московской области (68 537 чел.) и Санкт-Петербурге (37 041 чел.).

Калининградская область в рейтинге российских территорий по уровню заболеваемости находится на 64-м месте с 3463 зараженными (заболеваемость — 342 на 100 000 населения). Первый случай COVID-19 был зарегистрирован 06.03.2020 г. у жительницы Калининграда, вернувшейся из Милана (Италия) через Гданьск (Польша). После этого с 10-ю по 13-ю неделю 2020 г. заболевание проявлялось в виде единичных случаев (рис.). С 14-й по 22-ю неделю отмечался практически экспоненциальный рост, и на 22-й неделе он достиг максимума, составившего 31,2 на 100 000 населения. Начиная с 23-й недели, рост сменился устойчивым трендом на снижение количества заражений, продолжавшийся до 26-й недели. В дальнейшем процесс стабилизировался на уровнях 8,3–13,4 случая на 100 тыс. населения. На этом практически стабильном уровне на 32-й неделе было проведено исследование периферической крови добровольцев на серопревалентность. Таким образом, можно считать, что исследование осуществлялось в оптимальный срок, пришедшийся на фазу стабилизации заболеваемости COVID-18.

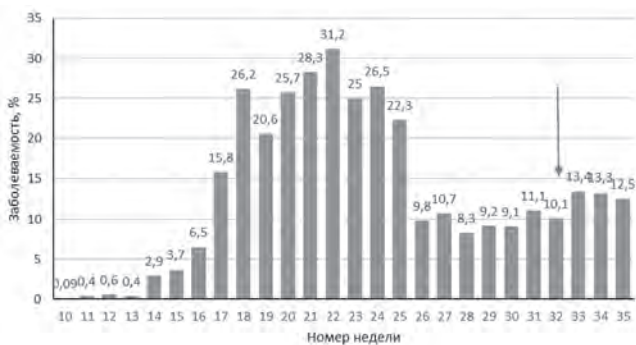


Рис. Понедельная заболеваемость инфекцией COVID-19 населения Калининградской области. Красной стрелкой отмечен период взятия крови для исследования на серопревалентность к SARS-CoV-2 (3–7 августа 2020 г.)

Основная задача этого исследования состояла в оценке уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV. Хорошо известно, что скорость и масштаб распространения инфекции зависят от уровня серопревалентности населения [11]. Считается, что инфекционный процесс развивается до тех пор, пока в популяции есть восприимчивые особи. Вместе с тем, по мере развития эпидемического процесса возникает ситуация, при которой по мере увеличения числа переболевших или вакцинированных (при нали-

чии вакцины) индивидуумов, имеющих иммунитет к возбудителю, наблюдается снижение уровня заболеваемости. При достижении определенного порога лиц, имеющих невосприимчивость к этиологическому агенту, эпидемический процесс самопроизвольно завершается. Считается, что такой порог составляет минимум 60% [12, 13]. По данным Н.Е. Randolph и L.B. Barreiro [14], ключевой величиной, характеризующей способность вируса к распространению, является основное число воспроизводства R_0 , определяющее, сколько человек потенциально может заразить один больной. Авторы считают, что для SARS-CoV-2 это число равно 3. Применяя формулу $1-1/R_0$, получаем значение 0,67, это значит, что активность COVID-19 начнет снижаться при достижении доли серопревалентных лиц в районе 67%. [14]. Применяя этот метод, исследователь получает точный инструмент, позволяющий не только оценивать уровень коллективного иммунитета, но и планировать структуру и направленность коллективного иммунитета, а также оценивать их эффективность. При этом основным инструментом управления эпидемического процесса является доля серопревалентных лиц в очаге инфекции.

Цель исследования — изучение специфического гуморального иммунного ответа и оценка уровня популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Калининградской области.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках первого этапа широкомасштабной программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации, разработанной при участии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ [15]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Отбор волонтеров для исследования проводили методом анкетирования и последующей рандомизации. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Объем выборки определяли по формуле:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

где:

n — объем выборки;

t — уровень точности (для 95% ДИ $t = 1,96$);

p — оценочная распространенность изучаемого явления (в данном случае при 50% = 0,5);

m — допустимая ошибка — 5% [16].

В исследовании приняли участие 2939 волонтеров, распределенных на 7 возрастных групп, в состав которых входило от 316 до 495 волонтеров (табл. 1). Учитывая быстрое созревание иммунной системы у детей, детская возрастная группа была разделена на три подгруппы: дети 1–6 лет (56 человек), 7–13 лет (146 человек) и 14–17 лет (115 человек). Соотношение мужчин и женщин составило 928 человек (31,6%) и 2011 человек (68,4%) соответственно, т.е. женщин было в 2,2 раза больше.

Численность участников каждого округа Калининградской области находилась в диапазоне 14–1590 человек и была пропорциональна численности населения округов.

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении, составила 1,3% (37 человек), а доля волонтеров, имевших признаки острого респираторного заболевания (ОРЗ) в день обследования, — 2,6% (76 человек).

Взятие крови осуществляли из локтевой вены в количестве 3 мл в вакутейнеры с ЭДТА. Исследование плазмы крови проводили с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (Набор реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG») производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» в соответствии с инструкцией разработчика.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel и VinPepi (версия 11.65). Номинальные данные описывали в абсолютных значениях, а производные — в процентных долях. Корреляционную зависимость оценивали методом

Пирсона по программе статистического пакета Excell. Для оценки достоверности различий показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Серопревалентность среди жителей Калининградской области (см. табл.1), по сравнению с другими территориями [15,17], была наиболее высокой и составила $50,2 \pm 0,9\%$ (1475/2939). Наибольшая доля серопозитивных лиц была выявлена среди детей в возрасте 1–17 лет ($66,9 \pm 2,6\%$). По принятым критериям это высокий уровень коллективного иммунитета, превышающий пороговое значение [14]. В детской группе IgG выявлялись среди детей в возрасте 1–6 лет ($71,4 \pm 6,0\%$), 7–13 лет ($62,3 \pm 4,0\%$) и 14–17 лет ($70,4 \pm 4,3\%$). Это свидетельствует о том, что сформировавшийся коллективный иммунитет среди детей находится на пороговом уровне или даже превышает его, что может способствовать снижению риска эпидемического нарастания заболеваемости COVID-19 среди детей. Немного не доходит до порога коллективного иммунитета уровень серопревалентности в возрастной группе 18–29 лет ($57,0 \pm 2,5\%$). Эта группа представляет особый интерес, поскольку в нее входят студенты и военнослужащие срочной службы. Можно полагать, что и среди них риск возникновения вспышки будет ниже, чем, например, среди 70-летних ($43,4 \pm 2,8\%$), тем не менее, соблюдение мер противозидемической защиты представляется на данном этапе оправданным. В целом, ситуацию по серопревалентности можно определить как устойчивую. Возможно, относительная изолированность региона и средняя плотность населения позволили добиться подобного результата. Представляется, что особое внимание, с точки зрения эпидемиологической защиты, стоит обратить на людей старшего возраста (от 70 лет и выше), среди которых доля серопревалентных лиц оказалась наименьшей (см. табл. 1).

Таблица 1

Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Калининградской области в 2020 г.

Возрастная группа, лет		Число обследованных, человек	В том числе:		Серопревалентность, % ($M \pm m$)
			Есть IgG антитела	Нет IgG антител	
1–17		317	212	105	$66,9 \pm 2,6^*$
В том числе:	1–6	56	40	16	$71,4 \pm 6,0^*$
	7–13	146	91	55	$62,3 \pm 4,0^*$
	14–17	115	81	34	$70,4 \pm 4,3^*$
18–29		395	225	170	$57,0 \pm 2,5^*$
30–39		465	220	245	$47,3 \pm 2,3$
40–49		488	249	239	$51,0 \pm 2,3$
50–59		493	218	275	$44,2 \pm 2,2$

Окончание таблицы 1

Возрастная группа, лет	Число обследованных, человек	В том числе:		Сeropревалентность, % ($M \pm m$)
		Есть IgG антитела	Нет IgG антител	
60–69	465	214	251	46,0 $\pm$ 2,3
70 и более	316	137	179	43,4 $\pm$ 2,8*
ИТОГО:	2939	1475	1464	50,2 $\pm$ 0,9

Звездочкой отмечены достоверные различия в большую или меньшую сторону относительно среднепопуляционного уровня.

Сeropревалентность не имела половых различий и составила: у мужчин — 48,3 $\pm$ 1,6% у женщин — 51,1 $\pm$ 1,1%.

Уровни популяционного иммунитета в разных округах Калининградской области варьировали в широких пределах (табл. 2) от 33,9 $\pm$ 6,3% (Полеский городской округ) до 59,6 $\pm$ 7,1% (Неманский городской округ).

Сравнительно низкий уровень серопревалентности был установлен также в Днестровском городском округе (34,1 $\pm$ 5,2%), высокий — в Озёр-

ском городском округе (58,9 $\pm$ 6,5%). Оценить достоверность статистических данных в 3 округах (Краснознаменский городской округ, Мамоновский городской округ, Янтарный городской округ) не представляется возможным, поскольку количество обследованных лиц менее 30. При анализе таблицы 2 обращают на себя внимание относительно однородные показатели заболеваемости (382–140) и серопревалентности (33–53). По 3 округам, как уже отмечено, результаты не учитывались. Стоит отметить, что популяционное

Таблица 2

Уровень серопревалентности среди жителей разных округов Калининградской области

Городской округ области	Число обследованных, человек	В том числе:		Сeropревалентность, % ($M \pm m$)	Заболеваемость на 100 000 населения
		Серопозитивные	Серонегативные		
Город Калининград	1590	845	745	53,1 $\pm$ 1,2	382,2
Багратионовский	81	41	40	50,6 $\pm$ 5,5	268,4
Балтийский	93	46	47	49,5 $\pm$ 5,2	221,4
Гвардейский	74	42	32	56,8 $\pm$ 5,7	178,4
Гурьевский	71	28	43	39,4 $\pm$ 5,8	325,2
Гусевский	91	49	42	53,8 $\pm$ 5,2	140,3
Зеленоградский	76	30	46	39,5 $\pm$ 5,6	242,9
Краснознаменский	14*	7	7	50,0 $\pm$ 13,9	59,3
Ладушкинский	38	18	20	47,4 $\pm$ 8,1	202,0
Мамоновский	24*	13	11	54,2 $\pm$ 10,4	208,1
Неманский	47	28	19	59,6 $\pm$ 7,1	69,8
Нестеровский	82	28	54	34,1 $\pm$ 5,2	134,1
Озёрский	56	33	23	58,9 $\pm$ 6,5	112,1
Пионерский	80	43	37	53,8 $\pm$ 5,6	226,9
Полеский	56	19	37	33,9 $\pm$ 6,3	192,1
Правдинский	83	34	49	41 $\pm$ 5,4	254,4
Светловский	90	46	44	51,1 $\pm$ 5,3	429,8
Светлогорский	74	36	38	48,6 $\pm$ 5,8	225,4
Славский	41	18	23	43,9 $\pm$ 7,7	41,9
Советский	75	27	48	36 $\pm$ 5,4	114,9
Черняховский	88	34	54	38,6 $\pm$ 5,2	170,4
Янтарный	15*	10	5	66,7 $\pm$ 12,6	185,3

* Оценить достоверность доли серопозитивных не представляется возможным, поскольку количество обследованных лиц менее 30.

распределение серопозитивности по округам оказалось более размытым и несколько меньше, чем при стратификации по возрастным группам (см. табл. 1). Тем не менее, подобная однородность позволяет предполагать, что эпидемический процесс в области перешел в фазу стабилизации, что подтверждается данными рисунка.

Важное влияние на динамику эпидемического процесса может оказывать сфера деятельности жителей области. Хорошо известно, что работники здравоохранения относятся к группе риска не только по заболеваемости, но и по серопревалентности [18]. Поскольку в отношении других профессиональных групп внимание было менее пристальным, представляло интерес сопоставить серопревалентность общепризнанной группы риска с другими контингентами (табл. 3). Как можно видеть, среди работников здравоохранения доля лиц с серопозитивностью составила $47,9 \pm 2,4\%$, что соответствует значению популяционного иммунитета (см. табл. 1). Наибольшая доля серопревалентных добровольцев наблюдалась среди деятелей культуры ($55,3 \pm 7,2\%$) и, как ни странно, безработных, хотя основная доля волонтеров в группе — это женщины, находящиеся в дородовом и послеродовом отпусках и по этой причине относительно мало контактирующие с окружающими. Вместе с тем, в целом, серопозитивность среди лиц разных профессиональных групп распределена довольно равномерно без каких-либо эксцессов. Наименьшая доля серопревалентных выявлена среди работников образования.

Что касается коллективного иммунитета среди волонтеров, имевших и не имевших контакт с больными COVID-19, то среди контактных лиц число серопревалентных достигало «барьерного уровня» — $60,5 \pm 3,2\%$, в то время как в отсутствие указанного контакта — $49,3 \pm 0,9\%$, различия достоверны при $p < 0,05$.

Среди лиц, перенесших в анамнезе COVID-19, доля сероположительных составила $94,6 \pm 3,7\%$, а при отсутствии данных о перенесенной инфекции — $49,6 \pm 0,9\%$.

Основная часть обследованных волонтеров (97,4%) не имела признаков ОРЗ, и доля сероположительных среди них составила $50,2 \pm 0,9\%$, что не отличалось от средней по всей популяции. В подгруппе волонтеров с признаками ОРЗ ($n = 76$) доля сероположительных составила $48,7 \pm 5,7\%$, что также полностью согласуется со среднепопуляционными данными.

Примечательной особенностью CoV-инфекции является большой процент бессимптомных форм. Под волонтерами с бессимптомным течением в рамках данного исследования понимали лиц, у которых отсутствовал хотя бы один признак: диагноз COVID-19, положительная ПЦР и признаки ОРЗ. Среди жителей Калининградской области уровень серопозитивности среди бессимптомных волонтеров составил $95,2 \pm 0,6\%$, находясь примерно на одинаковом уровне в разных возрастных группах, варьируя в пределах от $94,0 \pm 1,6\%$ до $96,7 \pm 1,2\%$ (табл. 4).

Таблица 3

**Уровень серопревалентности среди жителей Калининградской области
в зависимости от сферы деятельности**

Сфера деятельности	Число обследованных, человек	Результаты тестирования на SARS-CoV-2 IgG:		Серопревалентность, % ($M \pm m$)
		Серопозитивные	Серонегативные	
Медицина	436	209	227	$47,9 \pm 2,4$
Наука	9*	5	4	$55,6 \pm 18,8$
Бизнес	156	73	83	$46,8 \pm 4,0$
Образование	174	73	101	$42,0 \pm 3,7$
Искусство/творчество	47	26	21	$55,3 \pm 7,2$
Производство	163	80	83	$49,1 \pm 3,9$
Транспорт	50	24	26	$48,0 \pm 7,1$
Военная служба	23*	8	15	$34,8 \pm 10,2$
Государственная служба	190	95	95	$50,0 \pm 3,6$
Офис	325	165	160	$50,8 \pm 2,7\%$
Без работы	172	91	81	$52,9 \pm 3,8$
Другие	219	96	123	$43,8 \pm 3,3$
Итого:	1964	945	1019	$48,1 \pm 1,1$

*Оценить достоверность доли серопозитивных не представляется возможным, поскольку количество обследованных лиц менее 30.

Таблица 4

Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Число серопозитивных лиц	Число лиц с бессимптомным течением	Доля лиц с бессимптомным течением, % (M±m)
1 – 17	212	205	96,7±1,2
18 – 29	225	213	94,7±1,5
30 – 39	220	210	95,5±1,4
40 – 49	249	235	94,4±1,4
50 – 59	218	205	94±1,6
60 – 69	214	204	95,3±1,4
70 и более	137	132	96,4±1,6
Итого:	1475	1404	95,2±0,6

Значимость бессимптомных пациентов состоит, прежде всего, в том, что они могут быть одним из ключевых факторов трансмиссии вируса среди восприимчивых лиц и поддерживать таким образом эпидемический процесс [19–21]. Практически абсолютная серопревалентность может также в определенной степени свидетельствовать о значительной доле коллективного иммунитета и стабилизации эпидемического процесса в целом, хотя некоторые исследователи склонны считать, что иммунитет к SARS-CoV-2 среди лиц с бессимптомным течением более слабый и кратковременный, чем у реконвалесцентов COVID-19 [22].

Результаты оценки серопревалентности населения Калининградской области убедительно свидетельствуют о наличии значительной иммунной прослойки и связанной с этим стабилизации эпидемического процесса. Это вполне согласуется с уже приведенным выше мнением о пороговом иммунитете, согласно которому достижение доли популяционного иммунитета среди населения в 60% и более может быть барьером для дальнейшего роста заболеваемости COVID-19 [14]. С этой точки зрения, уровень популяционного иммунитета среди детей уже достиг порогового уровня (см. табл. 1). Близко к этому порогу подошли лица возрастной группы 18–29 лет. Последнее особенно значимо, поскольку это наиболее активная часть населения. Следует также отметить высокую долю серопозитивных среди реконвалесцентов COVID-19, что вполне согласуется с данными других исследователей, указывающих высокий уровень серопревалентности среди лиц, перенесших в анамнезе COVID-19 [23].

Важной характеристикой COVID-19 является большое количество серопозитивных лиц с бессимптомным течением инфекции. На описываемой территории их доля составляет более 95%. В этой связи возникает проблема трактовки полученных данных. По некоторым данным, такая

форма серопревалентности может быть определенной угрозой неконтролируемого распространения вируса. Показано, что бессимптомный носитель может значительно дольше выделять вирус во внешнюю среду, чем пациенты с манифестными проявлениями [22]. Кроме того, накапливаются сведения о том, что уровень гуморального иммунитета при бессимптомном течении COVID-19 менее прочный и быстрее исчезает. Наконец, у бессимптомных лиц было выявлено более низкое содержание провоспалительных цитокинов. В этой связи предположение о низкой инфекционности если не всех, то, по крайней мере, некоторых бессимптомных носителей SARS-CoV-2, может быть вполне оправдано [24]. Таким образом, лица с бессимптомным течением COVID-19 представляют наименее исследованную группу, как в иммунологическом, так и в эпидемиологическом отношении.

Выводы

1. Коллективный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 совокупного населения Калининградской области составил 50,2%.
2. Максимальный уровень серопревалентности был выявлен среди детей в возрасте 1–6 лет (71,4%).
3. В социально-профессиональной структуре наибольший уровень серопозитивности установлен среди волонтеров, занятых в сфере «искусство/творчество» (55,3%).
4. Наименьший уровень серопозитивности был выявлен в группе работников образования (42%).
5. После перенесенной инфекции COVID-19 антитела выявлялись в 94,6% случаев.
6. При наличии контакта с больными COVID-19 вероятность серопозитивности возрастает в 1,2 раза.
7. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Калининградской области составила 95,2%.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области за техническую помощь при организации и проведении исследования: М.В. Коваленко, О.Я. Егоренкова, А.Н. Владимирова, Н.В. Сунякова, Г.О. Бегма, Е.В. Бартюк.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Литература

- Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10(2). — С. 221–246. — <https://doi.org/10.15789/2220-7619-NOI-1412>.
- Смирнов, В.С. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко. — СПб., 2020. — 334 с.
- Kardos P., Malek F.A. Common Cold — an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. — 2017ю — 71(4). — p. 221–226. doi: 10.1055/s-0042-116112
- Hilgenfeld R., Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* — 2013. -100(1). — p. 286–295. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015
- Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., Guan Y., Yam L.Y.C., Lim W., Nicholls J., Yee W.K.S., Yan W.W., Cheung M.T., Cheng V.C.C., Chan K.H., Tsang D.N.C., Yung R.W.H., Ng T.K., Yuen K.Y. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. — 2003. — 361(9366). — 1319–1325. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2.
- Dawson P., Malik M.R., Parvez F., Morse S.S. What Have We Learned About Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector Borne Zoonotic Dis.* — 2019. — 19(3). — p. 174–192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191
- WHU. MERS situation update, January 2020. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
- Menachery V.D., Yount B.L. Jr, Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A., Graham R.L., Scobey T., Ge X.Y., Donaldson E.F., Randell S.H., Lanzavecchia A., Marasco W.A., Shi Z.L., Baric R.S. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* — 2015. — 21(12). — 1508-1513. doi: 10.1038/nm.3985.
- Islam A., Ahmed A., Naqvi I.H., Parveen S. Emergence of deadly severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 during 2019-2020 VirusDisease. — 2020. — 31(2). — p. 1-9. doi: 10.1007/s13337-020-00575-1.
- Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV, 11 февраля 2020 г. — <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- Kumar M.S., Bhatnagar T., Manickam P., Kumar V.S., Rade K., Shah N., Kant S., Babu G.R., Zodepy S., Girish Kumar C.P., Vivian Thangaraj J.W., Chatterjee P., Kanungo S., Pandey R.M., Murhekar M., Singh S.K., Sarkar S., Muliya J.P., Gangakhedkar R.R., Reddy D.C.S. National sero-surveillance to monitor the trend of SARS-CoV-2 infection transmission in India: Protocol for community-based surveillance. *Indian J. Med. Res.* — 2020. — 151(5). — p. 419-423. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1818_20.
- Khalid A., Ali S. COVID-19 and its Challenges for the Healthcare System in Pakistan. *Asian Bioeth. Rev.* — 2020. — p. 1-14. doi: 10.1007/s41649-020-00139-x.
- Clemente-Suárez V.J., Horneño-Holgado A., Jiménez M., Benítez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., Maestre-Serrano R., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. — 2020. — 8(2). — p. 236. doi: 10.3390/vaccines8020236
- Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd Immunity: Understanding COVID-19 Immunity. — 2020. — 52(5) — p. 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
- Попова, А.Ю. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — № 3. — С. 124–130. Doi 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
- Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*. — 1998. — 17. — p. 857-887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
- Попова, А.Ю. Опыт оценки популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19 / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020 — № 3. — С. 114–123. — doi 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123...
- Chen Y., Tong X., Wang J., Huang W., Yin S., Huang R., Yang H., Chen Y., Huang A., Liu Y., Chen Y., Yuan L., Yan X., Shen H., Wu C. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J. Infect.* — 2020. — 81(3). — с. 420–426. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.067
- Lee S., Meyler P., Mozel M., Tauh T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can. J. Anaesth.* — 2020. — p. 1-7. doi: 10.1007/s12630-020-01729-
- Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wölfel R., Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany Case Reports N. *Engl. J. Med.* — 2020. — 382(10).- p. 970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- Yu X., Yang R. COVID-19 Transmission Through Asymptomatic Carriers Is a Challenge to Containment. *Influenza Other Respir. Viruses.* — 2020. — 14(4)/ — p. 474-475. doi: 10.1111/irv.12743
- Long Q.-X., Tang X.-J., Shi Q.-L., Li Q., Deng H.-J., Yuan J., Hu J.-L., Xu W., Zhang Y., Lv F.-J., Su K., Zhang F., Gong J., Wu B., Liu X.-M., Li J.-J., Qiu J.-F., Chen J., Huang A.-L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* — 2020.- 26. P. 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegd S., Kim J., Kuisin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park M.D., Pia L., Risson E., Saffern M., Salomé B., Selvan M. E., Spindler M.P., Tan J., van der Heide V., Gregory J.K., Alexandropoulos K., Bhardwaj N., Brown B.D., Greenbaum B., Gümüş Z.H., Homann D., Horowitz A., Kamphorst A.O., Curotto de Lafaille M.A., Mehandru S., Merad M., Samstein R.M., The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Cell Press/* — 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Gao M., Yang L., Chen X., Deng Y., Yang S., Xu H., Chen Z., Gao X. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* — 2020. — p. 169: 106026. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106026

References

- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infection and immunity*. 2020. — vol. 10 (2). — c. 221-246. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
- Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. *Biology of pathogens and control of influenza and SARS*. SPb.: 2020.- 334c.
- Kardos P., Malek F.A. Common Cold — an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. — 2017y — 71 (4). — p. 221-226. doi: 10.1055/s-0042-116112
- Hilgenfeld R., Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* — 2013. -100 (1). — p. 286-295. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015
- Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., Guan Y., Yam L.Y.C., Lim W., Nicholls J., Yee W.K.S., Yan W.W., Cheung M.T., Cheng V.C.C., Chan K.H., Tsang D.N.C., Yung R.W.H., Ng T.K., Yuen K.Y. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. — 2003. -- 361 (9366). — 1319-1325. doi: 10.1016/S0140-6736 (03) 13077-2.
- Dawson P., Malik M.R., Parvez F., Morse S.S. What Have We Learned About Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector Borne Zoonotic Dis.* — 2019. — 19 (3). — p. 174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191
- WHO. MERS situation update, January 2020. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
- Menachery V.D., Yount B.L. Jr, Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A., Graham R.L., Scobey T., Ge X.Y., Donaldson E.F., Randell S.H., Lanzavecchia A., Marasco W.A., Shi Z.L., Baric R.S. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* — 2015. — 21 (12). — 1508-1513. doi: 10.1038/nm.3985.
- Islam A., Ahmed A., Naqvi I.H., Parveen S. Emergence of deadly severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 during 2019-2020 *VirusDisease*. — 2020. — 31 (2). — p. 1-9. doi: 10.1007/s13337-020-00575-1.
- WHO Director-General's remarks at the 2019-nCoV coronavirus infection press briefing, 11 February 2020 <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- Kumar MS, Bhatnagar T., Manickam P., Kumar VS, Rade K., Shah N., Kant S., Babu GR, Zodpey S., Girish Kumar CP, Vivian Thangaraj JW, Chatterjee P., Kanungo S., Pandey RM, Murhekar M., Singh SK, Sarkar S., Muliya JP, Gangakhedkar RR, Reddy DC, S. National sero-surveillance to monitor the trend of SARS-CoV-2 infection transmission in India: Protocol for community-based surveillance. *Indian J. Med. Res.* — 2020. — 151 (5). — p. 419-423. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1818_20.
- Khalid A., Ali S. COVID-19 and its Challenges for the Healthcare System in Pakistan. *Asian Bioeth. Rev.* — 2020. — p. 1-14. doi: 10.1007/s41649-020-00139-x.
- Clemente-Suárez V. J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benítez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., Maestre-Serrano R., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. — 2020. — 8 (2). — p. 236. doi: 10.3390/vaccines8020236
- Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd Immunity: Understanding COVID-19 Immunity. — 2020. — 52 (5) — p. 737-741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
- Popova A. Yu., Yezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhindzheria I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsentyeva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zueva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R.N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolyan A.A. 2020. population immunity to the SARS-CoV-2 virus among the population of St. Petersburg in the active phase of the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections*. — 2020. — No. 3, — p. Doi 10.21055/0370-1069-2020-3...
- Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*. — 1998. -- 17. — p. 857-887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
- Popova A. Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Historian O.A., Mosevich O.S., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Cherny M.A., Balabashyva N.S., Loginova I.S., Vladimirova O.S., Samoglyadova I.S., Vasev N.A., Remyantseva S.V., Chupalova E.Yu., Selivanova G.V., Muravyova M.V., Timofeeva L. V., Khankishieva E. N., Tylchevskaya V. D., Nikitenko N. D., Kostenitskaya T. I., Virkunen N. V., Klimkina I. M., Kuzmina T. M., Degtyarenko N.V., Bazunova A.I., Filippova L.A., Palchikova N.A., Kukushkin A.V., Arsentyeva N.A., Batsunov O.K., Bogumilchik E.A., Voskresenskaya E.A., Drobyshevskaya V.G., Zueva E.V., Kokorina G.I., Kurova N.N., Lyubimova N.E., Ferman R.S., Hamdulaeva G.N., Khamitova I.V., Khorkova E. V., Milichkina A. M., Dedkov V. G., Totolyan A. A. 2020a. The experience of assessing population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Leningrad region during the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections*. — 2020 — No. 3. — p..... doi 10.21055 / 0370-1069-2020-3 ...
- Chen Y., Tong X., Wang J., Huang W., Yin S., Huang R., Yang H., Chen Y., Huang A., Liu Y., Chen Y., Yuan L., Yan X., Shen H., Wu C. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J. Infect.* — 2020. — 81 (3). — c. 420-426. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.067
- Lee S., Meyler P., Mozel M., Tauh T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can. J. Anaesth.* — 2020. — p. 1-7. doi: 10.1007/s12630-020-01729-
- Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., T. Zimmer, Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wlfel R., Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany Case Reports N. Engl. J. Med. — 2020. — 382 (10) .- p. 970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- Yu X., Yang R. COVID-19 Transmission Through Asymptomatic Carriers Is a Challenge to Containment. *Influenza Other Respir. Viruses*. — 2020. — 14 (4). — p. 474-475. doi: 10.1111/irv.12743
- Long Q.-X., Tang X.-J., Shi Q.-L., Li Q., Deng H.-J., Yuan J., Hu J.-L., Xu W., Zhang Y., Lv F.-J., Su K., Zhang F., Gong J., Wu B., Liu X.-M., Li J.-J., Qiu J.-F., Chen J. Huang A.-L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* — 2020.- 26. P. 1200—1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Vabret N., Britton GJ, Gruber C., Hegd S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park MD, Pia L., Risson E., Saffern M., Salom B., Selvan ME, Spindler MP, Tan J., van der Heide V., Gregory JK, Alexandropoulos K., Bhardwaj N., Brown BD, Greenbaum B., Gm ZH, Homann D., Horowitz A., Kamphorst AO, Curotto de Lafaille MA, Mehendru S., Merad M., Samstein RM, The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Cell Press*. — 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Gao M., Yang L., Chen X., Deng Y., Yang S., Xu H., Chen Z., Gao X. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* — 2020. — p. 169: 106026. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106026

Авторский коллектив:

Попова Анна Юрьевна — руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)973-26-90, e-mail: depart@gse.ru

Ежлова Елена Борисовна — заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, к.м.н.; тел.: 8(499)973-26-90, e-mail: ezhlova_eb@gse.ru

Мельникова Альбина Андреевна — заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, к.м.н.; тел.: 8(499)973-26-90, e-mail: melnikova_aa@gse.ru

Бабуря Елена Анатольевна — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области; тел.: +7-911-454-72-31, e-mail: elena_babura@mail.ru

Михеенко Ольга Петровна — главный врач Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-911-451-42-32, e-mail: Miheenko_or@mail.ru

Лялина Людмила Владимировна — заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-44-70, e-mail: lyalina@pasteurorg.ru

Смирнов Вячеслав Сергеевич — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-948-59-22, e-mail: vssmi@mail.ru

Молчанова Жанна Руслановна — главный специалист-эксперт отдела эпидемического надзора и санитарной охраны территорий Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области; тел.: +7-921-854-52-79, e-mail: zhanna.molchanova@mail.ru

Горбатова Янина Викторовна — начальник отдела организации надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области; тел.: +7-911-450-10-15, e-mail: gorbatova_yav@39.rospotrebyadzor.ru

Харитоновна Марина Николаевна — заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-906-216-34-70, e-mail: kharitmarina64@mail.ru

Зубова Анастасия Николаевна — заведующая отделом приёма проб Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-911-465-92-03, e-mail: nastya_zubova@bk.ru

Погребная Татьяна Николаевна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-981-464-44-26, e-mail: viruslab@cge.39.ru

Данилова Виктория Игоревна — врач клинических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-921-617-86-27, e-mail: victoryad@yandex.ru

Кухарчук Светлана Владимировна — биолог бактериологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-921-005-67-45, e-mail: Svetlana4125@mail.ru

Дудинская Елена Владимировна — биолог бактериологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Калининградской области; тел.: +7-921-261-58-81, e-mail: didinkaya@icloud.com

Арбузова Татьяна Владимировна — младший научный сотрудник группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: +7-921-773-22-52, e-mail: arbuzowa95@yandex.ru

Ломоносова Валерия Игоревна — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: +7-996-788-96-97, e-mail: valeriyaganorskaya94@yandex.ru

Толоян Арег Артемович — директор Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К КОКЛЮШУ В ДИАДАХ «МАТЬ И ДИТЯ»

О.В. Самодова¹, Е.А. Кригер¹, В.Г. Карамян², Н.Л. Рогушина¹, К.П. Бровкова¹

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Архангельский родильный дом им. К.Н. Самойловой, Архангельск, Россия

Humoral immunity to pertussis among mother-baby dyads

O.V. Samodova¹, E.A. Krieger¹, V.G. Karamyan², N.L. Rogushina¹, K.P. Brovkova¹

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk maternity hospital named after K.N. Samoylova, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Введение. Дети первых 3 месяцев жизни — группа риска развития тяжёлых форм коклюша, осложнений и летальных исходов. Новорождённые получают защиту от коклюша трансплацентарно от матери, преимущественно в конце третьего триместра беременности.

Ни перенесённая инфекция, ни вакцинация против коклюша не обеспечивают пожизненного иммунитета. Поэтому большинство женщин имеют низкие титры противококлюшных антител, а их новорождённые дети восприимчивы к данной инфекции в течение первых месяцев жизни.

Цель: оценка концентрации антител к *Bordetella pertussis* в парах «Мать и дитя».

Методы. Мы провели поперечное исследование с включением 119 пар «Мать и дитя». Уровень материнских антител к коклюшу определялся в венозной крови женщины, в пуповинной крови оценивалась концентрация антител у ребёнка.

Результаты. Медиана возраста составила 30 (25; 34) лет. Половина участниц не предоставили сведений о вакцинации против коклюша (49,6 %). Только 12,6 % имели защитный титр противококлюшных антител (>18 ЕД/мл), у 74,8 % участниц уровень антител был низким (<14 ЕД/мл) и у 12,6 % — неопределённым (14–18 ЕД/мл). Все дети серопозитивных женщин и 11,5 % детей женщин с неопределённым уровнем антител получили защиту против коклюша от матери. Отношение концентрации антител в пуповинной и венозной крови было выше у серопозитивных женщин.

Заключение. Мы выявили высокую долю беременных женщин (87,4 %) и новорождённых (77,3 %), восприимчивых к коклюшу. Трансплацентарная передача специфических антител была более эффективной при высоких титрах антител у матери.

Ключевые слова: коклюш, иммунитет, беременные женщины, дети.

Введение

До введения иммунизации коклюш представлял реальную угрозу для жизни детей. В книге «Лекции об острых инфекционных болезнях» Н.Ф. Фи-

Abstract

Introduction. Infants younger than 3 months old are at high risk of severe pertussis, complications and pertussis-associated mortality. Newborns receive protection against pertussis from maternal antibodies transferred predominantly during late pregnancy. Neither disease, nor vaccination provides lifelong immunity against pertussis. So most of women have low antibody concentrations, leaving their newborn infant at a higher risk for disease in the first months of life.

The aim of this study was to assess the concentration of antibodies against *Bordetella pertussis* among mother-baby dyads.

Methods. We performed a cross-sectional study including 119 mother-baby dyads. Maternal antibodies were measured in venous blood specimens during the last trimester of pregnancy for women and in cord blood for newborn infants.

Results. The median age was 30 (25; 34) years. The half of participants had unknown vaccination status (49,6 %). Only 12,6 % had a protective level (>18 U/mL) of anti-pertussis antibodies, 74,8 % of participants had a nonprotective (<14 U/mL) level and 12,6 % had an equivocal (14–18 U/mL) antibody concentrations. All newborns of seropositive women and 11,5 % infants of women with an equivocal titers receive protection against pertussis. Transplacental transport ratio of antibodies against pertussis was higher in newborns of seropositive women.

Conclusion. We revealed a huge proportion of pregnant women (87,4 %) and newborns (77,3 %) susceptible to pertussis. Maternal antibody level against pertussis was the major predictor of the antibody level in the infant.

Key words: pertussis, immunity, pregnant women, infants.

латов писал: «Чем младше ребенок, тем опаснее для него коклюш. Так в первые три месяца жизни умирают 50% детей, от шести до двенадцати месяцев — 30% детей, заболевших коклюшем» [1]. Ситуация изменилась с началом вакцинации, однако

и до сих пор до 75% летальных исходов приходится на детей первых двух месяцев жизни [2].

Разработка коклюшных вакцин началась в 1920-е гг., в России — в 1950-е гг. Первая в мире вакцина зарегистрирована в 1926 г. С 1948 г. применяются адсорбированные на алюминии вакцины (АКДС), а с 1994 г. — бесклеточные (ацеллюлярные) коклюшные вакцины [3]. Основная цель вакцинации против коклюша — снижение риска тяжелого коклюша в младенческом возрасте [4]. Приоритетом программ иммунизации во всем мире является вакцинация не менее 90% детей тремя дозами коклюшной вакцины. ВОЗ рекомендует вводить первую дозу уже в возрасте 6 недель, последующие дозы с интервалом 4–8 недель, в возрасте 10–14 недель и 14–18 недель [5].

Массовая вакцинация против коклюша привела к снижению заболеваемости и смертности, изменению тяжести заболевания [3, 6]. Превалирующее число случаев клинически типичного коклюша регистрируются у детей в возрасте 1–5 лет, однако наиболее тяжелые формы заболевания и летальные исходы отмечают у детей первых месяцев жизни, еще не получивших вакцинацию, даже в странах с расширенными программами иммунизации [7]. Так, в Аргентине, Нидерландах и Соединённых Штатах Америки (США) заболеваемость и смертность от коклюша выросли за последние три десятилетия [8]. В США в 2014 г. зарегистрировано 9 летальных исходов от коклюша, среди умерших 7 были в возрасте до 3 месяцев [9]. Ежегодно в мире регистрируется 89 000 летальных исходов от коклюша [10]. В Российской Федерации (РФ) в 2018 г. отмечен рост заболеваемости коклюшем в 1,9 раза, зарегистрирован 1 летальный случай [11].

Вакцины против коклюша лицензированы только для использования у детей старше 6 недель, в РФ первая доза вводится в 3 месяца (12 недель). Кроме того, первая доза не обеспечивает полноценной защиты, поэтому необходимо предусмотреть дополнительные профилактические стратегии для уменьшения бремени коклюша у детей первых месяцев жизни [7, 9]. По мнению экспертов ВОЗ, для снижения заболеваемости и предупреждения смертности детей раннего возраста от коклюша целесообразно: введение бустерных доз вакцины у детей и подростков, которые могут быть источником инфекции для младенцев, вакцинация работников здравоохранения, особенно тех, которые имеют прямой контакт с беременными и детьми раннего возраста, вакцинация новорожденных, кокон-иммунизация и вакцинация беременных, эффективность которой для защиты детей первых трех месяцев составляет 91% [4, 5, 7, 12]. Однако в настоящее время нет достоверных и однозначных данных о безопасности вакцин у новорожденных, отдельная вакцина против коклюша отсутствует.

Кроме того, есть мнение, что иммунная система новорожденного ещё не способна адекватно ответить на введение коклюшной вакцины [13]. Кокон-иммунизация, которая проводится с целью снижения риска инфицирования ребенка первых месяцев жизни путем вакцинации всех лиц в окружении ребёнка, в большинстве стран не является распространенной практикой [4, 13]. Вакцинация беременных против коклюша в РФ не разрешена.

Антитела IgG, полученные трансплацентарно от матери, и IgA грудного молока являются основной линией защиты от коклюша ребенка первых месяцев жизни [2, 9, 10, 12]. Эффективность защиты ребенка зависит от уровня полученных антител [13]. Однако не все женщины имеют достаточный уровень специфических антител, так как и перенесенная инфекция, и вакцинация не обеспечивают пожизненной защиты от коклюша. Поэтому большинство младенцев не защищены от заболевания в первые месяцы жизни, за исключением тех случаев, когда женщина недавно переболела коклюшем или была вакцинирована незадолго до наступления беременности [4].

Таким образом, несмотря на широкое внедрение специфической профилактики, коклюш до настоящего времени остается глобальной проблемой общественного здравоохранения даже в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией по причине высокой заболеваемости и незащищенности детей первых месяцев жизни, у которых наиболее высок риск развития тяжелых форм, осложнений и летальных исходов. Данные по напряженности иммунитета к коклюшной инфекции у беременных женщин и новорожденных в РФ представлены фрагментарно.

Цель исследования — оценка концентрации антител к *Bordetella pertussis* в диадах «Мать и дитя».

Материалы и методы

На базе Архангельского родильного дома им. К.Н. Самойловой проведено поперечное исследование с включением 119 пар «Мать и дитя». В исследование были включены женщины с нормально протекавшей беременностью, госпитализированные для родоразрешения. Критериями исключения были: тяжёлая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, обнаружение антенатальных врожденных дефектов у плода, недоношенность.

После подписания участницами исследования информированного согласия и заполнения опросника с указанием возраста, количества беременностей, срока настоящей беременности и данных о вакцинации против коклюша осуществлялся забор венозной крови для определения концентрации противокклюшных антител. Процедура про-

водилась одновременно с рутинным обследованием в родильном доме. Пуповинную кровь забирали из пупочной вены сразу после рождения ребёнка.

Определение концентрации антител проводилось методом иммуноферментного анализа в вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Архангельской области с использованием набора реагентов «RIDASCREEN Bordetella IgG» R-Biopharm AG (Германия), который может быть использован как для подтверждения инфекции, так и для уточнения иммунного статуса. В соответствии с инструкцией к тест-системе положительным титром (условно защитным) иммуноглобулинов G (IgG) к коклюшному токсину/гемагглютиниру была концентрация антител более 18 ЕД/мл. Именно коклюшный токсин — pertussis toxin (PT) является значимым фактором вирулентности бактерии *Bordetella pertussis* и имеет большую корреляцию с формированием иммунитета, а отсутствие антител к РТ определяет восприимчивость к инфекции [12]. При концентрации антител в диапазоне от 14 до 18 ЕД/мл результат расценивался как неопределённый, а при уровне IgG к возбудителю коклюша ниже 14 ЕД/мл — как отрицательный.

При представлении результатов исследования качественные признаки выражены в виде долей (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Нормальность распределения количественных данных определялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) — Me (Q1; Q3). Сравнение средних двух независимых выборок проводилось с использованием критерия Манна — Уитни. Отношение концентрации антител в пуповинной и венозной крови рассчитывалось как частное, полученное в результате деления уровня антител в пуповинной крови на концентрацию антител в венозной крови женщины. Поскольку распределение разности концентрации антител в венозной и пуповинной крови отклонялось от нормального, сравнение средних проводилось с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Расчеты проводили с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

Исследование было одобрено комитетом по этике Северного государственного медицинского университета от 30.10.2019 №04/10-19.

Результаты и обсуждение

Все женщины обследовались на сроке 38–41 неделя. Медиана возраста рожениц составила 30 (25; 34) лет. У 27,7% родился первый ребёнок, у 21,0% — второй, у 18,5% — третий, у 32,8% — четвёртый и последующие. Средний возраст первородящих женщин — 25 (21; 30) лет. Сведения о вак-

цинации против коклюша, полученной в детстве, предоставили 50,4% участниц. С момента проведения прививки прошло в среднем 28 (23; 32) лет.

К моменту родов серонегативными к возбудителю коклюша были 74,8%, серопозитивными — 12,6%, неопределённый результат обследования наблюдался у 12,6%. Следовательно, 87,4% не имели условно-защитного титра антител и были восприимчивы к инфекции. Доля серонегативных к коклюшу женщин не различалась в зависимости от возраста рожениц ($p=0,622$), количества беременностей ($p=0,616$), документированного вакцинального статуса ($p=0,975$).

Положительный титр антител к коклюшу определялся в пуповинной крови детей всех серопозитивных женщин и 11,5% женщин с низким титром противокклюшных антител. Медианы концентрации IgG к возбудителю коклюша в венозной крови (7,6 (4,3; 14,1) ЕД/мл) и пуповинной крови (9,2 (6,0; 18,0) ЕД/мл) статистически значимо различались, $p<0,001$. Уровень антител к *Bordetella pertussis* в пуповинной крови в 85,7% случаев был выше, чем в венозной. Отношение концентрации антител в пуповинной и венозной крови варьировало от 0,59 до 3,25, медиана — 1,29 (1,11; 1,62). У серопозитивных к коклюшу женщин данный показатель был выше и составил 1,64 (1,17; 1,84), чем у серонегативных — 1,27 (1,11; 1,59), $U=527$, $p=0,04$, и был тем выше, чем выше уровень антител в крови матери (табл.). Это свидетельствует о более эффективной трансплацентарной передаче IgG у женщин с высоким титром противокклюшных антител. Условно-защитный титр антител к коклюшу в пуповинной крови определялся при минимальном уровне антител в крови женщины, равном 14,1 ЕД/мл, и средней концентрации 18,1 (14,8; 29,4) ЕД/мл. Таким образом, 27 из 119 детей (22,7%) детей получили от матери пассивный иммунитет против коклюша.

Таблица

Эффективность трансплацентарной передачи противокклюшных антител в зависимости от концентрации антител в венозной крови женщины

Концентрация антител в венозной крови, ЕД/мл	Интерпретация	Медиана отношения концентрации антител в пуповинной и венозной крови
<7	В 2 раза ниже защитного	1,3 (1,1; 1,6)
7–13	Ниже защитного	1,1 (0,9; 1,4)
14–18	Неопределённый	1,5 (1,2; 1,6)
19–36	Защитный	1,6 (1,1; 1,8)
>36	В 2 раза выше защитного	1,7 (1,3; 1,8)

Проведенное исследование показало, что 87,4% рожениц и 77,3% детей не имели защитного титра антител к *Bordetella pertussis*. Высокий процент серонегативных женщин в нашем исследовании можно объяснить несколькими причинами. С одной стороны, это обусловлено снижением концентрации специфических антител к коклюшу к моменту родов, отчасти — активным транспортом антител плоду. С увеличением срока гестации повышается экспрессия неонатального FcRn рецептора, осуществляющего транспорт IgG через слой клеток гистологического барьера однонаправленно по градиенту концентрации [14]. Другой причиной является физиологическое увеличение объема циркулирующей крови у матери [10, 15].

Кроме того, утрата поствакцинального иммунитета с возрастом также объясняет значительный удельный вес серонегативных женщин. В группе женщин, сообщивших, что они были вакцинированы против коклюша в детстве (50,4%), серопозитивными оказались только 11,7%. В то же время среди женщин, не отметивших факт вакцинации, доля серопозитивных была сопоставимой — 13,8%. Статистической разницы в серологическом статусе в зависимости от вакцинального статуса не выявлено, это свидетельствует о непродолжительности поствакцинального иммунитета, что подтверждено данными многочисленных исследований [2].

Невосприимчивость к коклюшу детей первых месяцев жизни (до начала вакцинации) определяется только факторами пассивного гуморального иммунитета. Условно-защитный титр специфических IgG (> 18 Ед/мл) был обнаружен у 22,7% новорожденных. Несмотря на то, что понятие минимального защитного титра антител является условным [12], существует корреляция между уровнем антител (IgG) в сыворотке и защитой от коклюша [13]. Согласно ранее опубликованным данным, установлено, что до начала массовой вакцинации против коклюша 30–50% беременных и новорожденных имели антитела к *Bordetella pertussis*. Однако исследования, проведенные в поствакцинальную эру, выявили, что доля матерей и детей, имеющих защитные титры специфических антител, снизилась, поскольку женщины утрачивали поствакцинальный иммунитет с возрастом, а естественной иммунизации за счет уменьшения циркуляции *Bordetella pertussis* в популяции не происходило [13], что согласуется с нашими результатами.

Положительный титр IgG к возбудителю коклюша (> 18 Ед/л) определялся в пуповинной крови новорожденных не только серопозитивных женщин, но и младенцев матерей с низким титром антител, который, согласно инструкции, оценивался как сомнительный или отрицательный. По нашим данным, медиана отношения концентрации антител в

пуповинной и венозной крови всей выборки составила 1,29, для серонегативных матерей — 1,27, для серопозитивных женщин — 1,64, то есть концентрация специфических антител у новорожденного была выше материнской на 29%, 27% и 64% соответственно. В исследованиях A. Malek et al. было показано, что уровень общих IgG у женщины к 37–41-й неделе беременности постепенно снижался примерно до 65% от первоначального уровня, определяемого в 9–16 недель беременности, у плода, наоборот, уровень IgG коррелировал с гестационным возрастом и к моменту родов был выше материнского на 30% [15]. Отношение концентрации антител в пуповинной и венозной крови на 37–41-й неделе гестации составляло 1,5, наши результаты сопоставимы с опубликованными данными [15].

Уровень противокклюшных антител в пуповинной крови новорожденного в 85,7% случаев был выше, чем в венозной крови матери, и медиана отношения концентрации антител в пуповинной крови новорожденного и венозной крови женщины подтверждала эффективную передачу антител от матери ребенку. Однако у 15 диад индекс трансплацентарной передачи был меньше или равен единице, то есть концентрация антител у ребенка была меньше или равной материнской. В одном случае у матери концентрация антител составила 33,2 Ед/мл, у ребенка — 19 Ед/мл, индекс трансплацентарной передачи — 0,6. В работах, выполненных зарубежными авторами, показано, что при высоком содержании общего и специфических антител IgG в крови матери неонатальное значение может быть ниже. Количество антител IgG, передаваемых трансплацентарно от матери к плоду, зависит от количества рецепторов на поверхности клеток, так как не связанные с рецепторами молекулы IgG перевариваются внутри эндосом под действием ферментов [14].

Известно, что период полураспада пассивно полученных антител составляет 6 недель [8, 16]. Соответственно, по нашим наблюдениям, к трёхмесячному возрасту и началу вакцинации против коклюша, согласно Национальному календарю профилактических прививок, только у 2,5% детей из 119 сохранится положительный (условно-защитный) титр IgG к *Bordetella pertussis* > 18 Ед/л.

Защита детей первого года жизни от коклюшной инфекции, в основном, зависит от скорости выработки ими вакцинального иммунитета к коклюшу, а также от циркуляции возбудителя среди окружающих их взрослых [17]. Вакцинация беременных, которые, с одной стороны, могут быть источником инфекции для новорожденного, с другой — обеспечивают его защиту путем трансплацентарно переданных IgG, в РФ не разрешена, хотя иммунизация беременных предотвращает коклюш как минимум у 9 из 10 детей младше 6 меся-

цев [10]. Одним из подходов защиты детей первых месяцев жизни может быть вакцинация женщины непосредственно перед планированием беременности и иммунизация всех близких контактов ребенка (кокон-иммунизация), что соотносится с позицией Всемирной организации здравоохранения по профилактике коклюша [10].

Заключение

Проведенное исследование показало, что большая доля рожениц (87,4%) и новорожденных детей (77,3%) были серонегативны по отношению к *Bordetella pertussis*, то есть восприимчивы к инфекции. Трансплацентарная передача специфических антител была более эффективной при высоких титрах антител у матери.

Литература

1. Филатов, Н.Ф. Лекции об острых инфекционных болезнях у детей / Н.Ф. Филатов. — М., 1903.
2. Pertussis Antibodies in Postpartum Women and Their Newborns. / Julie H. Shakib, Shawn Ralston, H.H. Raissy, Pharm D [et al.] // *J Perinatol* (2010); 30 (2): P. 93 — 97.
3. Специфическая профилактика коклюша: проблемы и перспективы / С.М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 71 — 77.
4. WHO. Weekly Epidemiological Record. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. 2015; 90 (35): P. 433 — 460.
5. Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis. World Health Organization, 2018. [Online]. — Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>
6. Басов, А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.А. Басов. — М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии МЗ РФ, 2016. 24 с.
7. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis / Christiane S. Eberhardt, Geraldine Blanchard-Rohner, Barbara Lemaître, Meriem Boukrid [et al.] Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/62/7/829/2463039>
8. Bosch Juan J. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires / Juan J. Bosch, Hilaria Fernández, Fernando P. Polak // *Arch Argent Pediatr* (2017); 115 (4): P. 311-315.
9. Raya Bahaa Abu. The Decline of Pertussis-Specific Antibodies After Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Immunization in Late Pregnancy / Bahaa Abu Raya, Isaac Srugo, Aharon Kesse // *The Journal of Infectious Diseases* (2015); 212: P. 1869 — 1873.
10. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations / Kirsten Maertens, Marjolein Rozemarie Paulien Orije, Pierre Van Damme, Elke Leuridan // *European Journal of Pediatrics* (2020); 179: P. 235 — 242.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Роспотребнадзор, 2019. — 254 с.
12. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study / Madison A. Naidu, Ruth Muljadi, Miranda L. Davies-Tuck, Euan M. Wallace [et al.] // *Obstet Gynecol* (2016); 215: P. 1 — 6.

13. Türkoğlu Ebru. Low pertussis antibody levels in maternal and umbilical cord blood samples in Turkey / Ebru Türkoğlu, Cemile Sönmez, Esra Özer // *The Turkish Journal of Pediatrics* (2016); 58: P. 573 — 578.

14. Palmeira Patricia. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. / Patricia Palmeira, Camila Quinello, Ana Lúcia Silveira-Lessa // *Clinical and Developmental Immunology* (2012), 13 P.

15. Malek A. Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins During Human Pregnancy / A. Malek, R. Sager, P. Kuhn // *American Journal of Reproductive Immunology* (1996); 36: P. 248 — 255.

16. Van Savage J. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response / J. Van Savage, M.D. Decker, K.M. Edwards, S.H. Sell, D.T. Karzon // *Journal of infectious diseases* (1990); 161 (3): P. 487 — 492.

17. Таточенко, В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 78 — 82.

References

1. Filatov, N.F. Leksii ob ostrykh infektsionnykh boleznyakh u detey / N.F. Filatov. — M., 1903. (in Russian)
2. Pertussis Antibodies in Postpartum Women and Their Newborns. / Julie H. Shakib, Shawn Ralston, H.H. Raissy, Pharm D [et al.] // *J Perinatol* (2010); 30 (2): P. 93 — 97.
3. Spetsificheskaya profilaktika koklyusha: problemy i perspektivy / S.M. Kharit, O.L. Voronina, E.A. Lakotkina, T.V. Chernyaeva // *Voprosy sovremennoy pediatrii*. — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 71 — 77. (in Russian)
4. WHO. Weekly Epidemiological Record. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. 2015; 90 (35): P. 433 — 460.
5. Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis. World Health Organization, 2018. — Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>
6. Basov, A.A. Epidemicheskii protsess koklyusha na sovremennom etape: avtoref. dic. ... kand. med. nauk. / A.A. Basov. Moskva: Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii MZ RF, 2016. 24 s. (in Russian)
7. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis / Christiane S. Eberhardt, Geraldine Blanchard-Rohner, Barbara Lemaître, Meriem Boukrid [et al.] Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/62/7/829/2463039>
8. Bosch Juan J. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires / Juan J. Bosch, Hilaria Fernández, Fernando P. Polak // *Arch Argent Pediatr* (2017); 115 (4): P. 311-315.
9. Raya Bahaa Abu. The Decline of Pertussis-Specific Antibodies After Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Immunization in Late Pregnancy / Bahaa Abu Raya, Isaac Srugo, Aharon Kesse // *The Journal of Infectious Diseases* (2015); 212: P. 1869 — 1873.
10. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations / Kirsten Maertens, Marjolein Rozemarie Paulien Orije, Pierre Van Damme, Elke Leuridan // *European Journal of Pediatrics* (2020); 179: P. 235 — 242.
11. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu: Gosudarstvennyy doklad. — M.: Rosпотребнадзор, 2019. — 254 с. (in Russian)
12. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study / Madison A. Naidu, Ruth Muljadi, Miranda L. Davies-Tuck, Euan M. Wallace [et al.]

Ruth Muljadi, Miranda L. Davies-Tuck, Euan M. Wallace [et al.] // *Obstet Gynecol* (2016); 215: P. 1 — 6.

13. Türkoğlu Ebru. Low pertussis antibody levels in maternal and umbilical cord blood samples in Turkey / Ebru Türkoğlu, Cemile Sönmez, EsraÖzer // *The Turkish Journal of Pediatrics* (2016); 58: P. 573 — 578.

14. Palmeira Patricia. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. / Patricia Palmeira, Camila Quinello, Ana L'ucia Silveira-Lessa // *Clinical and Developmental Immunology* (2012), 13 P.

15. Malek A. Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins During Human Pregnancy / A. Malek, R. Sager, P. Kuhn // *American Journal of Reproductive Immunology* (1996); 36: P. 248 — 255.

16. Van Savage J. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response / J. Van Savage, M.D. Decker, K.M. Edwards, S.H. Sell, D.T. Karzon // *Journal of infectious diseases* (1990); 161 (3): P. 487 — 492.

17. Tatochenko, V.K. Koklyush — nedoupravlyaemaya infektsiya / V.K. Tatochenko // *Voprosy sovremennoy pediatrii* — 2014. — T. 13, № 2. — С. 78 — 82. (in Russian)

Авторский коллектив:

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

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-9509635711, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Карамян Виктория Григорьевна — главный врач Архангельского родильного дома им. К.Н. Самойловой; тел.: 8(8182)63-57-24, e-mail: economist@samroddom.ru;

Рогушина Наталья Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-564-01-72, e-mail: shishovanl@mail.ru

Бровкова Ксения Павловна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-909-553-44-23, e-mail: ksihofranich@mail.ru

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

С.А. Перепелица^{1,2}, Л.А. Перминова¹, И.А. Степанян^{1,3}, Е.В. Захар³

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

³ Инфекционная больница Калининградской области, Калининград, Россия

Ultrasonic characteristics of immune bodies in children with infectious mononucleosis

S.A. Perepelitsa^{1,2}, L.A. Perminova¹, I.A. Stepanyan^{1,3}, E.V. Zakhar³

¹ Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Kaliningrad, Russia

² Research Institute of General Reanimatology named after V.A. Negovsky of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

³ Infectious Diseases Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Резюме

С использованием метода ультразвуковой диагностики установлены диагностические морфометрические критерии спленомегалии у детей с инфекционным мононуклеозом.

Материалы и методы. В исследование включено 29 детей с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз». Средний возраст — 11,7 ± 3,5 года. Проведено морфометрическое измерение длины, ширины и толщины селезенки, эластометрия, оценка лимфатических узлов. По методике О.В. Возгомент произведены расчеты массы селезенки и коэффициенты, учитывающие отношение массы селезенки к массе тела (КМС, Км), росту (КИ), площади поверхности тела (Кс).

Результаты. Средняя величина КМС — 6,47 ± 2,8, абсолютная величина показателя варьировала от 1,9 до 14,2. По КМС пациенты разделены на 3 группы: группа А — 6 (20,7 %) детей, группа В — 11 (38 %) детей, группа С — 12 (41,3 %) пациентов. Средняя масса селезенки составляла 332,5 ± 119,6 г, КМС — от 7,7 до 14,2, средняя величина показателя — 8,6 ± 1,9. Масса селезенки у детей группы А в 2,5 раза меньше, чем в группе В и в 3 раза меньше, по сравнению с детьми группы С. В группе В масса селезенки, по сравнению с группой С, меньше в 1,2 раза. В группе С масса селезенки статистически значимо больше, по сравнению с детьми групп А и В. У пациентов группы С жесткость селезенки повышена в 42,9 % случаев. Средняя величина эластометрии составляет 15,8 ± 4,8 кПа. Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между эластометрией и возрастом ($r = -0,65$, $p = 0,01$).

Заключение. Выявлена прямая зависимость: чем выше масса селезенки и КМС, тем чаще появляется лимфаденопатия различной локализации, преимущественно увеличение перипортальных лимфатических узлов. Повышение жесткости селезенки характерно для пациентов с КМС более 4.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, диагностика, спленомегалия, ультразвук.

Abstract

Diagnostic morphometric criteria for splenomegaly in children with infectious mononucleosis are established using ultrasound. The study included 29 children with infectious mononucleosis. The average age is 11.7 ± 3.5 years. A morphometric measurement of the length, width and thickness of the spleen, elastometry (EM), and lymph nodes were evaluated. The spleen mass was determined by method of O.V. Vozgoment, coefficients: the ratio of spleen mass to body mass (KMS, Km), body length (KI), body surface area (Ks). The average CCM value was 6,47 ± 2,8, the absolute value of the indicator varied from 1,9 to 14,2. According to the CCM, patients are divided into 3 groups: group A — 6 (20,7 %), group B — 11 (38 %), group C — 12 (41,3 %). The average mass of the spleen was 332,5 ± 119.6 g, the CMS — from 7,7 to 14,2, the average value of the indicator — 8,6 ± 1,9. In group B the mass of the spleen, compared with group C is 1,2 times less. In group C the spleen mass is statistically significantly greater compared with groups A and B. In group C, spleen rigidity was increased in 42,9 % of cases. The average EM value is 15,8 ± 4,8 kPa. A negative correlation between the average strength between EM and age ($r = -0,65$, $p = 0,01$) was revealed. A direct relationship was found between the mass of the spleen and the CMS, and lymphadenopathy of various localization, often periportal lymph nodes.

Key words: infectious mononucleosis, diagnostics, splenomegaly, ultrasound.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) остается актуальным заболеванием, связан с высоким уровнем циркуляции вируса Эпштейна — Барр среди населения, характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, встречается во всех возрастных группах и не имеет тенденции к снижению заболеваемости. G. Fourcade et. al. получены научные данные, что за последние 15 лет возраст заболевших увеличился, установлена положительная корреляционная связь между возрастом и тяжестью заболевания. Эти результаты позволяют предположить, что у большего числа пациентов возрастет риск тяжелой формы и развития осложнений ИМ [1 — 4]. Несмотря на то, что клинические симптомы заболевания описаны давно, имеются определенные проблемы при установлении диагноза. Наиболее распространенными симптомами болезни являются лихорадка, боль в горле, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Но высокая температура, боль в горле, лимфаденопатия являются патогномоничными симптомами в остром периоде многих инфекционных заболеваний [5]. При ИМ энантема на небе встречается в 50% случаев, а белый налет на миндалинах и языке может быть и при бактериальных тонзиллитах [6,7].

Активная репликация вируса происходит во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, что приводит к пролиферации клеток и структурным изменениям [8]. Физическое обследование и пальпация селезенки не всегда позволяют рано диагностировать увеличение органа при ИМ. Более позднее клинически значимое увеличение селезенки на фоне имеющихся симптомов удлинит сроки постановки диагноза. Ультразвуковая оценка размера селезенки показала, что у всех пациентов развивается спленомегалия в различной степени [9].

Заболевание чаще протекает доброкачественно. В тяжелых случаях могут развиваться осложнения со стороны печени, легких и селезенки [7]. Инфаркт селезенки является редким осложнением и может иметь широкий спектр клинических проявлений [10]. Его патогенез не полностью изучен, но наиболее вероятной причиной является ишемия органа. Из-за увеличения селезенки, которая в некоторых случаях может увеличиваться в два и более раз, артериальный приток не обеспечивает полноценное кровообращение, что способствует развитию ишемии органа. Возможно, существует прямая зависимость между степенью вирусемии и спленомегалией, что увеличивает вероятность инфаркта селезенки [11]. Есть предположение, что он связан с нарушением продукции факторов свертывания [10], а также с наличием состояния гиперкоагуляции, вызванного снижением уровня

белков С и S, что усугубляется увеличением размера селезенки и приводит к инфаркту [12], однако резистентность к активированному белку С не проверялась [13].

Изменение архитектоники селезенки при спленомегалии может способствовать разрыву органа. Оценка лихорадящего пациента с острой болью в животе представляет собой сложную ситуацию в отделении неотложной помощи. Разрыв селезенки в результате спленомегалии и измененной архитектуры селезенки является наиболее опасным осложнением [7,13,14].

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) селезенки в ранние сроки от начала заболевания способствовало бы доклинической диагностике спленомегалии при мононуклеозе [5]. Имеющиеся публикации по ультразвуковой диагностике спленомегалии указывают на измерение длины селезенки [9], на основании только одного критерия нельзя судить о степени увеличения органа. В другом исследовании авторы используют у детей продольный и поперечный размеры селезенки, с последующим расчетом объемов органа и брюшной полости, продольный диаметр селезенки. Попытки определить с помощью УЗИ нормальные размеры селезенки для использования в малоинвазивной хирургии не увенчались успехом [15].

Новый подход к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей представлен О.В. Возгомент и др. Авторами проведены измерения трех линейных размеров: длины, толщины и ширины органа. На основании полученных данных выведена формула для расчета массы селезенки. Но этот показатель зависит от антропометрических данных ребенка. Чем больше масса тела, рост и площадь поверхности тела, тем больше будет масса селезенки. Для устранения этого влияния были применены расчетные коэффициенты, устраняющие эти факторы. Установлено, что объективным ультразвуковым критерием спленомегалии является коэффициент массы селезенки (КМС). Его нормальная величина у здоровых детей находится в диапазоне от 1 до 4. Увеличение показателя свидетельствует о появлении спленомегалии [16].

Для более объективной оценки механических свойств тканей все чаще используется эластометрия. Измерения производятся в специализированных режимах визуализации, которые могут определять жесткость ткани в ответ на приложенное механическое усилие (сжатие или сдвиговая волна). Метод используют для получения качественной и количественной информации, которая может использоваться для диагностических целей [17].

Цель исследования — используя метод ультразвуковой диагностики, установить диагностичес-

кие морфометрические критерии спленомегалии у детей с инфекционным мононуклеозом.

Материалы и методы

В исследование включено 29 детей с установленным диагнозом «Инфекционный мононуклеоз». Для всех пациентов, включенных в исследование, характерны острое начало заболевания, повышение температуры тела до 38–40°C, боль в горле. В 70% случаев отмечалась подчелюстная и шейная лимфаденопатия. Детей лечили амбулаторно, без клинического эффекта, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар. Средний возраст пациентов составлял $11,7 \pm 3,5$ года, масса тела — $44,7 \pm 17$ кг. Длительность болезни на момент ультразвукового исследования составляла $9,8 \pm 4,4$ дня.

Исследование проводилось на аппарате Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) конвексным датчиком с частотой датчика 1–6 МГц. Линейные измерения селезенки проводились в двух взаимно-перпендикулярных плоскостях. 2D-SWE эластометрия селезенки (разновидность эластометрии сдвиговой волной) была возможной при увеличении данного органа и проводилась в положении пациента на правом боку с заведенной за голову левой верхней конечности. Конвексный датчик устанавливался параллельно межреберным промежуткам. Позиционирование эластографического окна проводилось в окне стандартного серошкального исследования. Измерения проводились в 5 и более точках паренхимы селезенки с избеганием капсулярной зоны и зоны крупных сосудов не менее чем на 4–5 мм.

Во время ультразвукового исследования проведено морфометрическое измерение длины, ширины и толщины селезенки, эластометрия (ЭМ), оценка лимфатических узлов. На основании полученных данных по методике О.В. Возгомент произведены расчеты массы селезенки и коэффициенты, учитывающие отношение массы селезенки к массе тела (КМС), росту (КИ), площади поверхности тела (Ks):

1. Математический расчет массы селезенки проведен по формуле: $m = 0,34 \cdot L^2 \cdot h$, где L — длина селезенки, h — толщина селезенки (в см).

2. Математический расчет коэффициента массы селезенки (КМС) проведен по формуле: $1000 \text{ м} / \text{масса тела ребенка (в граммах)}$.

3. Математический расчет отношения массы селезенки к росту (КИ) проведен по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{рост ребенка (см)}$.

4. Математический расчет отношения массы селезенки к площади поверхности тела (Ks) проведен по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{площадь поверхности тела ребенка (м}^2\text{)}$ [15].

5. Математический расчет площади поверхности тела по формуле Мостеллера (1987 г.).

6. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6 (USA). При сравнении полученных данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвукового исследования выявлено, что у всех пациентов с ИМ контур селезенки четкий. Аномалии развития органа отсутствуют. Средняя масса селезенки составляла 283 ± 127 г, абсолютная величина показателя варьировала от 37,4 до 583,2 г. Средняя величина КМС составляла $6,47 \pm 2,8$. При детальном анализе установлено, что исследуемый показатель варьирует в широком диапазоне, в связи с чем пациенты разделены на 3 группы:

— группа А — 6 (20,7%) детей. Средняя масса селезенки составляла $114,3 \pm 79,6$ г, КМС находился в диапазоне от 1,9 до 3,1, средняя величина показателя — $2,7 \pm 0,5$;

— группа В — 11 (38%) детей. Средняя масса селезенки составляла $259,8 \pm 72$ г, КМС — от 4 до 6,5, средняя величина показателя — $4,8 \pm 0,6$;

— группа С — 12 (41,3%) пациентов. Средняя масса селезенки составляла $332,5 \pm 119,6$ г, КМС — от 7,7 до 14,2, средняя величина показателя — $8,6 \pm 1,9$.

Статистически значимых отличий по возрасту, дню заболевания между группами не выявлено ($p > 0,05$). Пациенты группы В, по сравнению с пациентами группы А, имели статистически значимо больший рост ($p = 0,03$), по сравнению с пациентами группы С — более высокие антропометрические показатели: массу ($p = 0,02$), рост ($p = 0,008$) и площадь поверхности тела ($p = 0,007$). Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Установлено, что у пациентов группы А линейные размеры селезенки наименьшие. Длина и толщина органа статистически значимо меньше, по сравнению с пациентами групп В и С ($p < 0,05$). Ширина селезенки статистически значимо меньше у детей группы А, по сравнению только с детьми группы С ($p = 0,02$). Между группами В и С статистически значимые отличия по длине, ширине, толщине селезенки отсутствуют ($p > 0,05$). Результаты морфометрических измерений и расчетных величин селезенки представлены в таблице 2.

Масса селезенки является расчетным показателем, учитывающим линейные размеры органа. При

Таблица 1

Основные клинические характеристики пациентов, M(SD)

Показатели	Группа А, n=6	Группа В, n=11	Группа С, n=12	P _{А-В}	P _{А-С}	P _{В-С}
Возраст	10,5±3,9	13±2,7	10,8±3,6	0,1	0,9	0,1
День заболевания	12,7±6,8	10,8±5,6	8,5±3,6	0,6	0,1	0,3
Масса тела, кг	38,8±18,6	54±14,5 •	37,9±14,5	0,18	0,99	0,02
Рост, см	142,8±23,4	164,6±14,1 •	145,3±16,8	0,03	0,8	0,008
S тела, м ²	1,23±0,4	1,57±0,27 •	1,2±0,3	0,06	0,9	0,007

- * — статистически значимые отличия между группами А и В;
 • — статистически значимые отличия между группами В и С.

Таблица 2

Сравнительный анализ морфометрических и расчетных показателей селезенки, M(SD)

Показатели	Группа А, n=6	Группа В, n=11	Группа С, n=12	P _{А-В}	P _{А-С}	P _{В-С}
Длина селезенки, см	9,1±1,2* #	12±1,2	13,2±1,8	0,0002	0,0001	0,08
Толщина селезенки, см	3,8±1,4* #	5,4±0,7	5,5±0,9	0,004	0,006	0,9
Ширина селезенки, см	4,4±1,9 #	5,9±1,3	6,6 ±1,6	0,08	0,02	0,3
Масса селезенки, г	109,7±62* #	269,8±72	332,5±119,6	0,0004	0,0009	0,14
КМС	2,7±0,5* #	4,8±0,6 •	8,6±1,9	0,00009	0,00002	0,000009
Kl	0,73±0,3* #	1,62±0,36 •	2,26±0,7	0,0001	0,00009	0,01
Ks	83,9±23* #	169,5±26,5 •	265,7±58	0,00000	0,00000	0,00005
Жесткость селезенки	—	22,2%	42,9%	—	—	0,3
Жесткость селезенки, кПа	—	18,3±6,5	15,8±4,8	—	—	0,1

- * — статистически значимые отличия между группами А и В;
 # — статистически значимые отличия между группами А и С;
 • — статистически значимые отличия между группами В и С.

ее расчете выявлено, что масса селезенки у детей группы А в 2,5 раза меньше, чем в группе В и в 3 раза меньше, чем в группе С. В группе В масса селезенки, по сравнению с группой С, меньше в 1,2 раза. У пациентов группы С масса селезенки статистически значимо больше, по сравнению с детьми групп А и В. Аналогичная закономерность прослеживается по объективным расчетным коэффициентам: КМС, Kl и Ks. Их минимальные значения характерны для детей группы А, максимальные — для группы С.

Проанализировав полученные результаты, мы установили, что у пациентов группы А ультразвуковые признаки спленомегалии отсутствуют, т.к. КМС, Kl и Ks находятся в пределах нормальных величин. В группах В и С имеются ультразвуковые признаки увеличения селезенки различной степени. В группе С исследуемые показатели статистически значимо выше, по сравнению с пациентами групп А и В ($p < 0,05$).

Эластометрия проводилась только при увеличенной массе селезенки. В группе В жесткость селезенки повышена у 22,2% пациентов, а средняя величина ЭМ составляет 18,3±6,5 кПа. У пациентов группы С жесткость селезенки повышена

в 42,9% случаев. Средняя величина ЭМ составляет 15,8±4,8 кПа. Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между ЭМ и возрастом ($r = -0,65$, $p = 0,01$).

Ультразвуковая оценка лимфатических узлов (ЛУ) представлена в таблице 3. Исследование показало, что в группе А течение заболевания характеризуется отсутствием изменений со стороны иммунных органов: нормальной величиной селезенки и отсутствием лимфаденопатии (ЛА). В группе В спленомегалия сочетается с перипортальной (44,4% случаев) и шейной (11,1% случаев) лимфаденопатией. Средний размер перипортальных лимфатических узлов составляет 15,1±4 мм, шейных — 19,7±4 мм.

В группе С спленомегалия сочетается с лимфаденопатией различной локализации. Увеличенные ЛУ в 64,3% случаев лоцируются в воротах печени, а также подчелюстные, шейные — у 21,4% и 14,2% соответственно. Средние размеры лимфатических узлов составляют: перипортальные — 13,3±3,3 мм, шейные — 15,2±4,2 мм, поднижнечелюстные — 14±4,3 мм. Статистически значимых отличий между группами В и С не выявлено ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

Таблица 3

Характеристика лимфаденопатии, M(SD)

Показатели	Группа А, n = 6	Группа В, n = 11	Группа С, n = 12	P _{А-В}	P _{А-С}	P _{В-С}
Шейная ЛА	—	11,1%	14,2%	—	—	0,1
Подчелюстная ЛА	—	—	21,4%	—	—	—
Перипортальная ЛА	—	44,4%	64,3%	—	—	0,34
Шейные ЛУ, мм	—	19,7±4	15,2±4,2	—	—	—
Подчелюстные ЛУ, мм	—	—	14 ±4,3	—	—	—
Перипортальные ЛУ, мм	—	15,1±4	13,3±3,3	—	—	0,1

- * — статистически значимые отличия между группами А и В;
 • — статистически значимые отличия между группами В и С.

В норме, независимо от возраста, масса селезенки прямо пропорциональна массе тела и росту ребенка. Чем выше эти показатели, тем больше линейные размеры, масса селезенки [16]. При ИМ такая зависимость отсутствует. В группе В антропометрические показатели пациентов статистически значимо выше, по сравнению с группами А и С, но масса селезенки и расчетные коэффициенты ниже, чем у детей группы С. Решающим фактором в развитии спленомегалии является степень ответа иммунных органов на развившуюся инфекцию. С помощью УЗИ у пациентов группы А определялись нормальные размеры селезенки и отсутствовали признаки ЛА, т.е. общая реакция организма проходила без клинически значимого вовлечения иммунных органов. Полученные нами данные подтверждаются другими исследованиями [5]. С увеличением КМС в диапазоне от 4 до 6,5 появляются также ультразвуковые признаки перипортальной и шейной ЛА. Как показало исследование, реакция перипортальных лимфатических узлов является доминирующей. Чем более выражена спленомегалия, тем больше групп лимфатических узлов вовлечено в иммунный ответ.

Научные данные по выраженности спленомегалии неоднозначны. S.N. Farukhi et. al. показали, что только у 50 – 60% подростков с ИМ диагностируется спленомегалия [5]. Клинически выявленная спленомегалия является субъективным критерием, и на этом этапе селезенка может не пальпироваться, но с помощью УЗИ возможно выявление спленомегалии на доклиническом уровне [9, 16]. Важными моментами являются точность измерения органа, расчет массы селезенки и объективная оценка выраженности спленомегалии.

Предложенные критерии балльной оценки степени тяжести ИМ у детей включают только клиническую оценку размеров селезенки [18]. Ультразвуковое исследование селезенки имеет значение в комплексной диагностике ИМ. Диагностическая ценность метода велика и для моноинфекции, и для микст-ассоциированного инфекционного за-

болевания [19, 20]. Отсутствие этиотропной терапии не дает возможности предвидеть исход заболевания [21]. Важным является прогнозирование течения заболевания или раннее выявление возможных осложнений. На наш взгляд, целесообразно внести изменения в существующие критерии балльной оценки степени тяжести ИМ, заменив пальпаторную оценку органа на ультразвуковые критерии: массу селезенки и КМС, а также морфометрические характеристики лимфатических узлов.

С помощью ультразвукового исследования выявлено три варианта течения инфекционного мононуклеоза, характеризующиеся определенными морфофункциональными диагностическими критериями:

1. Течение заболевания характеризуется нормальной величиной селезенки и отсутствием лимфаденопатии.
2. Умеренная спленомегалия сочетается с перипортальной и шейной лимфаденопатией.
3. Значительная спленомегалия сочетается с перипортальной, подчелюстной и шейной лимфаденопатией.

Заключение

Ультразвуковое исследование селезенки при инфекционном мононуклеозе позволяет на доклиническом уровне оценить степень спленомегалии. В исследовании установлено, что возможны три варианта изменений иммунных органов, в зависимости от величины КМС. В 14,8% наблюдений течение заболевания не сопровождается увеличением селезенки и лимфатических узлов. В большинстве случаев имеет место спленомегалия в сочетании с лимфаденопатией различной локализации. Выявлена прямая зависимость: чем выше масса селезенки и КМС, тем чаще появляется лимфаденопатия различной локализации. Наиболее часто выявляется увеличение перипортальных лимфатических узлов. Повышение жесткости селезенки характерно для пациентов с КМС более 4.

Литература

1. Fourcade G. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016 / G. Fourcade, R. Germi, F. Guerber, J. Lupo, M. Baccard, A. Seigneurin, T. Semenova, P. Morand, O. Epaulard // *PLoS One*. — 2017. — V. 12. — № 4. — e0175574. DOI: 10.1371/journal.pone.0175574. PMID: 28414725. PMCID: PMC5393566.
2. Noor M. Splenic infarct in a patient with Infectious Mononucleosis: a rare presentation. / M. Noor, M. Sadough, S. Chan, G. Singh // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. — 2017. — V. 7. — № 4. — P. 248-250. DOI: 10.1080/20009666.2017.1361291. eCollection 2017 Oct. PMID: 29046754. PMCID: PMC5637648.
3. Curovic Rotbain E, Lund Hansen D, Schaffalitzky de Muckadell O, Wibrand F, Meldgaard Lund A, Frederiksen H. Splenomegaly — Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017 Nov 14;12 (11):e0186674. doi: 10.1371/journal.pone.0186674. eCollection 2017. PMID: 29135986 PMCID: PMC5685614.
4. Rostgaard K. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. / K. Rostgaard, H.H. Balfour, R. Jarrett, C. Erikstrup, O. Pedersen, H. Ullum, L.P. Nielsen, M. Voldstedlund, H. Hjalgrim // *PLoS One*. — 2019. — V. 14. — № 12. — e0226436. DOI: 10.1371/journal.pone.0226436. eCollection 2019. PMID: 31846480.
5. Farukhi S. N. The role of ultrasound in the management and diagnosis of infectious mononucleosis/ S. N Farukhi, J. C Fox // *Crit Ultrasound J*. — 2014. — V. 6. — № 1. — P. 4. Published online 2014 Feb 28. DOI: 10.1186/2036-7902-6-4. PMCID: PMC3942514.
6. Lennon P. Infectious mononucleosis / P. Lennon, M. Crotty, J.E. Fenton // *BMJ*. — 2015. — № 350. — h1825. DOI: 10.1136/bmj.h1825. PMID: 25899165.
7. Fugl A. Epstein-Barr virus and its association with disease — a review of relevance to general practice / A. Fugl, C.L. Andersen // *BMC Fam Pract*. — 2019. — V. 20. — № 1. — P. 62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3. PMID: 31088382. PMCID: PMC6518816.
8. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева [и др.] // *Эпидемиология*. — 2018. — Т. 307, № 10. — С. 50–54.
9. Hosey R.G. Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis / R.G. Hosey, V. Kriss, T.L. Uhl, J. DiFiori, S. Hecht, D.Y. Wen // *Br J Sports Med*. — 2008. — V. 42. — № 12. — P. 974-7. DOI: 10.1136/bjsm.2008.050807. PMID: 18801776.
10. Naviglio S. Splenic Infarction in Acute Infectious Mononucleosis / S. Naviglio, M.V. Abate, M. Chinello, A. Ventura // *J Emerg Med*. — 2016. — V. 50. — № 1. — e11-3. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.09.019. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26602427.
11. Heo D-H. Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus infection / D-H. Heo, D-Y. Baek, O. Sang-Min [et al.] // *J Med Virol*. — 2017. — № 89. P. 332–336. PMID: 27357912.
12. Gang M.H. Splenic infarction in a child with primary Epstein-Barr virus infection / M.H. Gang, J.Y. Kim // *Pediatr Int*. — 2013. — № 55. — e126–e128. PMID: 24134766.
13. Becker J.A. Return to play after infectious mononucleosis / J.A. Becker, J.A. Smith // *Sports Health*. — 2014. — V. 6. — № 3. — P. 232-8. DOI: 10.1177/1941738114521984. PMID: 24790693. PMCID: PMC4000473.
14. Alaoui C.R. Spontaneous rupture of the spleen in a child / C.R. Alaoui, M. Rami, K. Khatalla, A. Elmadi, Y. Bouabdellah // *Pan Afr Med J*. — 2019. — № 32. — P. 184. DOI: 10.11604/pamj.2019.32.184.4260.
15. Pelizzo G. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians / G. Pelizzo, M. Guazzotti, C. Klersy, G. Nakib, F. Costanzo, E. Andreatta, G. Bassotti, V. Calcaterra // *PLoS One*. — 2018. — V. 13. — № 8. — e 0202741. DOI: 10.1371/journal.pone.0202741. PMID: 30138410. PMCID: PMC6107197.
16. Возгомент, О.В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей / О.В. Возгомент, М.И. Пыков, Н.В. Зайцева // *Ультразв. и функц. диагностика*. — 2013. — № 6. — С. 56–62.
17. Sigrist R.M.S. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / R.M.S. Sigrist, J. Liau, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, J. K. Willmann // *Theranostics*. — 2017. — V. 7. — № 5. — P. 1303–1329. DOI: 10.7150/thno.18650. PMID: 28435467. PMCID: PMC5399595.
18. Попова, О.А. Критерии оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей / О.А. Попова, З.А. Хохлова // *Детские инфекции*. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 56–59.
19. Шамшева, О.В. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ / О. В. Шамшева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2017. — Т. 16, № 2. — С. 5–12. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>.
20. Дутлова, Д.В. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания / Д.В. Дутлова, О. И. Уразова, А.П. Помогаева // *Детские инфекции*. — 2016. — Т.15, № 1. — С. 30–34. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-30-34>.
21. Наговицына, Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна — Барр-вирусной этиологии / Е.Б. Наговицына // *Дальневост. мед. журнал*. — 2016. — № 3. — С. 45–50.

References

1. Fourcade G. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016 / G. Fourcade, R. Germi, F. Guerber, J. Lupo, M. Baccard, A. Seigneurin, T. Semenova, P. Morand, O. Epaulard // *PLoS One*. — 2017. — V. 12. — № 4. — e0175574. DOI: 10.1371/journal.pone.0175574. PMID: 28414725. PMCID: PMC5393566.
2. Noor M. Splenic infarct in a patient with Infectious Mononucleosis: a rare presentation. / M. Noor, M. Sadough, S. Chan, G. Singh // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. — 2017. — V. 7. — № 4. — P. 248-250. DOI: 10.1080/20009666.2017.1361291. eCollection 2017 Oct. PMID: 29046754. PMCID: PMC5637648.
3. Curovic Rotbain E, Lund Hansen D, Schaffalitzky de Muckadell O, Wibrand F, Meldgaard Lund A, Frederiksen H. Splenomegaly — Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017 Nov 14;12 (11):e0186674. doi: 10.1371/journal.pone.0186674. eCollection 2017. PMID: 29135986 PMCID: PMC5685614.
4. Rostgaard K. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. / K. Rostgaard, H.H. Balfour, R. Jarrett, C. Erikstrup, O. Pedersen, H. Ullum, L.P. Nielsen, M. Voldstedlund, H. Hjalgrim // *PLoS One*. — 2019. — V. 14. — № 12. — e0226436. DOI: 10.1371/journal.pone.0226436. eCollection 2019. PMID: 31846480.
5. Farukhi S. N. The role of ultrasound in the management and diagnosis of infectious mononucleosis/ S. N Farukhi, J. C Fox // *Crit Ultrasound J*. — 2014. — V. 6. — № 1. — P. 4. Published online 2014 Feb 28. DOI: 10.1186/2036-7902-6-4. PMCID: PMC3942514.

6. Lennon P. Infectious mononucleosis / P. Lennon, M. Crotty, J.E. Fenton // BMJ. — 2015. — № 350. — h1825. DOI: 10.1136/bmj.h1825. PMID: 25899165.
7. Fugl A. Epstein-Barr virus and its association with disease — a review of relevance to general practice / A. Fugl, C.L. Andersen // BMC Fam Pract. — 2019. — V. 20. — № 1. — P. 62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3. PMID: 31088382. PMCID: PMC6518816.
8. Mihneva, S.A. Infekcionnyj mononukleoz: prostranstvenno-vremennoe proyavlenie epidemicheskogo processa / S.A. Mihneva, YU.V. Martynov, E.V. Kuhtevich, YU.YU. Grishina // Epidemiologiya. — 2018. — T. 307. — № 10. — S. 50-54.
9. Hosey R.G. Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis / R.G. Hosey, V. Kriss, T.L. Uhl, J. DiFiori, S. Hecht, D.Y. Wen // Br J Sports Med. — 2008. — V. 42. — № 12. — P. 974-7. DOI: 10.1136/bjsm.2008.050807. PMID: 18801776.
10. Naviglio S. Splenic Infarction in Acute Infectious Mononucleosis / S. Naviglio, M.V. Abate, M. Chinello, A. Ventura // J Emerg Med. — 2016. — V. 50. — № 1. — e11-3. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.09.019. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26602427.
11. Heo D-H. Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis due to Epstein — Barr virus infection / D-H. Heo, D-Y. Baek, O. Sang-Min [et al.] // J Med Virol. — 2017. — № 89. P. 332 — 336. PMID: 27357912.
12. Gang M.H. Splenic infarction in a child with primary Epstein — Barr virus infection / M.H. Gang, J.Y. Kim // Pediatr Int. — 2013. — № 55. — e126 — e128. PMID: 24134766.
13. Becker J.A. Return to play after infectious mononucleosis / J.A. Becker, J.A. Smith // Sports Health. — 2014. — V. 6. — № 3. — P. 232-8. DOI: 10.1177/1941738114521984. PMID: 24790693. PMCID: PMC4000473.
14. Alaoui C.R.. Spontaneous rupture of the spleen in a child / C.R. Alaoui, M. Rami, K. Khatalla, A. Elmadi, Y. Bouabdellah // Pan Afr Med J. — 2019. — № 32. — P. 184. DOI: 10.11604/pamj.2019.32.184.4260.
15. Pelizzo G. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians / G. Pelizzo, M. Guazzotti, C. Klersy, G. Nakib, F. Costanzo, E. Andreatta, G. Bassotti, V. Calcaterra // PLoS One. — 2018. — V. 13. — № 8. — e 0202741. DOI: 10.1371/journal.pone.0202741. PMID: 30138410. PMCID: PMC6107197.
16. Vozgoment, O.V. Novye podhody k ul'trazvukovoj ocenke razmerov slezenki u detej / O.V. Vozgoment, M.I. Pykov, N.V. Zajceva // Ul'trazv. i funk. diagnostika. — 2013. — № 6. — S. 56-62.
17. Sigrist R.M.S. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / R.M.S. Sigrist, J. Liau, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, J. K. Willmann // Theranostics. — 2017. — V. 7. — № 5. — P. 1303 — 1329. DOI: 10.7150/thno.18650. PMID: 28435467. PMCID: PMC5399595.
18. Popova, O.A. Kriterii ocenki stepeni tyazhesti infekcionnogo mononukleozu u detej / O.A. Popova, Z.A. Hohlova // Detskie infekcii. — 2019. — T. 18. — № 1. — S. 56-59.
19. SHamsheva, O.V. Rezul'taty mnogoletnego izucheniya gerpesvirusnoj infekcii na kafedre infekcionnyh boleznej u detej RNIMU / O. V. SHamsheva, F. S. Harlamova, N.YU. Egorova, O. V. Molochkova, E. V. Novosad, E. V. Simonova, T.M. Lebdeva, N.A. Guseva // Detskie infekcii. — 2017. — V. 16. — № 2. — R. 5-12. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>.
20. Dutlova, D.V. Kliniko-laboratornye osobennosti infekcionnogo mononukleozu u detej v zavisimosti ot etiologii zabolevaniya / D.V. Dutlova, O. I. Urazova, A.P. Pomogaeva // Detskie infekcii. — 2016. — T. 15. — № (1). — S. 30-34. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-30-34>.
21. Nagovicyna, E.B. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu infekcionnogo mononukleozu Epshtejna — Barr-virusnoj etiologii. / Nagovicyna E.B. // Dal'nevost. med. zhurnal. — 2016. — № 3. — S. 45-50.

Авторский коллектив:

Перепелица Светлана Александровна — профессор кафедры хирургических дисциплин медицинского института Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, д.м.н.; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Перминова Людмила Анатольевна — доцент кафедры терапии медицинского института Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта, к.м.н.; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: LPerminova@kantiana.ru, perminova72@mail.ru

Степанян Ирина Анграниковна — аспирант и ассистент кафедры фундаментальной медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, врач ультразвуковой диагностики Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: +7-900-349-23-15, e-mail: lublumedu@mail.ru

Захар Екатерина Васильевна — врач-инфекционист 1 инфекционного (боксированного) отделения Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: 8(4012)46-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Т.В. Антонова, О.Е. Побегалова, М.С. Ножкин, М.А. Романова, О.В. Горчакова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

The impact of viral infections on the results of hemopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

T.V. Antonova, O.E. Pobegalova, M.S. Nozhkin, M.A. Romanova, O.V. Gorchakova
First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние реактивации герпес-вирусных инфекций и сопутствующего хронического гепатита С на развитие осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов и одноклеточную выживаемость.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией из следующего спектра возбудителей: CMV, HHV-6, EBV, HSV-1,2, HCV. Из их числа составлены группы пациентов: с реактивацией герпес-вирусной инфекции (ПЦР+) без клинических проявлений ($n=37$), с клиническими проявлениями герпес-вирусной инфекции ($n=21$), с сопутствующим хроническим гепатитом С ($n=28$). Методом парных выборок подобраны сопоставимые группы сравнения из числа пациентов с отрицательными результатами обследования на данные инфекции. Проведена сравнительная оценка количества осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и выживаемости в группах. Статистическая обработка с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

Результаты: реактивация герпес-вирусных инфекций выявлена у 61,2% больных от числа обследованных (343 пациента). Количество осложнений во всех группах исследования и сравнения достоверно не различается. Одноклеточная выживаемость (методом Каплана — Мейера) значимо ниже в группе герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений (52,1% vs 73,5%), в группе с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (38,1% vs 75,0%) и в группе хронического гепатита С (64,3% vs 92,9%), чем в сопоставимых группах без соответствующих инфекций. Значимых различий по выживаемости между группой с реактивацией герпес-вирусной инфекции без клинических проявлений и пациентами с манифестными герпес-вирусными инфекциями не выявлено.

Заключение: значимое влияние герпес-вирусных инфекций, в том числе без клинических проявлений, и ма-

Abstract

Study Objective: to assess the impact of herpesviruses infections reactivation and concomitant chronic hepatitis C infection (CHC) on complications and one-year survival after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with hematologic malignancies.

Materials and Methods: medical records of HSCT recipients with PCR-confirmed viral infections (CMV, HHV-6, EBV, HSV-1,2, HCV) from Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First St. Petersburg State Medical University were analyzed retrospectively. The following groups were composed: patients with herpesviruses infections reactivation (PCR+) without clinical manifestation ($n=37$), patients with clinically manifest herpesviruses infections ($n=21$), and patients with CHC ($n=28$). Control groups were selected using matched samples method from patients with negative test results. HSCT complications rate and one-year survival were compared. Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics 22 software.

Results: Herpesviruses infections reactivation was revealed in 61,2% of 343 patients. The complications rate across the groups did not differ significantly. One-year survival (Kaplan-Meier) was significantly lower in the groups with herpesviruses infections (PCR+) without clinical manifestation (52,1% vs 73,5%), manifest herpesviruses infections (38,1% vs 75,0%), and CHC (64,3% vs 92,9%) than in the respective control groups. There were no significant differences between the group with reactivation of herpesviruses infections without clinical manifestation and the group with manifest herpesviruses infections.

Conclusion: Significant impact of herpesviruses infections, including those without clinical manifestation, and HCH with minor symptoms and normal liver functions on one-year survival in patients with hematologic malignancies justifies wider use of antiviral therapy in patients requiring HSCT.

лосимптомного хронического гепатита С с компенсированными функциями печени на одностороннюю выживаемость онкогематологических пациентов обосновывает более широкое применение противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: герпес-вирусные инфекции, хронический гепатит С, онкогематологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, односторонняя выживаемость.

Введение

Значимость онкогематологических заболеваний (ОГЗ) для общества трудно переоценить. Так, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц моложе 30 лет гемобласты занимают первое место. В Российской Федерации в 2018 г. ОГЗ были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем эпидемиологическая ситуация ухудшается: за последнее десятилетие заболеваемость возросла почти на четверть [1].

По мере совершенствования методов и расширения спектра средств терапии прослеживаются положительные тенденции к увеличению продолжительности жизни пациентов с ОГЗ [2].

Одним из ведущих методов лечения гемобластов с высокой эффективностью является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом значительным препятствием для широкого применения этого метода является посттрансплантационная летальность, достигающая в ряде случаев 20–30%, основная причина которой — инфекционные осложнения бактериальной, вирусной, грибковой природы [3, 4]. Среди них особое место занимают хронические инфекции: герпес-вирусные инфекции и вирусные гепатиты. Их актуальность обусловлена длительным персистированием возбудителя, возможностью реактивации и обострения в условиях отсутствия адекватного иммунного ответа и/или иммуносупрессии, обусловленной методами лечения ОГЗ. Следует отметить широкое распространение этих инфекций как в общей популяции, так и особенно среди онкогематологических пациентов, что связывают с наличием трансфузионного анамнеза. Так, в зависимости от региона инфицированность населения герпес-вирусными инфекциями достигает 80–100%. По данным ВОЗ (2017), в мире диагностируется лишь 20% от числа больных хроническим гепатитом С (ХГС), при этом в 2015 г. в мире был зарегистрирован 71 млн случаев этой инфекции [5].

По данным многочисленных исследований, среди герпес-вирусных заболеваний наибольшее значение в развитии посттрансплантационных осложнений, повышении общей летальности после

Key words: *herpesviruses infections, chronic hepatitis C infection, hematologic malignancies, hemopoietic stem cell transplantation, one-year survival.*

ТГСК имеет цитомегаловирусная инфекция [6–8]. На фоне миелосупрессии наблюдается реактивация цитомегаловирусной инфекции, клинически манифестное течение болезни с множественными органами поражениями, наиболее актуальными из которых являются пневмониты, колиты, геморрагические циститы. С цитомегаловирусной инфекцией связывают повышение риска отторжения и гипофункции трансплантата [9–12]. Реактивация инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, является другой актуальной проблемой после ТГСК. Также показано развитие клинически манифестных форм болезни (лихорадка, сыпь, пневмонит, энцефалит), миелосупрессии, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), повышение риска отторжения трансплантата [13, 14].

Риск осложнений после ТГСК повышается и при сочетании различных герпес-вирусных инфекций. Так, В. Alves et al. (2017) показали, что комбинированная инфекция, вызванная цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 1 типа, влияет на тяжесть течения мукозита ротовой полости [15]; С. Anderson-Smits et al. (2020) выявили увеличение риска отторжения трансплантата и возникновения лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации при сочетанной цитомегало- и Эпштейна — Барр-вирусной инфекции [16].

В отсутствие специфической профилактики особое место среди парентеральных гепатитов при ОГЗ занимает ХГС. Показано негативное влияние ХГС на гепатотоксичность высокодозной химиотерапии перед ТГСК, а также летальность, развитие веноокклюзионной болезни и частоту рецидивов HCV-ассоциированных неходжкинских лимфом после ТГСК [17, 18, 19]. Длительное время возможности терапии ХГС при гемобластах были ограничены единственно существовавшим интерфероновым режимом, который имел низкую эффективность, значимо повышал риск отторжения трансплантата и частоту развития РТПХ. В эру препаратов прямого противовирусного действия возможности терапии ХГС при заболеваниях системы крови кардинально изменились. Показаны высокая эффективность, безопасность данного метода лечения, возможность совме-

ния эрадикационного лечения с химиотерапией и ТГСК, что значительно снижает риски тяжелого поражения печени при проведении противоопухолевого лечения у больных ХГС [20, 21].

Цель исследования – оценить влияние реактивации герпес-вирусных инфекций и сопутствующего ХГС на развитие осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов и одногодичную выживаемость.

Задачи исследования

1. Проанализировать развитие осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений, с клиническими проявлениями и без герпес-вирусных инфекций.

2. Оценить одногодичную выживаемость онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений, с клиническими проявлениями и без маркеров герпес-вирусных инфекций.

3. Сравнить частоту развития осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без вирусных гепатитов.

4. Оценить одногодичную выживаемость онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без вирусных гепатитов.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено по результатам анализа истории болезни пациентов научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

В соответствии с целью исследования были отобраны пациенты с онкогематологическими заболеваниями, которым проведена ТГСК в возрасте 14 – 65 лет.

Среди них выделены группы:

– 37 пациентов с признаками реактивации герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений. Диагноз подтвержден обнаружением в крови и других биологических средах (бронхоальвеолярный лаваж, биоптат костного мозга, слизистая желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), спинномозговая жидкость, моча) методом ПЦР DNA следующих герпес-вирусов: цитомегаловирус (CMV); вирус Эпштейна – Барр (EBV); вирус герпеса 6 типа (HHV-6); вирусы простого герпеса 1, 2 типа (HSV-1,2). Средний возраст пациентов этой группы составил 35,0 (22,5; 45,5) лет;

– 21 пациент с манифестацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+). У пациентов этой группы, наряду с положительной ПЦР, были выяв-

лены клинические проявления инфекции, в частности, геморрагический цистит, пневмонит, поражение костного мозга, генерализованная инфекция. Средний возраст составил 27,0 (19,0; 38,5) лет;

– 28 пациентов с сопутствующим ХГС (ХГС+), средний возраст 32,5 (20,2; 39,0) лет. ХГС подтвержден наличием в крови анти-HCV (метод ИФА) и RNA HCV (метод ПЦР), характеризовался минимальными клиническими проявлениями и преимущественно компенсированными функциями печени. Средние показатели биохимических маркеров гепатита у большинства пациентов были в пределах нормы, в среднем составили: активность АлАТ – 49,5 (30,0; 97,5) Ед/л, уровень билирубина – 9,3 (8,2; 15,0) мкмоль/л (для определения использован биохимический анализатор «Olimbus AU640», Германия). Пациенты с признаками суб- и декомпенсированного цирроза печени в исследование не включены.

Для решения поставленных задач методом парных выборок подобраны группы сравнения из числа пациентов, получавших ТГСК, без инфекций.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы SPSS Statistics 22. Для описания средних величин использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me (25, 75)). Для сравнения малых выборок применили точный критерий Фишера (F). Значимыми считали различия $< 0,05$. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ 554 историй болезни пациентов с ОГЗ, которым была выполнена ТГСК в 2015 – 2016 гг. Из них на герпес-вирусные инфекции обследовано 343 человека. У 210 пациентов в биологических жидкостях обнаружена DNA герпес-вирусов, что свидетельствовало о реактивации герпес-вирусных инфекций у 61,2% больных от числа обследованных.

Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций, получавших ТГСК, представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, преобладали пациенты (61,2%) с острыми лейкозами: 37% – с ОЛЛ и 24% – с ОМЛ. Спектр нозологических форм соответствовал показаниям для проведения ТГСК.

При анализе структуры герпес-вирусных инфекций у онкогематологических пациентов, получавших ТГСК, наиболее часто обнаруживали CMV-инфекцию, которая регистрировалась у 75% пациентов, при этом в 43% случаев как моно- и в 31% – как микст-инфекция с другими герпес-вирусами. Частой находкой был HHV-6, который обнаружен у 33,3% пациентов (чаще как микст-инфекция – 24,8% и лишь в 8,5% как моноинфекция). Другие представители герпес-вирусов встречались существенно реже: EBV в 4,3% случаев и HSV-1,2 – 3,3%.

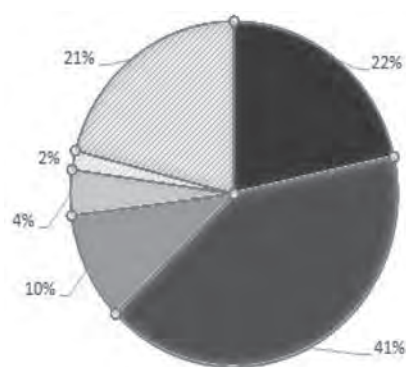


Рис. 1. Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+), получавших ТГСК: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, НХЛ — неходжкинские лимфомы

Для решения поставленных задач из числа пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) сформирована группа, в которую вошли пациенты без клинических проявлений инфекции ($n = 37$).

Методом парных выборок подобрана группа сравнения из пациентов со сходными онкогематологическими диагнозами и отрицательными ре-

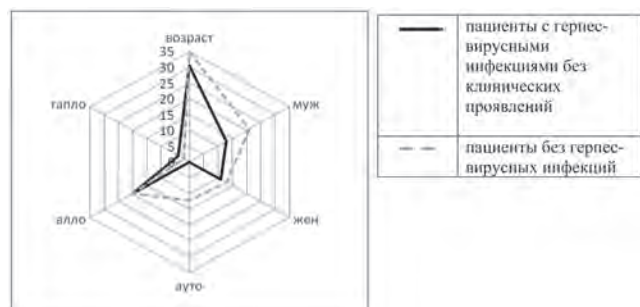


Рис. 2. Сравнительная характеристика онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и группы пациентов без маркеров активности герпес-вирусных инфекций

зультатами (ПЦР-) на герпес-вирусные инфекции ($n = 34$). Как видно из рисунка 2, группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту и типу ТГСК.

Провели сравнение количества осложнений, развившихся в течение 365 дней после ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций и пациентов без маркеров герпес-вирусов (табл. 1).

Как видно из данных таблицы 1, можно судить о тенденции к более частому развитию цитопенических осложнений у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций, однако достоверных различий не выявлено.

Наряду с бессимптомной реактивацией герпес-вирусных инфекций, у части пациентов были выявлены их клинические проявления (манифестация). В связи с этим была выделена группа из 21 пациента с клинической манифестацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+). Наиболее часто встречались геморрагический цистит (6 пациентов — 29%), пневмонит (5 пациентов — 24%), генерализованная инфекция (5 пациентов — 24%), реже — поражение ЖКТ (2 пациента — 10%). Методом парных выборок была подобрана группа сравнения из числа пациентов с отрицательными результатами обследования (ПЦР-) на герпес-вирусные инфекции ($n = 20$). Группы сопоставимы по диагнозам ОГЗ, полу, возрасту, типу ТГСК (рис. 3).

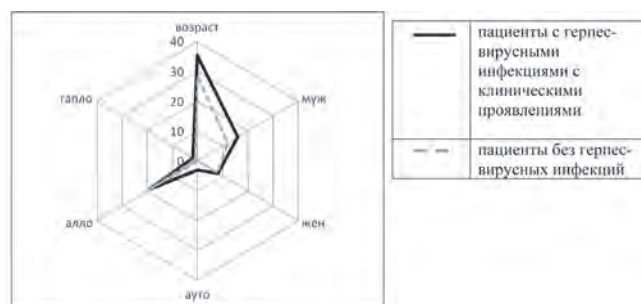


Рис. 3. Сравнительная характеристика онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций и клиническими проявлениями и пациентов без маркеров активности герпес-вирусных инфекций

Таблица 1

Количество осложнений ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений и пациентов без инфекций

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с герпес-вирусными инфекциями (ПЦР+) без клинических проявлений, $n = 37$	без герпес-вирусных инфекций (ПЦР-), $n = 34$	
Фебрильная нейтропения	15	8	0,14
Отторжение/ неприживание/гипофункция трансплантата	3	0	0,24
Панцитопения	19	11	0,15
Острая РТПХ	10	7	0,59

У пациентов с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) в сравнении с пациентами без инфекций значимых различий по количеству осложнений ТГСК не обнаружено (табл. 2), как и в случаях с субклинической реактивацией герпес-вирусных инфекций.

Таблица 2

Количество осложнений ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций с клиническими проявлениями и пациентов без инфекций

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+), n = 21	без герпес-вирусных инфекций (ПЦР-), n = 20	
Фебрильная нейтропения	3	5	0,45
Отторжение/неприживление/гипофункция трансплантата	5	1	0,18
Панцитопения	13	9	0,35
Острая РТПХ	9	8	0,99

Объективным критерием влияния инфекций на результаты ТГСК у онкогематологических пациентов может служить оценка выживаемости в течение 365 дней после ТГСК методом Каплана — Мейера.

Одногодичная выживаемость в группе пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений оказалась достоверно меньше, чем в группе пациентов без инфекций (рис. 4), 52,1% и 73,5%, логранговый критерий 0,033 соответственно. Таким образом, наличие реактивации герпес-вирусных инфекций даже в отсутствие клинических проявлений оказывает значимое влияние на выживаемость пациентов.

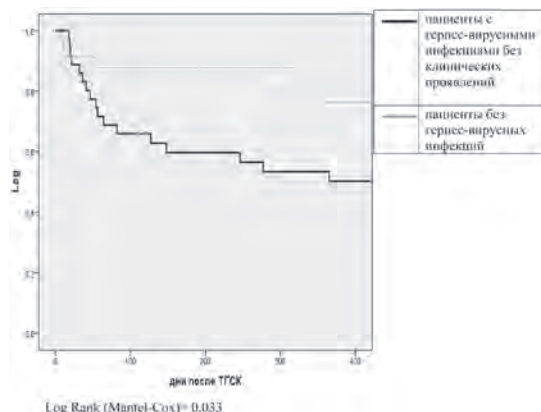


Рис. 4. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и пациентов без маркеров герпес-вирусных инфекций

Можно предположить, что различные варианты клинических проявлений герпес-вирусных инфекций, рассматриваемые как инфекционные осложнения, также влияют на продолжительность жизни пациентов после ТГСК. Сравнительный анализ выживаемости пациентов с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) и аналогичной группы пациентов без инфекции (38,1% vs 75,0%) также установил достоверно худшую выживаемость у пациентов с манифестными герпес-вирусными инфекциями (рис. 5).

Для определения значимости влияния именно клинических признаков реактивации герпес-вирусных инфекций на результаты ТГСК мы сопоставили одногодичную выживаемость у пациентов с герпес-вирусными инфекциями (ПЦР+) без клинических проявлений и с клинической манифестацией инфекций (рис. 6).

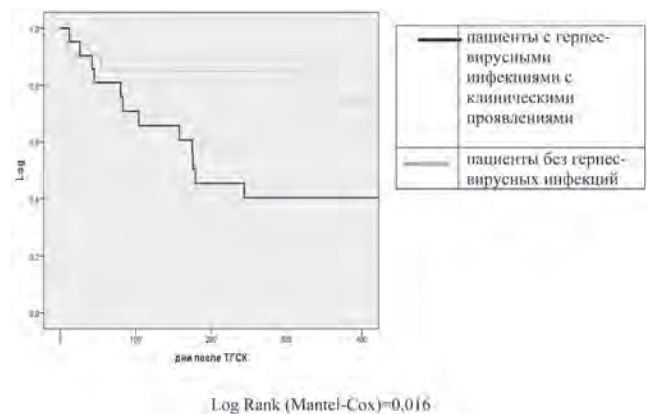


Рис. 5. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций с клиническими проявлениями и пациентов без маркеров герпес-вирусных инфекций

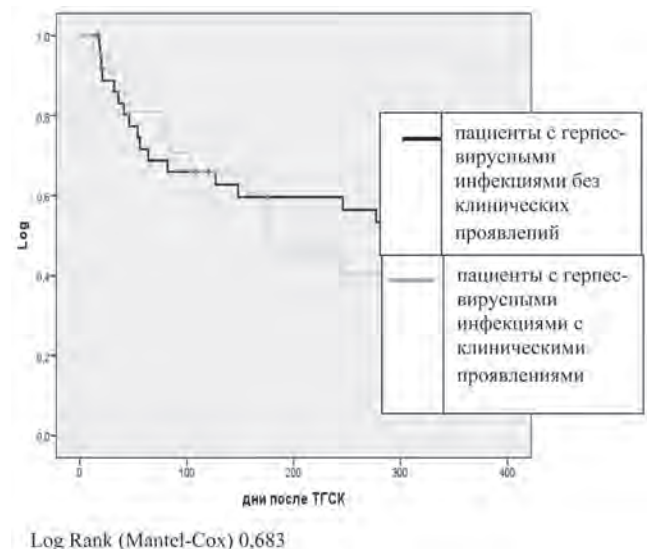


Рис. 6. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и пациентов с манифестацией клинических проявлений герпес-вирусных инфекций (ПЦР+)

Как видно из кривых выживаемости Каплана — Мейера, различий в выживаемости пациентов с субклинической и манифестной реактивацией герпес-вирусных инфекций не обнаружено (52,1% и 38,1% соответственно).

Хронический гепатит С — часто встречающееся сопутствующее заболевание у онкогематологических пациентов — представляет сложности в трактовке его влияния на течение и результаты лечения ОГЗ. Это связано с длительным торпидным течением этой инфекции и отсутствием клинических проявлений, компенсированными функциями печени у большинства пациентов. Вместе с тем, ХГС стал лидирующим в ряду хронических вирусных гепатитов, что в первую очередь обусловлено успешной вакцинацией против гепатита В.

Мы провели оценку влияния сопутствующего ХГС на результаты лечения онкогематологических пациентов методом ТГСК.

Проведена оценка осложнений, возникающих у пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения. Подбор групп осуществлен с использованием метода парных выборок. Подобраны пары пациентов с одинаковыми онкогематологическими диагнозами. В группу исследования (ХГС +) включены 28 человек. В группу сравнения отобраны 28 пациентов, не имеющих в анамнезе вирусных гепатитов, при отсутствии в крови HBsAg и анти-HCV. Группы сходны по полу, возрасту и типу ТГСК. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена на рисунке 7.

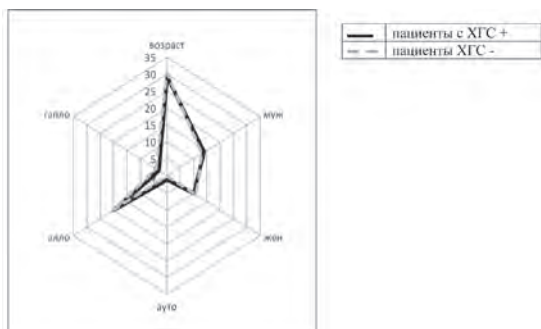


Рис. 7. Характеристика сравниваемых групп онкогематологических пациентов, получивших ТГСК (с сопутствующим ХГС и без него)

Как видно из данных таблицы 3, у больных с сопутствующим ХГС существенно чаще встречалась панцитопения, в сравнении с пациентами без гепатита ($F=0,006$).

Проведена оценка одногодичной выживаемости в исследуемых группах с использованием метода Каплана — Мейера. В группе онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС летальные исходы отмечены у 10 пациентов, одногодичная выживаемость составила 64,3%; в группе без гепатита летальные исходы были в двух случаях, одногодичная выживаемость составила 92,9%. Следовательно, сопутствующий ХГС оказывает существенное негативное влияние на одногодичную выживаемость у онкогематологических пациентов ($\text{LogRang} = 0,044$).

Таким образом, ТГСК у онкогематологических пациентов в 61% случаев проводится в условиях реактивации герпес-вирусных инфекций. Достоверного влияния этих инфекций на развитие осложнений ТГСК нами не обнаружено, однако целесообразно увеличить число наблюдений. Установлено значимое влияние герпес-вирусных инфекций на одногодичную выживаемость пациентов после ТГСК. Важно подчеркнуть, что достоверно худшие показатели выживаемости обнаружены у пациентов не только с клинической манифестацией, но и с субклинической реактивацией герпес-вирусных инфекций. Это служит основанием для более широкого использования противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Хронический гепатит С при субклиническом и малосимптомном течении увеличивает риск осложнений ТГСК (панцитопения) и ухудшает одногодичную выживаемость пациентов. Успешный опыт применения препаратов прямого противовирусного действия для лечения ХГС, в том числе у онкогематологических пациентов, обосновывает первоочередное применение противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Капри-

Таблица 3

Количество осложнений ТГСК у пациентов у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без ХГС

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с сопутствующим ХГС (ПЦР +) n = 28	без вирусных гепатитов n = 28	
Панцитопения	20	9	0,006
Фебрильная нейтропения	9	9	1,000
Отторжение трансплантата	4	1	0,350
Острая РТПХ	8	4	0.210

на [и др.] — М.: МНИОМ им. А.П.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.

2. Жигулева, Л.Ю. Анализ показателей выживаемости больных гемобластозами в Санкт-Петербурге на популяционном уровне / Л.Ю. Жигулева, К.М. Абдулкадыров // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2016. — Т.11, № 3. — С. 111–121

3. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *The Lancet*. 2014 Dec;15(13):E606-19.

4. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3331-40.

5. ВОЗ: Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. WHO/HIV/2017.06 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>

6. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019 May;10:1186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546901/pdf/fmicb-10-01186.pdf> (дата обращения 20.10.2020)

7. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):1-16.

8. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2479-94.

9. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):967-80.

10. Васильева, В.А. Геморрагический цистит как осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / В.А. Васильева [и др.] // Cellular Therapy and Transplantation. — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 89–91.

11. Дмитрова, А.А. Влияние режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на восстановление ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.А. Дмитрова [и др.] // Материалы докладов V Конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65, № 1. — Приложение № 1 — С.139.

12. Рудакова, Т.А. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы / Т.А. Рудакова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2019. — Т.12, №3. — С. 309–318.

13. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2155-63.

14. Morris MI, Kotton CN, Wolfe C (Eds.). *Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications*. 1st ed. Springer Nature Switzerland AG 2020. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. https://link.springer.com/referenceeworkentry/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1 (дата обращения: 20.10.2020)

15. Alves B, Torregrossa VR, Braz-Silva PH, et al. The Presence of CMV and HSV-1 Reactivation in Saliva May Play a Role in the Oral Mucositis Severity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017 March 23(3):S266.

16. Anderson-Smits C, Baker ER, Hirji I. Coinfection rates and clinical outcome data for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in post-transplant patients: A systematic review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;00:e13396. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/tid.13396> (дата обращения: 20.10.2020).

17. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):249-57.

18. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1008-17.

19. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1404-10.

20. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr; 22(4): 717-22.

21. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2019 Jun 26;21(3):e13091.

References

1. Kaprin A.D. et al. (Ed.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)* Moscow, 2019 (in Russian).

2. Zhiguleva L.Yu, Abdulkadyrov K.M. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta*. 2016;11(3):111-21 (in Russian).

3. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *The Lancet*. 2014 Dec;15(13):E606-19.

4. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3331-40.

5. WHO global hepatitis report, 2017 WHO/HIV/2017.06 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>

6. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019 May;10:1186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546901/pdf/fmicb-10-01186.pdf> (as of 20.10.2020)

7. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):1-16.

8. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2479-94.

9. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):967-980.

10. Vasil'eva V.A., Parovichnikova E.N., Drovkov M.Yu., et al. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2017;6(3):89-91 (in Russian).

11. Dmitrova, A.A., Drovkov M.Yu., Shmarov V.A. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020; 65(1):139.

12. Rudakova T.A., Kulagin A.D., Klimova O.U. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2019;12(3):309-18 (in Russian).

13. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from

the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2155-63.

14. Morris MI, Kotton CN, Wolfe C (Eds.). *Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications*. 1st ed. Springer Nature Switzerland AG 2020. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1 (as of 20.10.2020)

15. Alves B, Torregrossa VR, Braz-Silva PH, et al. The Presence of CMV and HSV-1 Reactivation in Saliva May Play a Role in the Oral Mucositis Severity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017 March 23(3):S266.

16. Anderson-Smits C, Baker ER, Hirji I. Coinfection rates and clinical outcome data for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in post-transplant patients: A systematic review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;00:e13396. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/tid.13396> (as of: 20.10.2020).

17. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):249-57.

18. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1008-17.

19. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1404-10.

20. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr; 22(4): 717-22.

21. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2019 Jun 26;21(3):e13091.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovavt28@yandex.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Ножкин Михаил Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Романова Мария Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: mromanova81@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

ПРИМЕНЕНИЕ БИЦИКЛОЛА В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

К.В. Жданов¹, А.В. Саулевич¹, К.В. Козлов¹, С.М. Захаренко¹, В.С. Сукачев¹, В.Е. Карев²,
Ю.Ф. Захаркив¹, И.В. Потехин¹, Р.М. Мухтаров¹, К.В. Касьяненко¹, С.С. Карякин¹,
М.Г. Черенок¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis: experimental rationale

K.V. Zhdanov¹, A.V. Saulevich¹, K.V. Kozlov¹, S.M. Zakharenko¹, V.S. Sukachev¹, V.E. Karev², Yu.F. Zakharkiv¹,
I.V. Potekhin¹, R.M. Mukhtarov¹, K. Kasianenko¹, S.S. Karyakin¹, M.G. Chernenok¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель. Определить выраженность антифибротического действия препарата Бициклом® — перспективного средства для комплексного лечения хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии.

Материалы и методы. В исследование включены 40 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г, у которых индуцирован токсический фиброз печени стадии F3. Контрольную группу составили 16 особей, получавших обычный рацион питания, опытную — 24, которым, помимо стандартного рациона питания, был назначен препарат Бициклом® в течение 30 суток. Оценка результатов применения препарата проводилась с использованием гистологического исследования, методов биохимического, молекулярно-биологического и статистического анализа.

Результаты. В группе особей, получавших препарат Бициклом®, внутридольковый фиброз после окончания терапии сохранялся в 4,16 % случаев ($p < 0,001$), фиброз стромы портальных трактов отмечен в 62,5 % случаев ($p < 0,001$), частота выявления перипортального сегментарного фиброза составила 66,7 % ($p < 0,001$). По шкале METAVIR у животных из опытной группы отмечена регрессия фиброза до стадии F1–F2 в 16,6 %, при этом в контрольной группе изменения сохранялись на уровне тяжелого фиброза F3 у 62,5 % ($p < 0,05$), выявлено статистически значимое увеличение активности аланинаминотрансферазы и снижение концентрации общего белка у особей из контрольной группы. Изменений в показателях микробиоценоза кишечника в исследуемых группах не наблюдалось.

Заключение. Применение препарата Бициклом® приводит к выраженному уменьшению фибротических изменений в печеночной ткани экспериментальных животных и сопровождалось временным снижением активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. В ходе исследования не установлено корреляционных зависимостей между терапевтическими эффектами исследуемого препарата и состоянием микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: индукция фиброза, антифибротический, бициклом, эксперимент, биопсия печени.

Abstract

Aim. To evaluate the antifibrotic effect of bicyclol with promising clinical effects on diffuse parenchymal liver diseases

Materials and methods: We have included 40 adult male Wistar rats (weight, 180 to 200g) with experimentally induced toxic F3 stage liver fibrosis. Control group consisted of 16 rats that received standart chow, experimental group of 24 rats also received 30-day bicyclol supply. To evaluate the results we used histological, biochemical, molecular genetic and statistical methods.

Results. In experimental group interlobular fibrosis was maintained in 4,16 % ($p < 0,001$) of cases after the end of the therapy, stromal fibrosis of portal tracts was observed in 62,5 % ($p < 0,001$) of cases. Periportal fibrosis detection rate in experimental group was 66,7 % ($p < 0,001$). Rats from experimental group showed regression of liver fibrosis to F1–F2 stage in 16,6 % (METAVIR) whereas control group had F3 stage liver fibrosis in 62,5 % ($p < 0,05$). Statistically significant increase in ALT activity and decreased total protein levels in control group were observed. No changes in gut microbiome profile in experimental animals were found.

Conclusion. Use of bicyclol led to pronounced suppression of liver fibrotic changes in laboratory animals and temporary decreased serum ALT level. Our study showed no link between therapeutic effects of the drug and gut microbiome status.

Key words: Fibrosis induction, antifibrotic, bicyclol, experiment, liver biopsy.

Введение

Среди основных проблем современного здравоохранения одно из первых мест традиционно занимают вирусные гепатиты различной этиологии, на долю которых приходится примерно 1,4 млн случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также рака и цирроза печени, связанных с её воспалением, что сопоставимо с показателями смертности от ВИЧ и туберкулеза [1]. Современные схемы противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами обеспечивают либо длительную супрессию вирусной репликации (аналоги нуклеоз(т)идов при ХГВ), либо элиминацию возбудителя (препараты прямого противовирусного действия при ХГС). В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени (коморбидные пациенты, больные, получающие противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени), что требует поиска новых терапевтических опций, связанных, прежде всего, с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Стоит отметить, что и другие заболевания печени, сопровождающиеся фиброобразованием, являются одними из основных причин развития нетрудоспособности и смертности среди населения Земли. К ним относятся неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной зоны, токсические воздействия и лекарственные поражения печени.

Таким образом, терапия, направленная на ключевые звенья патогенеза, нередко имеет определяющее значение в лечении заболеваний печени, особенно на поздних этапах.

Безусловно, основным способом лечения хронических диффузных заболеваний печени является этиотропная терапия, направленная на устранение основного фактора формирования патологического процесса. В то же время должное внимание средствам симптоматической и патогенетической коррекции, направленной на снижение выраженности воспаления в ткани печени и предотвращение формирования фиброза, уделяется не всегда.

Одним из перспективных препаратов линейки, так называемых гепатопротекторов, является бицикллол, обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли (ФНО- α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Описанная противовоспалительная активность, клинически

проявляющаяся в виде нормализации активности печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза и аспартаминотрансфераза), теоретически должна сопровождаться антифибротическим эффектом [2].

Цель исследования — определить выраженность антифибротического действия препарата Бицикллол® — перспективного средства для комплексного лечения хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии.

Задачи исследования

1. Оценить биохимические и гистологические показатели у крыс после терапии бицикллолом на стадии фиброза печени F3 в условиях эксперимента.
2. Установить взаимосвязь между терапевтическими эффектами исследуемого препарата, качественным и количественным состоянием микрофлоры кишечника у лабораторных животных.

Материалы и методы

Экспериментальная работа была выполнена на базе вивария Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА). Содержание экспериментальных животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с Законом Российской Федерации «О ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993 г. [3]; «Рекомендациями Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований» [4]; директивами Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС [5]. Исследования на животных были одобрены независимым этическим комитетом при ВМедА (20.06.2017, протокол № 191).

В исследование были включены 40 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г, у которых индуцировали токсический фиброз печени (ФП), стадия F3. Длительность формирования ФП составила 53 дня.

В ходе эксперимента все животные получали стандартный корм для грызунов (Nuvilab CR1s Nuvital S.A., Colombo-PR, Бразилия), в состав которого входили 22% белка, 4% жира, 4% сырого волокна, что соответствовало энергетической ценности 290 ккал/100 г. Каждое животное получало 12 г корма в течение суток.

Далее методом случайной выборки лабораторные животные были разделены на 2 группы. Первая группа — контрольная, состоявшая из 16 крыс, которые получали обычный рацион питания, вторая группа — опытная, включавшая 24 крысы, которым назначался бицикллол® (БИЦ) внутрь в дозе 25 мг 2 раза в сутки (в утренние и вечерние часы) в течение 30 суток (рис.).



Рис. Дизайн исследования

Были определены контрольные точки, в которых выполнялась пункционная биопсия печени (ПБП), биохимическое исследование крови и определение видового состава микробоценоза кишечника: начальная точка 1 (Т1), которая соответствовала первым суткам эксперимента; промежуточные точки: точка 2 (Т2) — 55-е сутки (соответствующая стадии фиброза F3); точка 3 (Т3) — 85-е сутки (соответствующая периоду окончания терапии БИЦ) и конечная точка 4 (Т4) — 115-е сутки эксперимента (отдаленные результаты), в которой животное умерщвлялось, после чего производилось анатомическое вскрытие, печень извлекалась и направлялась в гистологическую лабораторию. Подробная методика проведения ПБП описана в работах [6, 7].

Индукция фиброза печени: выполнялась путем внутрибрюшинного введения 50% CCl₄ на оливковом масле из расчета 1 мл на килограмм массы тела животного два раза в неделю с интервалами между инъекциями 3 дня [8]. Всего было сделано 14 инъекций. Для потенцирования наступления фибротических изменений в печени животные получали 10% спирт через поилку в свободном доступе. На 53-и сутки эксперимента крысам было прекращена индукция ФП.

Гистологическая оценка

Для объективной оценки результатов использовался гистологический метод. Образцы помещались в раствор 10% нейтрального формалина, в котором фиксировались в течение 24 ч. После фиксации образцы подвергались дегидратации путем инкубации в изопропиловых спиртах, а затем пропитывались парафином по общепринятой методике. Из парафиновых блоков с помощью ротационного микротома изготавливались срезы ткани толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином-

эозином и пикрофуксином по Ван Гизон, после чего помещались под покровные стекла [9].

Изучение гистологических препаратов осуществлялось с помощью бинокулярного микроскопа в проходящем свете при суммарном увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Полуколичественная оценка степени выраженности фиброза определялась по системе Metavir [10–16].

При гистологическом исследовании гепатобилотратов в 100% случаев определялись портальные тракты. Количество портальных трактов, позволяющих определить стадию фиброза печени, составило 8. Средний размер биоптата составил 1 см.

Биохимический анализ крови

Перед взятием крови хвост крысы опускался в теплую воду ($+35^{\circ}\text{C}$), а затем накладывался венозный жгут у корня хвоста. Для пункции применялся инсулиновый шприц [17].

При биохимическом исследовании крови определялись: общий белок г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) МЕ/л, билирубин общий мкмоль/л, на биохимическом анализаторе Spectrum производства компании Hitachi (Япония).

С целью выявления взаимосвязей по патофизиологическому вектору кишечник — печень, играющему одну из ведущих ролей в прогрессировании фибротических изменений в ткани печени, в ходе исследования был проанализирован видовой состав микробоценоза кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения исследования был использован ПЦР в реальном времени с флуоресцентной детекцией результатов амплификации с применением тест-системы «Колонофлор» (ООО «АльфаЛаб», Санкт-Петербург). Метод основан на использовании олигонуклеотидов и меченых олигонуклеотидных зондов Taqman, комплементарных специфическим участкам генома каждого из определяемых микроорганизмов. Реакцию проводили в амплификаторе MiniOpticon (BioRad, США). Обсчет результатов осуществляли с использованием значений порогового цикла. Тотальную ядерную ДНК выделяли с применением набора реагентов «ДНК-Экспресс» («Литех», Санкт-Петербург) согласно инструкции производителя [18].

Статистический анализ

Статистический анализ собранных данных проведен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 для Windows. Математическая обработка данных начиналась с оценки вида распределения признака на нормальность с учетом критерия Шапиро — Уилка ($p < 0,05$) в выборке и далее путем изучения параметров, характеризующих меру центральной тенденции и рассеяние наблюдений по области значений

признака. Для объективной оценки изучаемых признаков проводился расчет числовых характеристик медианы (Me). Мера изменчивости признака представлена в виде 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]; оценка значимости различий мер центральной тенденции показателей в независимых выборках осуществлялась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2).

Результаты и обсуждение

По результатам биопсии печени в точке T2 у всех животных был обнаружен индуцированный фиброз печени (ФП), соответствующий стадии F3 по METAVIR. На следующей контрольной точке наблюдения (T3 — завершение курса терапии БИЦ) в опытной группе лабораторных крыс наблюдались гистологические признаки восстановления патоморфологических нарушений структуры печеночной ткани. Так, в группе животных, получавших БИЦ, внутридольковый фиброз (ВДФ) после окончания терапии сохранялся в 1 случае (4,16%), при том что в контрольной группе этот гистологический признак был выявлен в 12 случаях (75%), $p < 0,001$. Фиброз стромы порталных трактов (ФСПТ) в группе после терапии БИЦ выявлен в 15 случаях, что составило 62,5%, в контрольной группе — в 15 случаях (93,75%), $p < 0,001$. Частота выявления перипортального сегментарного фиброза (ПСФ) в группе получавших БИЦ составила 16 случаев (66,7%), тогда как в контрольной группе ПСФ встречался у всех крыс, $p < 0,001$. В результате интегральный показатель стадии ФП печени по шкале METAVIR распределился следующим образом: в группе опытных животных (БИЦ) у 20 крыс (83,3%) отмечалась регрессия фиброза до стадии F1 — F2, у 4 крыс (16,6%) гистологические изменения сохранялись на уровне тяжелого фиброза (F3 по METAVIR), при этом в контрольной группе фиброз (F3 по METAVIR) наблюдался у 10 крыс (62,5%), умеренный фиброз (F1 — F2 по

METAVIR) — у 6 (37,5%). Данные представлены в таблице 1.

В контрольной группе животных точно такая же морфологическая картина сохранялась в периоде наблюдения (T-4), а в группе контроля количество крыс с тяжелым фиброзом увеличилось до 12 (75%).

Таким образом, по результатам настоящего исследования в ходе 30-суточной терапии лабораторных крыс БИЦ, у которых был искусственно индуцирован ФП, соответствующий степени F-3 METAVIR, в сравнении с контрольной группой лабораторных животных было показано статистически значимое снижение степени выраженности морфологических показателей, характеризующих фибротические изменения в ткани печени, при этом наблюдаемые изменения имели продолжительный характер и сохранялись до завершения эксперимента (115-е сутки).

Более того, антифибротический эффект бициклола прямо коррелировал с противовоспалительной активностью изучаемого препарата (табл. 2). Так, по результатам биохимического анализа крови, выполненного в контрольных точках, было установлено, что на фоне индуцированного тяжелого ФП при сравнении T2 с T1 достоверно увеличивалась активность АЛТ 122,15 [101,45; 154,3] ($p < 0,05$). В ходе экспериментальной терапии БИЦ в опытной группе животных отмечалось достоверное снижение активности АЛТ — 118 [60,0; 131,0] по сравнению с контрольной группой — 150,75 [132,9; 172,9] ($p < 0,05$).

В группе животных, получавших лечение БИЦ, в точке T4 по сравнению с T2 наблюдалось достоверное увеличение активности АЛТ до 148 [91,5; 280,1] и снижение концентрации общего белка 65,4 [59,3; 78,6]. В группе контроля на данных точках продолжала сохраняться тенденция к гипопотеинемии — 71,0 [68,6; 73,25] ($p < 0,05$) на фоне высокой активности АЛТ. Таким образом, в отличие от антифибротического, противовоспалитель-

Таблица 1

Динамика фибротических изменений у лабораторных крыс на фоне терапии бициклолом (T2 и T3)

Показатель	T2 n = 40	T3	
		Группа 1 (контроль), n = 16	Группа 2 (БИЦ), n = 24
ВДФ «+»	100%	75%	4,16%*
ВДФ «-»	0%	25%	95,83%*
ФСПТ «+»	100%	93,75%	62,5%*
ФСПТ «-»	0%	6,25%	37,5%*
ПСФ «+»	100%	100%	66,7%*
ПСФ «-»	0%	0%	33,3%*
F1 — F2	0%	37,5%	83,3%*
F3	100%	62,5%	16,6%*

* — $p < 0,01$, $\chi^2 > 3$.

тельный эффект бициклола развивался в рамках данного эксперимента, вероятнее всего, только на фоне терапии исследуемым препаратом, четырехнедельного периода применения которого, видимо, недостаточно для формирования полноценного противовоспалительного ответа, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Учитывая взаимосвязь функционального состояния кишечника, прежде всего, качественного и количественного состава микрофлоры, и темпов прогрессирования фиброза, в качестве дополнительной задачи в исследовании анализировалось состояние микробиоциноза (МК) кишечника у лабораторных крыс (табл. 3). Данный анализ продемонстрировал, что в точке T2 (тя-

желый фиброз) отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы (ОБМ) до 10,4 [10,3;11,3]lg и показателей *Escherichia coli* до 5,9 [5,9;6,0]lg, возрастание показателей *Lactobacillus spp.* до 7,6 [6;8,3]lg, *Bifidobacterium spp.* до 11,1 [9,4;11,3]lg ($p<0,05$). Наблюдаемые изменения характерны для начальных дисбиотических изменений в кишечнике на фоне формирования ФП, способствующих повышению транслокации антигенов микроорганизмов за пределы кишечного гисто-гематического барьера, развития так называемой метаболической эндотоксинемии, что, в свою очередь, запускает процессы патоген-ассоциированного фиброгенеза по вектору кишечник – печень [19].

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у лабораторных крыс в ходе эксперимента

Контрольные точки		Показатели		
		Белок	Билирубин	АЛТ
T1 n = 40		71,05 [68,6; 75,6]	3,2 [2,55; 4,1]	98,6 [80,0; 120,0]
T2 n = 40		75,65 [71,15; 78,7] *	2,25 [1,8; 3,1] *	122,15 [101,45; 154,3] *
T3	Контр n = 16	72,05 [68,7; 75,5] **	3,9 [3,25; 4,25]	150,75 [132,9; 172,9] *****
	БИЦ n = 24	66,3 [59,3;78,6] **	2,9 [1,8; 5,9]	118 [60,0; 131,0] **
T4	Контр n = 16	71,0 [68,6;73,25] ***	3,2 [2,1; 4,1]	156,5 [127,1; 182,15]
	БИЦ n = 24	65,4 [59,3;78,6] ***	3,1 [0,6; 8,6]	148 [91,5; 280,1] ***,****

$p < 0,05$ – критерий Вилкоксона (* – T1 – T2; ** – T2 – T3; *** – T2 – T4;

**** – T3 – T4; ***** – T3 (контр) -T3 (БИЦ)).

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей микробиоценоза кишечника у лабораторных крыс в ходе эксперимента (критерий Вилкоксона)

Показатели	Контрольные точки				
	T1 Me [Q1; Q3] lg n = 40	T2 Me [Q1; Q3] lg n = 40	T	Z	p
ОБМ	11,3 [10,7; 11,4]	10,4 [10,3; 11,3]	42	2,13	0,03*
LB spp.	7,5 [6,9; 8,3]	7,6 [6,0; 8,3]	38	2,06	0,03*
BB spp.	9,4 [8,4; 9,9]	11,1 [9,4; 11,3]	21	3,13	0,001*
E. coli	6,0 [5,7; 6,6]	5,9 [5,9; 6,0]	22,5	2,74	0,006*
BFG	10,9 [9,9; 11,3]	10,3 [10,0; 11,3]	101	0,13	0,89
F. prausnitzii	8,4 [7,8; 8,8]	8,3 [8,0; 9,3]	64,5	1,22	0,21
C B/F	2,3 [1,3; 3,0]	2,0 [1,6; 2,0]	79	0,97	0,33
C. difficile	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	0	0
KL spp.	1 [1; 1]	1 [1; 1]	9	1,2	0,2
CA spp.	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	0	0
S. aureus	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	1,34	0,17

* $p<0,05$ при сравнении с точкой T1.

Следует отметить, что после проведенной терапии бициклолом достоверные изменения в показателях МК у экспериментальных животных не наблюдались. Более того, они сохранились на том же уровне, что и до назначения исследуемого препарата. В этой связи, вероятнее всего, для анализа активации механизмов, характеризующих обратноразвитое взаимодействие в системе «кишечник — печень», изученного временного интервала было недостаточно либо терапия бициклолом не оказывала какого-либо существенного влияния на микробиоценоз лабораторных крыс. В этой связи нами планируется проведение исследования с более длительным наблюдением за изменениями показателей МК после проведенной терапии БИЦ с целью определения длительности терапии, достаточной для восстановления МК на фоне регрессии воспалительных и фибротических изменений в печени, что позволит приблизиться к разработке комплексного комбинированного подхода к патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии, где основным клинически значимым проявлением является такой типовой патофизиологический процесс, как фиброгенез.

Заключение

Применение бициклола в течение 4 недель у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани и сопровождалось статистически значимым снижением активности АЛТ в сыворотке крови. При этом увеличение активности АЛТ через 4 недели после окончания курса терапии бициклолом, вероятно, свидетельствовало о необходимости более длительного назначения исследуемого препарата на поздних стадиях хронических диффузных заболеваний печени.

Пилотное исследование влияния противовоспалительной и антифибротической терапии бициклолом на функциональное состояние системы «кишечник — печень» не показало какой-либо достоверной взаимосвязи между терапевтическими эффектами исследуемого препарата, качественным и количественным состоянием микрофлоры кишечника у лабораторных животных, что, однако, полностью не исключает возможного обратноразвитого взаимодействия по вектору «кишечник — печень» и требует дальнейшего углубленного изучения.

Литература

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 // ВОЗ : сайт. — 2016. — URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/>

WHO-HIV-2016.06-rus.pdf;jsessionid = 3305A8ADD24EF0B4216E4BDA82AA4667?sequence=1 (дата обращения: 27.07.2020 г.).

2. Препарат Бициклол в лечении гепатитов различной этиологии. Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол // Universal Medical Portal : сайт. — 2015. URL: https://umedp.ru/articles/preparat_bitsiklol_v_lechenii_gepatitov_razlichnoy_etiologii_vtoraya_rossiyskokitayskaya_konferentsi.html (дата обращения: 27.07.2020 г.).

3. Федеральный закон «О ветеринарии» текст с изменениями и дополнениями на 2020 г. — Текст : электронный // Гарант : справочно-правовая система. — URL: <https://base.garant.ru/10108225/> (дата обращения: 27.07.2020 г.).

4. Рекомендации Комитетам по Этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований / ВОЗ. — Москва; Женева, 2000. — 36 с.

5. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сент. 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. — Текст : электронный // Гарант: справочно-правовая система. — URL: <https://base.garant.ru/70350564/> (дата обращения: 27.07.2020 г.).

6. Жданов, К.В. Сравнительная оценка эффективности применения аспирационной и автоматической систем для перкутанной биопсии печени у экспериментальных крыс / К.В. Жданов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — Т. 66, № 2. — С. 96 — 101.

7. Саулевич, А.В. Клинико-экспериментальное обоснование коррекции дисбиоза кишечника у больных вирусными циррозами печени: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Саулевич Андрей Валерьевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — СПб., 2019. — 109 с.

8. Скуратов, А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс / А.Г. Скуратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 9. — С. 37 — 40.

9. Исаков, В.А. Современные методы оценки выраженности фиброза печени / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Б.С. Каганов // Инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 44 — 49.

10. Карев, В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV-инфекции : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность 14.01.09 / В.Е. Карев. — СПб., 2016. — 22 с.

11. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза: руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., доп. и испр. — СПб.: Сотис, 2002. — 346 с. — ISBN 5-85503-805-7.

12. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические сопоставления при оккультном гепатите В / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2017. — Т. 79, № 6. — С. 8 — 13.

13. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289 — 293.

14. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, M. Manns et al. // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, № 6. — P. 1513 — 1520.

15. Jocelyn, H. Histopathologic techniques / H. Jocelyn, M.D. Bruce-Gregorios. — Philippines: Good Will Bookstore, 1974. — 600 p. — ISBN 978-1521524701.

16. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen et al. // Hepatology. — 1981. — Vol. 1, № 5. — P. 431 — 435.

17. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных : справочник / В.Н. Сюрин [и др.]. — М.: Агропромиздат, 1986. — 351 с.

18. Тарасова, Е.А. Экспресс — диагностика острых кишечных инфекций методом ПЦР / Е.А. Тарасова, М.А. Суворова // Гастроэнтерология. — 2011. — №. 4. — С. М33—М33а.

19. Карякин, С.С. Оценка функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Карякин Сергей Сергеевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — Санкт — Петербург, 2019. — 131 с.

References

1. Global'naja strategija sektora zdravoohraneniya po virusnomu gepatitu 2016-2021 [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf;jsessionid=3305A8ADD24EF0B4216E4BDA82AA4667?sequence=1/>.

2. Preparat Biciklol v lechenii gepatitov razlichnoj jetiologii. Vtoraja rossijsko-kitajskaja konferencija, posvjashhennaja original'nomu lekarstvennomu preparatu Biciklol [Internet]. Universal Medical Portal; 2015 [cited 2020 Jul 27]. Available from: https://umedp.ru/articles/preparat_bitsiklol_v_lechenii_gepatitov_razlichnoj_etiologii_vtoraya_rossiyskokitajskaya_konferentsi.html/.

3. Federal'nyj zakon «O veterinarii» tekst s izmenenijami i dopolnenijami na 2020 g. [Internet]. Garant; spravочно-pravovaja sistema; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://base.garant.ru/10108225/>.

4. Rekomendacii Komitetam po Jetike, provodjashhim jeksperimentu biomedicinskih issledovanij / World Health Organization. — Moscow; Geneva, 2000. — 36 p.

5. Direktiva Evropejskogo parlamenta i Soveta Evropejskogo Sojuza 2010/63/ES ot 22 sent. 2010g. o zashhite zhivotnyh, ispol'zujushhihsja dlja nauchnyh celej [Internet]. Garant; spravочно-pravovaja sistema; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://base.garant.ru/70350564/>.

6. Zhdanov, K.V. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti primeneniya aspiracionnoj i avtomaticheskoy sistem dlja perkutannoj biopsii pecheni u jeksperimental'nyh kryj / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, A.V. Saulevich, V.S. Sukachev i dr. // Vestnik Rossijskoj Voенно-медицинской академии. — 2019. — Т. 66, № 2. — P. 96-101.

7. Saulevich, A.V. Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie korrekcii disbioza kishechnika u bol'nyh virusnymi cirozami pecheni [dissertation]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2019. — 109 p.

8. Skuratov, A.G. Tetrahlometanovaja model' gepatita i cirroza pecheni u kryj / A.G. Skuratov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. — 2012. — №9. — P. 37—40.

9. Isakov, V.A. Sovremennye metody ocenki vyrazhennosti fibroza pecheni / V.A. Isakov, S.V. Morozov, B.S. Kaganov // Infekcionnye bolezni. — 2009. — №4. — P. 44—49.

10. Karev, V.E. Klinicheskie i immuno-morfologicheskie aspekty patogeneza hronicheskoy HBV — i HCV — infekcii [master's thesis]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2016. — 22 p.

11. Cinzerling, A.V. Sovremennye infekcii: patologicheskaja anatomija i voprosy patogeneza: rukovodstvo / A.V. Cinzerling, V.A. Cinzerling. — 2-e izd., dop. i ispr. — Sankt-Peterburg : Sotis, 2002. — 346 p. — ISBN 5-85503-805-7.

12. Cinzerling, V.A. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija pri okkul'tnom gepatite B / V.A. Cinzerling i dr. // Arhiv patologii. — 2017. — Т. 79, № 6. — P. 8—13.

13. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289—293.

14. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, M. Manns et al. // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, № 6. — P. 1513—1520.

15. Jocelyn, H. Histopathologic techniques / H. Jocelyn, M.D. Bruce-Gregorios. — Philippines: Good Will Bookstore, 1974. — 600 p. — ISBN 978-1521524701.

16. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen et al. // Hepatology. — 1981. — Vol. 1, № 5. — P. 431—435.

17. Metody laboratornoj diagnostiki virusnyh boleznej zhivotnyh: spravочник / Sjurin V.N., Belousova R.V., Solov'ev B.V. i dr. — Moskva : Agropromizdat, 1986. — 351 p.

18. Tarasova, E.A. Jekspress — diagnostika ostrыh kishechnыh infekcij metodom PCR / E.A. Tarasova, M.A. Suvorova // Gastrojenterologija. — 2011. — №. 4. — P. M33—M33a.

19. Karjakin, S.S. Ocenka funkcional'nogo sostojanija kishechnika u bol'nyh hronicheskim gepatitom S s izbytochnoj massoj tela [dissertation]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2019. — 131 p.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Саулевич Андрей Валерьевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: zsm1@mail.ru

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

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий отделением тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Захаркив Юрий Фёдорович — доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zufbiology@gmail.com

Потехин Игорь Вячеславович — заведующий учебной частью кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: piv-ib@mail.ru

Мухтаров Руслан Маратович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Карякин Сергей Сергеевич — начальник приемного отделения кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Черненко Максим Геннадьевич — курсант 5-го курса 3-го факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kadetokk1@yandex.ru

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ CORE+1 ВИРУСА ГЕПАТИТА С У «НАИВНЫХ» ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И СУБТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С

Е.В. Личная¹, М.А. Белопольская^{2,3}, В.Н. Вербов¹, А.А. Яковлев⁴, А.В. Дмитриев^{3,4}, О.В. Калинина^{1,5}

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

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

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Detection rate of specific antibodies to the HCV CORE+1 protein in "naive" cronically HCV-infected patients in depends on the stage of liver fibrosis and the HCV subtype

E.V. Lichnaya¹, M.A. Belopolskaya^{2,3}, V.N. Verbov¹, A.A. Yakovlev⁴, A.V. Dmitriev^{3,4}, O.V. Kalinina^{1,5}

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

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

³ Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

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

⁵ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить распространенность анти-core+1 у «наивных» больных хроническим гепатитом С, инфицированных субтипами вируса гепатита С 1b и 3a, с различной стадией фиброза.

Материалы и методы: исследованы образцы сыворотки крови, полученные от 86 пациентов с ХГС (37 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст $50,7 \pm 2,7$), наблюдавшихся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2017 г. Лабораторное обследование пациентов включало определение в крови активности АЛТ и уровня билирубина. Степень выраженности фиброза ткани печени по шкале METAVIR была оценена методом транзитной эластографии (ТЭ) на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) у 53 пациентов. Наличие антител к белку core+1 в образцах сыворотки крови определяли непрямым методом ИФА «in-house» с использованием синтетических пептидов F10 и F13, содержащих антигенные детерминанты core+1 белка вируса гепатита С субтипов 1b и 3a соответственно.

Результаты: антитела к белку core+1 ВГС были выявлены у 27 (31,4%) обследованных. Было показано, что частота выявления анти-core+1 не зависит от субтипа вируса гепатита С. Статистически достоверных отличий между наличием анти-core+1 и уровнями АЛТ и общего билирубина не установлено. Анти-core+1 определялись у пациентов со всеми стадиями фиброза, однако частота обнаружения анти-core+1 была достоверно выше у пациентов с фиброзом стадии F4 по сравнению с пациентами, у которых фиброз в печени отсутствовал.

Abstract

Objective: The goal of this study was to examine the prevalence of anti-core+1 in "naive" patients with chronic hepatitis C and different stages of liver fibrosis infected by HCV subtypes 1b and 3a.

Materials and methods: A total of 86 "naive" patients (37 men and 49 women) with CHC observed in the Botkin infectious disease hospital in 2017, were included in this study. The average age was $50,7 \pm 2,7$. Laboratory tests included ALT and bilirubin. In 53 patients, the fibrosis stage in the liver tissue was evaluated by the TE method using Fibroscan (Echosens, France). The presence of antibodies to the core+1 protein in blood serum samples was determined by the "in-house" indirect ELISA method using synthetic peptides F10 and F13, which amino acid sequences correspond to the antigenic determinants of core+1 protein of the HCV subtypes 1b and 3a, respectively.

Results: In total, anti-core + 1 were detected in 27 (31,4%) subjects. It has been shown that the detection rate of anti-core+1 does not depend on the HCV subtype. The study has indicated no statistically significant dependence between the presence of anti-core+1 and biochemical activity es of the infectious process (ALT, bilirubin). Anti-core+1 were detected in patients with all stages of fibrosis, however, the detection rate of anti-core+1 was statistically higher in patients with stage F4 fibrosis than in patients without liver fibrosis.

Conclusion: The obtained results suggest a possible role of the core+1 protein in the development of fibrosis. In the natural course of HCV infection, the detection of anti-core+1 can be considered as a prognostic marker for the progression of fibrosis in the liver tissue.

Заключение: полученные результаты позволяют предположить возможную роль белка core+1 в развитии фиброза. При естественном течении ВГС-инфекции определение анти-core+1 можно рассматривать как прогностический маркер прогрессирования фиброза в ткани печени.

Ключевые слова: гепатит С, вирус гепатита С, хронический вирусный гепатит С, белок core+1, синтетический пептид, иммуноферментный анализ.

Введение

Вирусный гепатит С (ГС) по-прежнему остается серьезной медико-социальной проблемой во всем мире. Хронический гепатит С (ХГС) является одной из основных причин формирования цирроза печени (ЦП) и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и входит в группу социально-значимых заболеваний, представляющих опасность для окружающих [18]. Раннее выявление лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), и наличие эффективной противовирусной терапии (ПВТ) даже при отсутствии специфической профилактики позволяют предотвратить развитие нежелательных проявлений ГС. Оценка стадии фиброза печени является ключевым показателем в клиническом ведении ХГС, влияющим как на прогноз заболевания, так и на тактику лечения.

С момента открытия ВГС изучается влияние различных факторов на прогрессирование фиброза печени у лиц с ХГС и вероятность развития неблагоприятных последствий. Доказана зависимость течения инфекционного процесса от особенностей инфицированного организма, сопутствующих заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, вредных привычек. Среди факторов, обуславливающих формирование фиброза и развитие ЦП и/или ГЦК, рассматривается роль белков вируса [12].

ВГС относится к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Высокая репликативная активность вируса, наряду с отсутствием у вирусной РНК-полимеразы корректорской функции, определяет появление постоянно меняющихся антигенных структур вируса [16]. Идентифицировано 8 генотипов ВГС и более 88 подтипов [3,14]. Геном ВГС размером около 9600 нуклеотидных оснований представляет собой (+) одноцепочечную РНК, кодирующую один полипротеин, в области core гена которого располагается альтернативная открытая рамка считывания, с которой синтезируется всего один белок, получивший название core+1 или F [12,13]. Наличие специфических антител к core+1 белку выявлено у пациентов как с острой, так и с хронической инфекцией с разной степенью выраженности фиброза печени. Показано, что данный белок потенциально может влиять на формиро-

Key words: hepatitis C, HCV, chronic hepatitis C, core+1 protein, synthetic peptide, ELISA.

вание ЦП и развитие ГЦК, в связи с чем изучение роли белка core+1 ВГС представляет интерес для понимания патогенеза ГС [7].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости антител к белку core+1 ВГС у «наивных» пациентов с ХГС, инфицированных субтипами ВГС 1b и 3a, с различной стадией фиброза.

Материалы и методы

В работе исследованы образцы сыворотки крови от 86 пациентов с ХГС, проходивших обследование в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2017 г. Среди обследованных было 37 (43%) мужчин и 49 (57%) женщин в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст составил $50,7 \pm 2,7$). Критериями исключения из исследования были возраст моложе 18 лет; наличие маркеров других острых и хронических вирусных гепатитов; ВИЧ-инфекция; хронические заболевания печени неинфекционной этиологии; ПВТ в анамнезе; актуальная алкогольная или наркотическая зависимость. Все образцы крови были собраны для научного исследования под кодовыми наименованиями согласно Хельсинкской декларации (протокол № 21 от 26.11.2014). Всем больным были определены основные биохимические показатели в рамках рутинного обследования, генотип ВГС методом ПЦР с использованием набора реагентов «Ампли Сенси HCV-генотип-FL» вариант 1–6 (ЦНИИЭМ, Россия) (табл.1).

Таблица 1

Основные характеристики пациентов в зависимости от субтипа ВГС

Характеристика	Субтип ВГС 1b	Субтип ВГС 3a
Всего пациентов, n (%)	48 (55,8)	38 (44,2)
Мужчины, n (%)	17 (45,9)	20 (54,1)
Женщины, n (%)	31 (63,3)	18 (36,7)
Средний возраст	$55,8 \pm 3,6$	$44,3 \pm 2,9$
АЛТ, Ед/л	$62,0 \pm 13,8$	$80,9 \pm 21,7$
Билирубин, мкм/л	$12,7 \pm 1,9$	$12,9 \pm 2,6$

Оценка степени фиброза в ткани печени производилась методом транзитной эластографии

(ТЭ) на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) у 53 пациентов. Стадия фиброза оценивалась по шкале METAVIR согласно принятым критериям. Распределение пациентов в зависимости от стадии фиброза представлено на рисунке. Согласно данным анамнеза, предполагаемая длительность заболевания ХГС у большинства пациентов не превышала 8 лет.

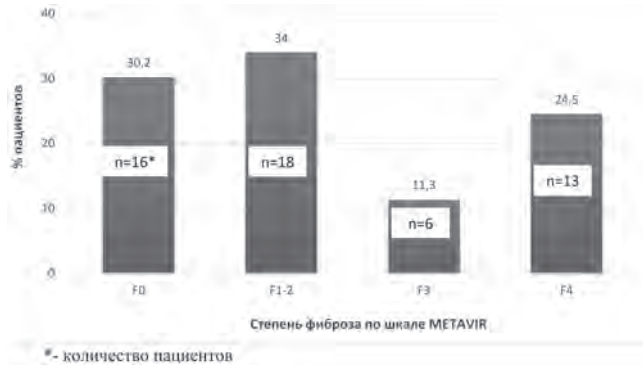


Рис. Распределение пациентов в зависимости от степени фиброза

Наличие анти-core + 1 ВГС определяли методом ИФА «in-house» с использованием синтетических пептидов F10 и F13 в качестве антигена в составе иммуносорбента согласно отработанной методике в концентрации 5 мкг/мл [17]. Пептиды F10 и F13, аминокислотные последовательности которых соответствовали антигенным детерминантам белка core + 1 субтипов 1b и 3a соответственно, были получены путём твёрдофазного синтеза (ООО «НПФ Верта», г. Санкт-Петербург). Отрицательным контролем были анти-ВГС-негативные/анти-ВИЧ-негативные/HBsAg-негативные образцы сыворотки крови ($n = 3$). Оптическую плотность (ОП) измеряли при длине волны 450 нм. Положительными считали образцы, коэффициент позитивности (КП) которых был выше 2,5.

Для оценки статистической значимости отличий между группами для качественных признаков применялся критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

В целом, антитела к белку core + 1 ВГС были выявлены у 27 (31,4%) пациентов с ХГС: 16 (33,3%) человек были инфицированы субтипом 1b и 11 (28,9%) человек — субтипом 3a (табл. 2). Статистически достоверных отличий между обнаружением анти-core + 1 в зависимости от субтипа ВГС, а также полом и возрастом пациентов, длительностью заболевания не было выявлено. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, в которых было показано, что наличие антител к белку core + 1 не зависит от генотипа ВГС [1, 8 – 10].

Таблица 2

Выявление анти-core+1 ВГС у пациентов с ХГС в зависимости от генотипа вируса, половой принадлежности и длительности заболевания

Характеристика	Всего, n (%)	анти- core + 1 (+), n (%)	анти- core + 1 (-), n (%)	p
Субтип ВГС				
1b	48 (55,8)	16 (33,3)	32 (66,7)	p=0,664
3a	38 (44,2)	11 (29)	27 (71)	
Пол				
М	37 (43)	13 (35,1)	24 (64,9)	p=0,517
Ж	49 (57)	14 (28,6)	35 (71,4)	
Возраст	50,7±2,7	54,8±5,0	48,9±3,1	
Длительность заболевания				
До 8 лет	42 (60)	17 (40,5)	25 (59,5)	p=0,480
Более 8 лет	28 (40)	9 (32,1)	19 (67,9)	

В нашем исследовании был проведен анализ кросс-реактивности антител пациентов, инфицированных субтипами ВГС 1b и 3a. 5 (31,3%) из 16 анти-core + 1-позитивных сывороток пациентов, инфицированных субтипом 1b, обладали перекрестной реактивностью с пептидом F13, тогда как 8 (72,7%) из 11 анти-core + 1-позитивных сывороток пациентов, инфицированных субтипом 3a, — с пептидом F10. Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о близких антигенных свойствах пептидов F10 и F13 и в то же время указывают на необходимость использования пула пептидов, несущих субтипспецифические антигенные детерминанты, при разработке набора реагентов для идентификации анти-core + 1 у пациентов с ХГС, инфицированных разными генотипами вируса.

Уровень АЛТ является основным показателем выраженности цитолитического синдрома в ткани печени. Имеются единичные исследования, посвященные изучению связи между наличием анти-core + 1 и уровнем АЛТ, а также уровнем билирубина в сыворотке крови пациентов с ХГС. В работе Kassela et al. установлена корреляция между наличием анти-core + 1 и активностью АЛТ сыворотки крови у пациентов с ХГС и ЦП, в то время как корреляции между наличием анти-core + 1 и другими биохимическими показателями (аспартатаминоминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, билирубин, креатинин) обнаружено не было [6]. В нашем исследовании статистически достоверных отличий между наличием анти-core + 1 и уровнями АЛТ и общего билирубина ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось (табл. 3)

Таблица 3

Выявление анти-core+1 ВГС у пациентов с ХГС в зависимости от уровня биохимических показателей

Показатель	Всего, n (%)	анти-core + 1(+), n (%)	анти-core + 1(-), n (%)	p
АЛТ, Ед/л				
До 40	27 (31,4)	7 (25,9)	20 (74,1)	p = 0,460
>40	59 (68,6)	20 (33,9)	39 (66,1)	
Общий билирубин, мкм/л				
До 20	68 (79,1)	20 (29,4)	48 (70,6)	p = 0,442
>20	18 (20,9)	7 (38,9)	11 (61,1)	

Одним из важнейших признаков прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ХГС является формирование фиброза печени. В качестве одного из факторов, ассоциированного с прогрессированием фиброза и развитием ЦП и/или ГЦК, рассматривается экспрессия белка core + 1, который в экспериментах *in vitro* влияет на супрессию белка p21 [2], уровень экспрессии белка p53 [15], изменения тубулинового цитоскелета [11], а также на уровень экспрессии таких цитокинов/хемокинов, как interleukin-6, interleukin-8, MCP-1, MIP-1beta, в том числе – влияет на транс-активацию промотора interleukin-8 независимо от сигнальных путей p38 MAPKs и p42/p44 MAPKs [5].

В работе Kassela et al. при исследовании образцов сыворотки крови от 244 пациентов с ХГС было показано увеличение доли анти-core + 1-позитивных пациентов по мере прогрессирования фиброза печени. Так, анти-core + 1 определялись у пациентов с ХГС с ЦП (n=80) и у пациентов с ХГС без ЦП (n=164) в 28,7% и 16,5% случаев соответственно [6].

Dalagiorou et al. выявили анти-core + 1 более чем у 50% (n=45) пациентов с ХГС и ГЦК и у 26% (n=47) пациентов с ХГС без ГЦК [4]. Группой Ajourloo et al. анти-core + 1 ВГС были выявлены у 100% (n=50) обследованных пациентов с ХГС и ГЦК, инфицированных генотипом ВГС 1a [1].

В нашем исследовании из 53 пациентов, у которых была определена степень фиброза в ткани печени, анти-core + 1 ВГС были выявлены у 14 (26,4%)

человек (табл. 4). Как видно из таблицы 4, частота обнаружения анти-core + 1 была достоверно выше у пациентов с фиброзом стадии F4 по сравнению с пациентами, у которых фиброз в печени отсутствовал.

Таблица 4

Выявление анти-core+1 ВГС у пациентов с ХГС в зависимости от степени фиброза

Степень фиброза	Всего, n (%)	анти-core + 1(+), n (%)
F0	16 (30,2)	1 (6,3)
F1-2	18 (34,0)	5 (27,8)
F3	6 (11,3)	1 (16,7)
F4	13 (24,5)	7 (53,8)
Всего	53 (100)	14 (100)

p (F0 – F1-2) = 0,100, p (F0 – F3) = 0,449, p (F0 – F4) = 0,0043*, p (F1-2 – F3) = 0,586, p (F1-2 – F4) = 0,141, p (F3 – F4) = 0,127;

* – p < 0.05.

Кроме того, следует отметить, что отличия по частоте обнаружения анти-core + 1 у пациентов с продвинутым фиброзом (стадии F3 – F4) и у пациентов с минимальным фиброзом (стадии F0 – F1 – F2) близки к достоверным (p=0,052), что также согласуется с данными других авторов [6, 7]. Как видно из таблицы 5, доля анти-core + 1 позитивных среди пациентов с продвинутым фиброзом была более чем в два раза больше, чем среди пациентов

Таблица 5

Выявление анти-core+1 у больных ХГС с различной степенью фиброза в зависимости от субтипа ВГС

Степень фиброза	Всего, n (%)	Субтип ВГС			
		1b		3a	
		анти-core + 1(+) n (%)	анти-core + 1(-) n (%)	анти-core + 1(+) n (%)	анти-core + 1(-) n (%)
F0 – F1 – F2	34 (64,2)	3 (20,0)	12 (80,0)	3 (15,8)	16 (84,2)
F3 – F4	19 (35,8)	6 (42,9)	8 (57,1)	2 (40,0)	3 (60,0)
Всего	53 (100,0)	9 (31,0)	20 (69,0)	5 (20,8)	19 (79,2)

с минимальным фиброзом в ткани печени (42,9% против 20% для субтипа 1b и 40% против 15,8% для субтипа 3a). При этом существенных отличий в зависимости от генотипа не наблюдалось.

Заключение

Доля анти-core + 1 позитивных пациентов с ХГС в данном исследовании составила 31,4%. Антитела к белку core + 1 ВГС определялись независимо от пола и возраста пациентов, а также длительности заболевания. Достоверных отличий по частоте обнаружения анти-core + 1 у пациентов с субтипом 1b и 3a выявлено не было. Анализ данных, полученных от пациентов с установленным фиброзом печени, показал, что анти-core + 1 определялись независимо от стадии фиброза. Однако частота обнаружения анти-core + 1 была достоверно выше у пациентов с фиброзом стадии F4 по сравнению с пациентами, у которых фиброз в печени отсутствовал. Полученные результаты позволяют предположить возможную роль белка core + 1 в развитии фиброза печени. При естественном течении ВГС-инфекции определение анти-core + 1 можно рассматривать как прогностический маркер прогрессирования фиброза в ткани печени.

Литература

1. Ajorloo M, Bamdad T, Hashempour T, et al. Detection of specific antibodies to HCV-ARF/CORE + 1 protein in cirrhotic and noncirrhotic patients with hepatitis C: a possible association with progressive fibrosis. *Arch Iran Med* 2015;18:304-307
2. Basu, A., Steele, R., Ray, R. & Ray, R. B. (2004). Functional properties of a 16 kDa protein translated from an alternative open reading frame of the core-encoding genomic region of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 85, 2299 – 2306.
3. Borgia S. M. et al. (2018) 'Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype from Punjab, India – Expanding Classification of Hepatitis C Virus into 8 Genotypes', *The Journal of Infectious Diseases*, 218: 1722 – 9.
4. Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlic A., Kakkas A., Kochlios E. et al. High levels of HCV core + 1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gen. Virol.* 2011; 92 (6): 1343 – 51.
5. Fiorucci, M., Boulant, S., Fournillier, A., Abraham, J. D., Lavergne, J. P., Paranhos-Baccala, G., Inchausti, G. & Bain, C. (2007). Expression of the alternative reading frame protein of hepatitis C virus induces cytokines involved in hepatic injuries. *Gen Virol* 88, 1149 – 1162.
6. Kassela K, Karakasiliotis I, Charpantidis S, et al. High prevalence of antibodies to core+1/ARF protein in HCV-infected patients with advanced cirrhosis. *J Gen Virol* 2017; 98:1713-1719.
7. Mavromara P., Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlic A., Kakkas A. et al. High levels of HCV core + 1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gen. Vir.* 2011; 92: 1343-51.
8. Mylopoulou, Theodora et al. "Relationship between antibodies to hepatitis C virus core+1 protein and treatment outcome." *Annals of gastroenterology* vol. 31,5 (2018): 593-597. doi:10.20524/aog.2018.0290
9. Qureshi, H., Qazi, R., Hamid, S., & Qureshi, S. A. (2011). Identification of immunogenic regions within the alternative

reading frame protein of hepatitis C virus (genotype 3). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(9), 1075 – 1083. doi:10.1007/s10096-011-1194-1

10. Shehat, M. G., Bahey-El-Din, M., Kassem, M. A., Farghaly, F. A., Abdul-Rahman, M. H., & Fanaki, N. H. (2015). Recombinant expression of the alternate reading frame protein (ARFP) of hepatitis C virus genotype 4a (HCV-4a) and detection of ARFP and anti-ARFP antibodies in HCV-infected patients. *Archives of Virology*, 160(8), 1939 – 1952. doi:10.1007/s00705-015-2465-4

11. Tsao, M. L., Chao, C. H. & Yeh, C. T. (2006). Interaction of hepatitis C virus F protein with prefoldin 2 perturbs tubulin cytoskeleton organization. *Biochem Biophys Res Commun* 348, 271 – 277.

12. Vassilaki N, Mavromara P. The HCV ARFP/F/core + 1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life* 2009; 61:739-752

13. Vassilaki N., Mavromara P. Two alternative translation mechanisms are responsible for the expression of the HCV ARFP/F/core + 1 coding open reading frame. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 40503 – 13.

14. Welzel T. M. et al. (2017) 'Global Epidemiology of HCV Subtypes and Resistance-Associated Substitutions Evaluated by Sequencing-Based Subtype Analyses', *Journal of Hepatology*, 67: 224 – 36.

15. Wu, W. B., Shao, S. W., Zhao, L. J., Luan, J., Cao, J., Gao, J., Zhu, S. Y. & Qi, Z. T. (2007). Hepatitis C virus F protein up-regulates c-myc and down-regulates p53 in human hepatoma HepG2 cells. *Intervirol* 50, 341 – 346.

16. Калинина, О.В. Структурно-функциональная организация генома и жизненный цикл вируса гепатита С / О.В. Калинина, А.В. Дмитриев // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2015. — № 2. — С. 9 – 12.

17. Личная, Е.В. Определение антител к белку F вируса гепатита С методом иммуноферментного анализа с использованием синтетического пептида / Е.В. Личная [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2018. — № 63(3); DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/08692084-2018-63-3-183-186>

18. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». — URL: http://fss.ru/ru/fund/social_insurance_in_russia/124/132/10297.shtml

References

1. Ajorloo M, Bamdad T, Hashempour T, et al. Detection of specific antibodies to HCV-ARF/CORE + 1 protein in cirrhotic and noncirrhotic patients with hepatitis C: a possible association with progressive fibrosis. *Arch Iran Med* 2015;18:304-307
2. Basu, A., Steele, R., Ray, R. & Ray, R. B. (2004). Functional properties of a 16 kDa protein translated from an alternative open reading frame of the core-encoding genomic region of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 85, 2299 – 2306.
3. Borgia S. M. et al. (2018) 'Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype from Punjab, India – Expanding Classification of Hepatitis C Virus into 8 Genotypes', *The Journal of Infectious Diseases*, 218: 1722 – 9.
4. Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlic A., Kakkas A., Kochlios E. et al. High levels of HCV core + 1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gen. Virol.* 2011; 92 (6): 1343 – 51.
5. Fiorucci, M., Boulant, S., Fournillier, A., Abraham, J. D., Lavergne, J. P., Paranhos-Baccala, G., Inchausti, G. & Bain, C. (2007). Expression of the alternative reading frame protein of hepatitis C virus induces cytokines involved in hepatic injuries. *J Gen Virol* 88, 1149 – 1162.

6. Kassela K, Karakasiliotis I, Charpantidis S, et al. High prevalence of antibodies to core+1/ARF protein in HCV-infected patients with advanced cirrhosis. *J Gen Virol* 2017; 98:1713-1719.
7. Mavromara P., Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlic A., Kakkanas A. et al. High levels of HCV core + 1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gen. Vir.* 2011; 92: 1343-51.
8. Mylopoulou, Theodora et al. "Relationship between antibodies to hepatitis C virus core + 1 protein and treatment outcome." *Annals of gastroenterology* vol. 31,5 (2018): 593-597. doi:10.20524/aog.2018.0290
9. Qureshi, H., Qazi, R., Hamid, S., & Qureshi, S. A. (2011). Identification of immunogenic regions within the alternative reading frame protein of hepatitis C virus (genotype 3). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(9), 1075–1083. doi:10.1007/s10096-011-1194-1
10. Shehat, M. G., Bahey-El-Din, M., Kassem, M. A., Farghaly, F. A., Abdul-Rahman, M. H., & Fanaki, N. H. (2015). Recombinant expression of the alternate reading frame protein (ARFP) of hepatitis C virus genotype 4a (HCV-4a) and detection of ARFP and anti-ARFP antibodies in HCV-infected patients. *Archives of Virology*, 160(8), 1939–1952. doi:10.1007/s00705-015-2465-4
11. Tsao, M. L., Chao, C. H. & Yeh, C. T. (2006). Interaction of hepatitis C virus F protein with prefoldin 2 perturbs tubulin cytoskeleton organization. *Biochem Biophys Res Commun* 348, 271–277.
12. Vassilaki N, Mavromara P. The HCV ARFP/F/core+1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life* 2009; 61:739-752
13. Vassilaki N., Mavromara P. Two alternative translation mechanisms are responsible for the expression of the HCV ARFP/F/core+1 coding open reading frame. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 40503–13.
14. Welzel T. M. et al. (2017) 'Global Epidemiology of HCV Subtypes and Resistance-Associated Substitutions Evaluated by Sequencing-Based Subtype Analyses', *Journal of Hepatology*, 67: 224–36.
15. Wu, W. B., Shao, S. W., Zhao, L. J., Luan, J., Cao, J., Gao, J., Zhu, S. Y. & Qi, Z. T. (2007). Hepatitis C virus F protein up-regulates c-myc and down-regulates p53 in human hepatoma HepG2 cells. *Intervirology* 50, 341–346.
16. Kalinina O.V., Dmitriev A.V. Structural and functional genome organization and life cycle of hepatitis C virus // *Mol. Gen. Microbiol. Virol.* 2015. Vol. 30. №2. P. 64–70 (in Russian).
17. Lichnaia E.V., Klimashevskaya S.V., Obryadina A.P., Verbov V.N., Belopolskaya M.A., Esaulenko E.V., Kalinina O.V. The detection of antibodies to the HCV F protein based on ELISA using synthetic peptide. // *Klin. Lab. Diagn.* 2018. Vol. 63. №3. P. 183–186 (in Russian).
18. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 1 dekabrja 2004 g., №715; Ob utverzhdenii perechnja social'no znachimyh zabolevanij i perechnja zabolevanij, predstavljajushhih opasnost' dlja okruzhajushhih; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_50559/ (in Russian).

Авторский коллектив:

Личная Евгения Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, 8(812)233-08-56, +7-921-942-11-19, e-mail: evlichnaia@gmail.com

Белопольская Мария Андреевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, научный сотрудник отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, к.м.н., тел.: 8(812)777-80-12, 8(812) 234-68-68, +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

Вербов Вячеслав Николаевич — заведующий отделом новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.х.н.; тел.: 8(812)233-20-92, 8(812)233-08-56, e-mail: pasteurdnt@yandex.ru

Яковлев Алексей Авенурович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: aay28@yandex.ru

Дмитриев Александр Валентинович — директор Института экспериментальной медицины, профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, д.б.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-68, e-mail: admtriev10@yandex.ru

Калинина Ольга Викторовна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, декан факультета биомедицинских наук Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, 8(812)233-08-56, +7-921-746-39-07, e-mail: olgakalinina@mail.ru

РОЛЬ КАРДИОФЕРМЕНТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА

И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Л.А. Алексеева, С.Н. Чупрова, Т.В. Бессонова, Ю.Е. Константинова

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

The role of cardioenzymes in the diagnostics of infectious heart diseases

I.V. Babachenko, E.V. Sharipova, L.A. Alekseeva, S.N. Chuprova, T.V. Bessonova, Yu.E. Konstantinova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить значение повышения кардиоферментов в диагностике инфекционных поражений сердца.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 71 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет, получавший лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Всем детям в остром периоде заболеваний и 49 пациентам в катамнезе определяли уровни креатинфосфокиназы, МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, аспаратаминоминотрансферазы. Катамнестическое наблюдение и обследование пациентов проводили через 1 месяц и через 1 год. Все дети обследованы на широкий спектр возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, активных герпес-вирусных инфекций (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа), парвовирус В19, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, энтеровирусы, бактериальных респираторных патогенов. Всем обследованным пациентам проводили электрокардиографию и эхокардиографию.

Результаты. У обследованных пациентов с повышенным уровнем кардиоферментов (МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминоминотрансферазы) на фоне острой респираторной инфекции установлен широкий спектр заболеваний с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей (бронхит, бронхолит, пневмония), а также других инфекционных нозологий, включающих респираторный синдром (инфекционный мононуклеоз, энтеровирусная и парвовирусная инфекция). В этиологической структуре доминировала группа герпес-вирусных (53 %) и бактериальных инфекций (25 %), а также их сочетаний. Анализ динамики основных биохимических и гематологических показателей, характеризующих выраженность синдрома системного воспаления (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок), а также отражающих миокардиальные повреждения и применяющиеся в кардиологической практике (МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминоминотрансферазы), выявил длительное (в течение 1 года наблюдений) сохранение умеренно повышенного уровня КФК-МВ, в отличие от других, нормализовавшихся в течение 1 месяца показателей. Повышение КФК-МВ регистрировали у 79 % больных каплевыми инфекциями, при этом средний уровень КФК-МВ в об-

Abstract

Purpose: to evaluate the importance of increasing cardioenzymes in the diagnosis of infectious heart lesions.

Object and methods: Under observation were 71 children aged 3 to 17 years (average age – 6.6 ± 0.4 years) who received treatment at the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. All children in the acute period of illness and 49 patients with follow-up history were identified with levels of creatine phosphokinase (CPK), MB fractions of creatine phosphokinase (CPK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST). Follow-up observation and examination of patients was performed after 1 month and after 1 year. All children were examined for a wide range of pathogens of acute respiratory viral infections, active herpes virus infections (EBV, CMV, HHV-6 type), B19 parvovirus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, enteroviruses and bacterial respiratory pathogens. All examined patients underwent electrocardiography and echocardiography.

The results of the study. In the examined patients with an increased level of "cardioenzymes" (CPK-MB, LDH, AST) against the background of acute respiratory infection (ARI), a wide range of diseases was established with damage to both the upper respiratory tract and lower (bronchitis, bronchiolitis, pneumonia), and also other infectious nosologies, including respiratory syndrome (infectious mononucleosis, enterovirus and parvovirus infection). The etiological structure was dominated by a group of herpesvirus (53 %) and bacterial infections (25 %), as well as their combinations. An analysis of the dynamics of the main biochemical and hematological parameters characterizing the severity of the systemic inflammation syndrome (leukocytes, SRE, CRP, CPK), as well as reflecting myocardial injuries and used in cardiology practice (CPK-MB, LDH, AST), revealed a long-term (within 1 year observations) the preservation of a moderately elevated level of CPK-MB, unlike other indicators that returned to normal within 1 month. An increase in CPK-MB was recorded in 79 % of patients with drip infections, while the average level of CPK-MB in the total sample exceeded the normal values by 1.8-2.4 times.

Conclusion. It was found that elevated levels of CPK-MB and LDH can be used as criteria for the formation of dynamic observation groups and early rehabilitation.

щей выборке превышал нормальные значения в 1,8–2,4 раза.

Заключение. Установлено, что повышенные уровни КФК-МВ и ЛДГ могут использоваться как критерии для формирования групп динамического наблюдения и ранней реабилитации.

Ключевые слова: кардиальные поражения, динамика кардиоферментов, дети с острыми респираторными инфекциями.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции лидируют в структуре инфекционной патологии, особенно у детей раннего и дошкольного возраста [1]. Наиболее уязвимой остается группа детей младшего возраста, у которых острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из основных причин госпитализаций.

Вирусы негриппозной этиологии вызывают респираторные заболевания на протяжении всего года. В ряде случаев ОРИ приобретают рекуррентное течение, а также являются причиной неблагоприятных исходов, включая летальный, и инвалидности за счет остро развившихся или формирующихся в динамике в периоде реконвалесценции осложнений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. В отличие от осложнений со стороны бронхолегочной системы, признаки кардиальных нарушений у детей в большинстве случаев своевременно не регистрируют или трактуют неоднозначно, особенно при их выявлении в периоде поздней реконвалесценции или вне связи с острым инфекционным заболеванием, вызвавшим первые субклинические признаки. Это не только требует совершенствования тактики ведения больных и реконвалесцентов инфекционных заболеваний, но и обуславливает актуальность поисков диагностических и прогностических маркеров формирования сердечной патологии. Раннее выявление субклинических признаков поражения сердца обосновывает необходимость и объем реабилитационного лечения пациентов с респираторными, в том числе вирусными инфекциями.

В кардиологии широко применяют ряд биохимических маркеров (лактатдегидрогеназу (ЛДГ), кардиальную фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МВ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), тропонин и др.) для ранней диагностики поражений миокарда, однако их связь с наличием кардиальных нарушений, не связанных с лизисом кардиомиоцитов, не всегда однозначна [2–6].

При инфекционных заболеваниях изменения биохимических показателей часто зависят от выраженности системного воспаления, в том числе лихорадки, что требует дополнительных исследований, а также динамического наблюдения за пациентами. В литературе характеристика и оценка

Key words: cardiac lesions, cardioenzyme dynamics, children with acute respiratory infections

значимости биохимических маркеров представлена единичными работами, выводы которых неоднозначны [7–9].

Важное значение для клинической практики имеет выявление корреляционных связей, как между биохимическими показателями, так и с гематологическими маркерами системного воспаления. Это позволит врачу для скрининговой диагностики выбирать наиболее доступные и экономически выгодные биохимические показатели.

Значимость кардиальных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования поражений кардиоцитов с последующим формированием сердечной патологии, в том числе нарушений ритма сердца, нуждается в изучении.

Цель исследования — оценить роль кардиоферментов в диагностике кардиальных нарушений у детей, больных острыми респираторными и другими капельными инфекциями.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 3 до 17 лет, получавшие лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) по поводу острых респираторных инфекций, осложненных кардиальными нарушениями (71 человек). 49 пациентов наблюдались и обследовались в амбулатории через 1 месяц и через 1 год после выписки из стационара. У всех больных проведено исследование с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени образцов крови на ДНК герпес-вирусов с помощью наборов производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия), а также мазков с задней стенки глотки на нуклеиновые кислоты респираторных вирусов с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Этиологическая диагностика проводилась также с помощью методов ИФА при верификации герпес-вирусов (IgM VCA, IgG VCA, EA, NA к вирусам Эпштейна — Барр, IgM и IgG к цитомегаловирусу, к хламидофилам и микоплазмам респираторной группы (Chlamydophila

pneumoniae и *Mycoplasma pneumoniae*), парвовирусу B19, аденовирусу). Энтеровирусы выявляли и верифицировали с помощью модифицированной реакции связывания комплемента (М-РСК). С помощью метода иммуноцитохимии (ИЦХ) в мазках из ротоглотки выявляли антигены аденовирусов, герпес-вирусов, респираторно-синцитиальных вирусов (РСВ), респираторных хламидий и микоплазм. Всем пациентам проводилось бактериологическое обследование. Клинико-биохимическое обследование включало клинический анализ крови, С-реактивный белок, кардиоферменты (креатинфосфокиназу (КФК), КФК-МВ, ЛДГ, АСТ). Всех наблюдавшихся пациентов обследовал детский кардиолог, им проводили инструментальное обследование (электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ)) для функциональной характеристики сердечно-сосудистой системы.

Клинический анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XP-300 (Япония), в мазке крови осуществляли подсчет лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа AXIO LAB.A1 (Германия). Биохимические исследования выполнены на автоматических анализаторах COBAS с 501 (Roche, Франция) и Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия). Полученные значения гематологических и биохимических показателей сравнивали с общепринятыми референсными значениями.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007. Оценивали среднее значения, стандартные отклонения, медиану и межквартильный размах каждой выборки. Достоверность различий между группами установлена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проанализированы результаты обследования 71 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $6,6 \pm 0,4$ лет), получавших лечение на отделении респираторных (капельных) инфекций ДНКЦИБ. Девочек было включено в 1,5 раза больше, чем мальчиков (43 против 28 соответственно).

У всех пациентов при госпитализации была диагностирована острая респираторная инфекция с различным уровнем поражения респираторного тракта. Структура нозологических форм обследованных пациентов представлена на рисунке 1. Обращает на себя внимание широкий спектр заболеваний респираторного тракта с поражением как верхних дыхательных путей, включая ЛОР-органы, так и нижних, протекающих в форме бронхита, бронхоолита, пневмонии, а также других инфекционных нозологий, включающих респираторный синдром (инфекционный мононуклеоз, энтерови-

русная и парвовирусная инфекция).

Этиологическая структура отличалась большим разнообразием и представлена на рисунке 2.

Респираторные вирусы были представлены аде-

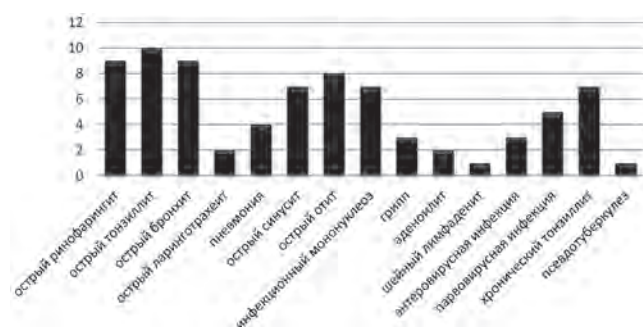


Рис. 1. Структура нозологических форм обследованных пациентов с ОРИ (n = 71)

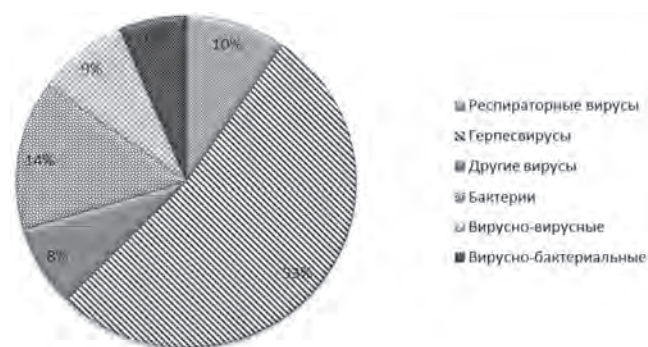


Рис. 2. Структура возбудителей инфекций с поражением респираторного тракта (%)

новирусами (n = 3), вирусами парагриппа (n = 3) и гриппа (n = 3), риновирусами (n = 2), респираторно-синцитиальными вирусами (РСВ) (n = 1). Группа герпес-вирусов доминировала в этиологической структуре респираторных патогенов (53%) и включала вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) (n = 20), цитомегаловирус (ЦМВ) (n = 19), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) (n = 17). Другие вирусы были представлены энтеро- и парвовирусами (n = 5 в каждой группе). Бактериальные патогены высевались из верхних дыхательных путей у 18 человек: *Streptococcus pyogenes* (n = 2), *Streptococcus pneumoniae* (n = 2), *Haemophilus influenzae* (n = 2), *Chlamydia pneumoniae* (n = 4), *Mycoplasma pneumoniae* (n = 7). Вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации регистрировали у 11 и 8 пациентов соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выявления возбудителей бактериальных инфекций, как в моновариантах, так и в сочетании с респираторными вирусами.

В таблице 1 представлена динамика биохимических и гематологических показателей, характеризующих выраженность синдро-

ма системного воспаления у больных ОРИ (лейкоциты, СОЭ, СРБ), а также отражающих миокардиальные повреждения и применяющиеся в кардиологической практике (КФК-МВ, ЛДГ, АСТ).

Из таблицы 1 видно, что большинство показателей умеренно повышены по сравнению с референсными значениями в остром периоде заболеваний с последующей нормализацией в течение 1 месяца, в большинстве случаев перед выпиской из стационара. Единственный показатель, остававшийся повышенным в течение года наблюдений, был КФК-МВ, наиболее специфичный для повреждений миокарда.

Выявлено повышение КФК-МВ у 79% больных каплевыми инфекциями. В связи с этим нами проанализированы 3 группы пациентов: 1 группа (n=15) — показатели КФК-МВ в пределах нормы (до 25 ед/л); 2 группа (n=29) — КФК-МВ повышен до 2 норм (25–50 ед/л); 3 группа (n=27) — КФК-МВ более 2 норм (более 50 ед/л). Было установлено, что средний уровень КФК-МВ в общей выборке превышал нормальные значения в 1,8–2,4 раза ($51,9 \pm 4,8$ ед/л), при этом средние показатели в группах были 19,5 ед/л, 36,8 ед/л, 91,1 ед/л соответственно (рис. 3).

Дети первой группы характеризовались средним максимальным возрастом, а третьей — средним минимальным по сравнению с другими возрастными группами (11,5, 6,4 и 4,5 лет соответственно; $P1-3 < 0,05$).

Выявлены различия этиологической структуры заболеваний у детей разных групп. Маркеры герпес-вирусов выявляли у пациентов всех групп: 14/15 в 1 группе, 24/29 — во 2 группе, 18/27 — в

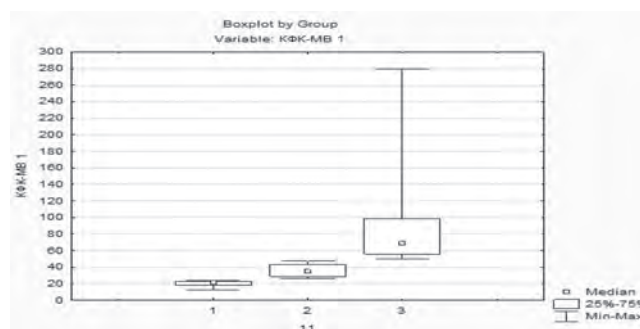


Рис. 3. Средние уровни КФК-МВ в зависимости от группы ($P1-3 < 0,001$)

3 группе; респираторных вирусов — у 1/15, 6/29 и 5/27; энтеро- и парвовирусов — у 2, 5 и 3 детей соответственно. Различия обнаружены в частоте бактериальных инфекций и их ассоциаций с вирусами: в 3-й группе у 10 человек (37%) выявляли патогенные бактерии, причем у 5 они были в ассоциации с вирусами; во 2-й группе — у 7 (24%) и 3 детей соответственно; в 1 группе — у 1 ребенка, вирусно-бактериальных ассоциаций не отмечено (рис. 4).

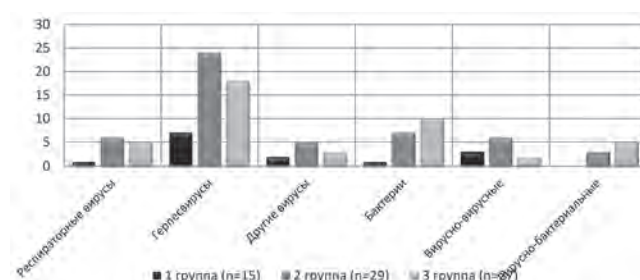


Рис. 4. Этиологическая характеристика пациентов по группам в зависимости от уровня КФК-МВ

Таблица 1

Динамика биохимических и гематологических показателей у наблюдаемых больных с респираторными инфекциями ($M \pm m$; $n=71$)

Показатели	Норма	Острый период (1)	Через 1 месяц (2)	Через 1 год (3)
КФК	До 180 ед/л	$443,2 \pm 75,1$	$156,8 \pm 22,2^*$	$113,9 \pm 13,3$
КФК-МВ	До 25 ед/л	$51,9 \pm 4,9$	$32,1 \pm 2,1^*$	$36,6 \pm 1,9$
ЛДГ	До 300 ед/л	$256,6 \pm 10,9$	$216,6 \pm 11,6^*$	$217,6 \pm 11,8$
СРБ	До 5 мг/л	$33,3 \pm 7,4$	$3,1 \pm 0,4^*$	
АСТ	До 40 ед/л	$40,6 \pm 3,0$	$26,6 \pm 1,6^*$	
Лц	$4,1 - 10,9 \times 10^9/\text{л}$	$12,6 \pm 10,8$	$7,5 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,3^{**}$
СОЭ	4–15 мм/ч	$17,0 \pm 1,2$	$15,1 \pm 1,1$	$9,0 \pm 1,2^{**}, ***$

* — $p1-2 < 0,05$; ** — $p1-3 < 0,05$; *** — $p2-3 < 0,05$.

У пациентов с герпес-вирусными и бактериальными инфекциями наиболее часто регистрировали более выраженное повышение КФК-МВ. Достоверные различия других кардиотропных ферментов выявлены для КФК, АСТ и ЛДГ ($P1 - 3 < 0,05$). Гематологические и биохимические маркеры воспаления у больных ОРИ в зависимости от уровня КФК-МВ не показали достоверных различий при их сопоставлении у пациентов анализируемых групп.

Изменения на ЭКГ в виде нарушений ритма, тахи- и брадикардии, укорочения PQ, миграции водителя ритма регистрировали в 1 группе у 60% детей, во 2 группе — у 93%, в 3 группе — у 77% (рис. 5).

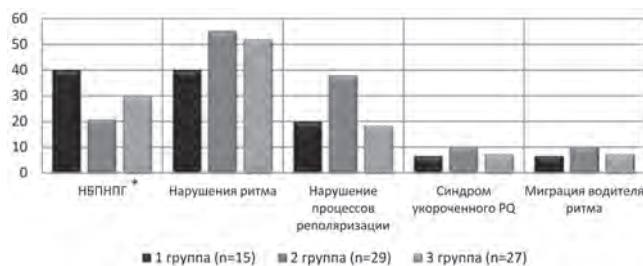


Рис. 5. Изменения на ЭКГ у пациентов различных групп в зависимости от уровня КФК-МВ (%) (* НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гисса)

Наиболее часто умеренные и выраженные изменения КФК-МВ ассоциировались с нарушениями ритма сердца. Нарушения процессов реполяризации чаще отмечались у пациентов 2 группы и, вероятно, были обусловлены острым инфекционным процессом. Неполная блокада правой ножки пучка Гисса, при выявлении которой также регистрировали различную степень повышения миокардиального фермента, относится к вариантам нормы.

При анализе результатов ЭХО-КГ в разных группах (рис. 6) повышение КФК-МВ отмечались как в случаях установленных изменений, расцениваемых как вариант нормы (дополнительная хорда левого желудочка), так и в случаях развивающейся кардиопатологии (снижение сократительной способности миокарда или нарушения ритма).

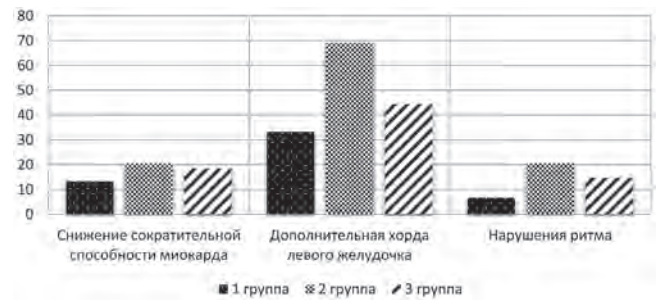


Рис. 6. Изменения на ЭХО-КГ у пациентов различных групп в зависимости от уровня КФК-МВ (%)

В остром периоде заболевания выявлены достоверные ($p < 0,05$) прямые корреляционные связи КФК-МВ с ЛДГ — сильная ($r = 0,8225$) и умеренные с КФК ($r = 0,4910$) и АСТ ($r = 0,3961$). Достоверных корреляционных связей КФК-МВ с уровнем лейкоцитов, СОЭ и СРБ не определено.

Динамика КФК-МВ по группам и наиболее сильно коррелирующих с КФК-МВ ферментов представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что наиболее выраженная положительная динамика ферментов отмечалась в 3-й группе, в которой выявлено достоверное снижение показателей КФК и КФК-МВ в динамике наблюдения.

Таблица 2

Динамика кардиальных ферментов у пациентов разных групп ($M \pm m$)

Показатели (ед/л)	1 группа (n = 15)	2 группа (n = 29)	3 группа (n = 27)
КФК 1	72,1 ± 9,3	258,6 ± 43,3	706,9 ± 127,8
КФК 2	123,6 ± 15,3	212,6 ± 58,8	148,4 ± 22,4*
КФК 3	148 ± 46,0	94 ± 12,8	136 ± 17,5**
КФК-МВ 1	19,5 ± 1,0	36,8 ± 1,4	91,1 ± 9,7
КФК-МВ 2	23,1 ± 3,6	33,6 ± 2,9	35,2 ± 3,5*
КФК-МВ 3	33,0 ± 2,9	41,3 ± 2,9	34,4 ± 4,8**
ЛДГ 1	178,8 ± 16,5	240,1 ± 10,3	320,8 ± 22,4
ЛДГ 2	165,2 ± 18,8	238,2 ± 21,8	262 ± 16,1
ЛДГ 3	205 ± 21,6	210,8 ± 24,8	235,3 ± 9,1

¹ — острый период заболевания; ² — через 1 месяц после выздоровления; ³ — через 1 год после выздоровления;

* — достоверные отклонения через 1 месяц от острого периода ($p < 0,05$);

** — достоверные отклонения через 1 год от острого периода ($p < 0,05$).

Через 1 месяц у пациентов 2-й и 3-й групп, а через 1 год у всех обследованных детей на фоне полного клинического здоровья имело место незначительное превышение референсных значений показателей (более 25 ед/л) только для КФК-МВ, при этом максимальный уровень был отмечен во 2-й группе. По данным инструментальных исследований, через 1 год у наблюдавшихся пациентов регистрировали аритмию — в 33% случаев; нарушения процессов реполяризации — в 21%; снижение сократительной способности миокарда — в 11%; сократительную способность на нижней границе нормы — у 33% детей, наблюдавшихся в катамнезе.

Заключение

Таким образом, динамическое наблюдение за пациентами с выявленными в острый период заболевания кардиальными нарушениями, а также проведенный анализ роли биохимических показателей в качестве маркеров подобных нарушений показали, что изменения кардиоферментов наиболее часто отмечаются у пациентов с бактериальными и сочетанными вирусно-бактериальными, а также герпес-вирусными инфекциями. Высокие уровни КФК-МВ и ЛДГ должны обосновывать необходимость дальнейшего наблюдения за реконвалесцентами, однако они не являются прямыми маркерами кардиальных повреждений у больных и реконвалесцентов инфекционных заболеваний. Наиболее угрожаемыми по риску кардиальных повреждений являются пациенты с активными герпес-вирусными и бактериальными инфекциями. Анализ выраженности и взаимоотношений кардиальных ферментов показал, что целесообразно использовать высокие уровни КФК-МВ и ЛДГ для формирования групп динамического наблюдения кардиологом и ранней реабилитации для профилактики формирования сердечно-сосудистой патологии после перенесенных инфекционных заболеваний.

Литература

1. Самойлова, И.Ю. Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Якутии во время эпидемических сезонов / И.Ю. Самойлова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — №1 (10). — С. 103–112.
2. Копылов, Ф.Ю. Биомаркеры в кардиологической практике / Ф.Ю. Копылов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2012. — № 9. — С. 28.
3. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22.
4. Островский, О.В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии / О.В. Остров-

ский, В.В. Ткачева, В.О. Островская // Лабораторная диагностика. Спецвыпуск «Лаборатория». — 2013. — № 2. — С. 31–36.

5. Пархоменко, А.Н. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии/ А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 7–8 (38–39). — С. 12–15.

6. Ройтман, А.П. Лабораторные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Значение в эффективности терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.10 / А.П. Ройтман. — М., 2011. — 279 с.

7. Тимченко, В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике педиатра : руководство для врачей / В.Н. Тимченко, С.А. Хмилевская. — СПб.: СпецЛит, 2017. — 527 с.

8. Хмилевская, С.А. Эпштейна — Барр-вирусный моноклеоз у детей: клинко-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: автореф. дис. ... док. мед. наук / С. А. Хмилевская. — Саратов, 2010. — 51.

9. Руженцова, Т.А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями : автореф. дис. ... док. мед. наук / Т.А. Руженцова. — М., 2016. — 48 с.

References

1. Samoylova I.YU. The incidence of influenza and acute respiratory viral infections in Yakutia during the epidemic seasons./ I.YU. Samoylova, S.I. Semenov, M.Ye. Ignat'yeva, S.S. Shadrina //Journal of Infectology. Zhurnal Infektologii. — 2018. — №1 (10). — S. 103-112.
2. Kopylov F. YU. Biomarkers in cardiology practice/ F. YU. Kopylov// Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2012. — №9. — S. 28.
3. Matrix metalloproteinases, their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential / Ye.V. Markelova, V.V. Zdor, A.L. Romanchuk i dr.// Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. — 2016. — №2. — S. 11-22.
4. Ostrovskiy O.V. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology/ O.V. Ostrovskiy, V.V. Tkacheva, V.O. Ostrovskaya // Laboratornaya diagnostika. Spetsvypusk «Laboratoriya». — 2013. — №2. — S. 31-36.
5. Parkhomenko A.N. The role of biological markers in emergency cardiology/ A.N. Parkhomenko, O.I. Irkin, YA.M. Lutay // Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. — 2011. — №7-8 (38-39). — S. 12-15.
6. Roytman A.P. Laboratory markers of cardiovascular disease. The value in the effectiveness of therapy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.03.10. — M., 2011. — 279 s.
7. Timchenko V.N., Khmilevskaya S.A. Diseases of civilization (measles, EBV-mononucleosis) in the practice of a pediatrician: a Guide for doctors.- SPb.: SpetsLit, 2017.- 527 s.
8. Khmilevskaya S. A. Epstein-Barr viral mononucleosis in children: clinical and pathogenetic aspects, diagnostic criteria, therapy and clinical examination of various options for the course of the disease: avtoref. dis. ... dok. med. nauk / S. A. Khmilevskaya. — Saratov, 2010. — 51 s.
9. Ruzhentsova T.A. Diagnosis and therapy of myocardial lesions in children with acute intestinal infections: avtoref. dis. ... dok. med. nauk / T.A. Ruzhentsova. — M., 2016. — 48 s.

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

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

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

Чупрова Светлана Николаевна — старший научный сотрудник, исполняющий обязанности руководителя отдела реабилитации и восстановительной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: + 7-929-676-49-78, e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

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

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7 ТИПА У ДЕТЕЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ

Г.Р. Фаткулина, В.А. Анохин, А.Р. Мусина

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Human Herpes virus 7 infections in children. Clinical and laboratory aspects

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A. R. Musina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Резюме

Цель: изучение активности ВПГ 1,2, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ6, ВГЧ7 у детей различных возрастных групп, определение частоты встречаемости различных симптомов и синдромов у обследованных детей в зависимости от моноинфекции ВГЧ7 и сочетанной герпетической инфекции в возрастном аспекте.

Материалы и методы: обследовано 56 детей в возрасте от 2 до 18 лет в Республиканской клинической инфекционной больнице им. проф. А.Ф. Агафонова г. Казани, ООО «Лечебно-диагностическом центре БИОМЕД» г. Казани и детской клинике «ЛУЧ» г. Набережные Челны (мальчики составили 62,5% наблюдений, девочки – 37,5%). Верификация диагноза и оценка динамики этиологических маркеров инфекционного процесса у всех наблюдавшихся детей производилась методикой ПЦР. Исследовали кровь и слюну для обнаружения маркеров вируса герпеса человека 7 типа (в качественной ПЦР), в полуколичественной методике ПЦР исследовали кровь, смыв из ротоглотки, мочу с целью определения других вирусов из семейства герпесов (ВГЧ6, ЦМВ, ЭБВ). В иммуноферментном анализе определяли IgM к капсидному и IgG к раннему антигену ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности. Параллельно исследовали варианты сочетания лабораторных маркеров активности герпес-вирусов и изменения основных лабораторных показателей, используемых в рутинной практике. Изучалась динамика наблюдаемых параметров на фоне комплексной противовирусной терапии в течение последующих после первичного обследования 3 месяцев. Определялась частота встречаемости различных симптомов и синдромов в зависимости от активности различных представителей семейства герпесов, их сочетания, возраста исследуемых.

Результаты: ВГЧ7-моноинфекция более характерна для возрастной категории 7–14 лет. Значимость смешанной инфекции ВГЧ6+ВГЧ7 с возрастом уменьшалась. Сочетание активности 4 герпес-вирусов чаще регистрировалось в возрастных категориях 2–7 лет и 14–18 лет. Чаще у пациентов отмечались тонзиллит, генерализованная шейная лимфаденопатия, периодическое повышение температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, фарингит, рекуррентные острые респираторные инфекции, ринит, что позволяет рассматривать их как основные проявления ВГЧ7-инфекции.

Заключение: ВГЧ7-инфекция значима в современной патологии ребенка. Наличие таких синдромов, как реци-

Abstract

Objective: to study the activity of HSV 1,2, EBV, CMV, HHV6, HHV7 in children of different age groups, to determine the frequency of various symptoms and syndromes in the examined children depending on hhv7 monoinfection and combined herpetic infection in the age aspect.

Materials and methods: 56 children aged 2 to 18 years were examined at the state MEDICAL research Institute named after Prof. A. F. Agafonov in Kazan, at the BIOMED medical and diagnostic center in Kazan and at the LUCH children's clinic in Naberezhnye Chelny (boys accounted for 62.5% of cases, girls-37.5%). Verification of the diagnosis and evaluation of the dynamics of etiological markers of the infectious process in all observed children was performed by PCR. Blood and saliva were examined to detect markers of human herpes virus type 7 (in qualitative PCR), and blood, oropharyngeal flushing, and urine were examined in semi-quantitative PCR to determine other viruses from the herpes family (HHV6, CMV, EBV). In enzyme immunoassay is determined At the same time, we studied options for combining laboratory markers of herpesvirus activity and changes in the main laboratory parameters used in routine practice. We studied the dynamics of the observed parameters against the background of complex antiviral therapy for the next 3 months after the initial examination. The frequency of occurrence of various symptoms and syndromes was determined depending on the activity of various representatives of the herpes family, their combination, and the age of the subjects.

Results of the study: HHV7-monoinfection is more typical for the age group of 7-14 years. The significance of mixed HHV6+HHV7 infection decreased with age. The combination of activity of 4 herpesviruses was more often registered in the age categories 2-7 years and 14-18 years. More often, patients had tonsillitis, generalized cervical lymphadenopathy, periodic temperature rise to subfebrile or febrile numbers, pharyngitis, recurrent ARI, rhinitis, which allows us to consider them as the main manifestations of HHV7 infection.

Conclusion: HHV7 infection is significant in the modern pathology of the child. The presence of such syndromes as recurrent tonsillitis, cervical lymphadenopathy or isolated enlargement of submandibular lymph nodes, periodic fever, pharyngitis, recurrent ARI in combination with hepato- and/or splenomegaly, fatigue, and headache is often associated with HHV7. HHV7-viremia is relatively rare, despite obvious clinical and laboratory signs of inflammation indicating the presence of a viral disease, which, apparently, and is the

гивирующий тонзиллит, шейная лимфаденопатия или изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, периодическое повышение температуры, фарингит, рекуррентные острые респираторные инфекции в сочетании с гепато- и/или спленомегалией, усталостью, головной болью, часто ассоциировано с ВГЧ7. ВГЧ7-виремия регистрируется сравнительно редко, несмотря на очевидные клинико-лабораторные признаки воспаления, указывающие на наличие вирусного заболевания, что, по-видимому, и является причиной гиподиагностики и отсутствия должного внимания к этой инфекции.

Ключевые слова: гети, инфекции, герпес-вирусы, вирус герпеса человека 7, вирус герпеса человека 6, Эпштейна — Барр-вирус, цитомегаловирус, противовирусная терапия.

Введение

По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания, вызываемые герпес-вирусами, уже в ближайшее время станут серьезной глобальной проблемой человечества [1]. И тому есть немало предпосылок: от социально-демографических до традиционных, медицинских. Это активно изучаемые современные инфекции. Понимание многих разделов их патогенеза легло в основу сегодняшних представлений о хронической патологии человека как природного явления. Поражая иммунные клетки и уклоняясь от иммунного надзора, вирусы приводят к развитию целого спектра инфекционных, аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний [2, 3], что и определяет интерес к этой проблеме широкого круга врачей и ученых. Неудивительно, что знания в области классической вирусологии герпетических вирусов также постоянно расширяются. Так, в 2012 г. Международный комитет по вирусной таксономии определил ранее известные подтипы ВГЧ6А и ВГЧ6В как вполне самостоятельные, доведя, таким образом, общее число антропогенных типов до 9 [4].

Вирус герпеса человека 7 типа (HNHV7 — Human Herpes virus type 7, ВГЧ7) — сравнительно недавно описанный представитель рода *Roseolovirus*, подсемейства *Betaherpesvirinae*. Впервые был выделен в 1990 г. из CD4+ -лимфоцитов здорового человека, проявлявших в культуре цитопатические эффекты [5]. Хотя структура вируса достаточно неплохо изучена, роль его в патологии человека пока еще не совсем понятна. Считается, что ВГЧ7 ассоциирован с упомянутыми выше вирусами герпеса 6А и 6В [6–8]. Вирус во многом похож на ВГЧ6, реплицируется в CD4+ -лимфоцитах [9] и лабораторно может культивироваться в линиях CD4+ лимфобластных (SupT1) и моноклеарных клеток пуповинной крови (CBMC) [10,11], при этом диапазон клеток-хозяев *in vitro* у него уже, чем у вирусов 6 типа [12–15]. Помимо этого, ВГЧ7 был обнаружен также в CD68+ -моноцитах/ма-

крофагах, ассоциированных с саркомой Капоши [16].

ВГЧ7, как показали многочисленные исследования, достаточно широко распространен. Более 95% взрослых в популяции серопозитивны, и вирус можно обнаружить в периферических мононуклеарах крови; а у 75% его находят и в слюне [17, 18]. Первичная инфекция чаще регистрируется среди детей [7]. В связи с частым обнаружением ВГЧ7 именно в слюне инфицированных и учитывая возможность персистенции вируса в CD4+ -лимфоцитах, вполне реальны контактный и капельный пути передачи инфекции. В первую очередь, это касается детей. Возможно заражение и при переливании компонентов крови. ВГЧ7 обнаруживают в грудном молоке, что указывает на возможность инфицирования ребенка и при грудном вскармливании [8]. Считается, что серопозитивность матерей и протективные (противоинфекционные) свойства грудного молока объясняют и относительно позднее формирование первичной ВГЧ7 инфекции у детей в сравнении, к примеру, с заболеваниями, вызванными вирусами 6 типа [19, 20]. ДНК ВГЧ7 была выделена и из секрета шейки матки [21], однако описаний случаев внутриутробного инфицирования пока нет [22].

После перенесенного эпизода первичной инфекции вирус не элиминируется и формирует латентный вариант инфекции. Иммуносупрессия — вполне самостоятельный и мощный фактор последующей реактивации хронического вирусного процесса. Классическим примером подобных реакций может быть, в частности, ятрогенный иммунодефицит на фоне проведенных операций трансплантации органов и тканей. В подобной ситуации ВГЧ7-инфекция может проявляться длительной лихорадкой, развитием пневмонии, энцефалита, реакциями «трансплантат против хозяина» и отторжением пересаженного органа [23]. Есть описания случаев острых миелитов, неврита зрительного нерва, менингита и энцефалита, ассо-

цированных с ВГЧ7, у пациентов после пересадки стволовых клеток [24]. ВГЧ7 может выступать кофактором аналогичных манифестаций ЦМВ- и ВГЧ6А-инфекций у реципиентов пересаженных почек [9].

Основными клиническими формами первичной ВГЧ7 инфекции у детей считаются внезапная экзантема (ВЭ) и длительная лихорадка [25]. Частым ее проявлением могут быть и фебрильные судороги, которые встречаются даже чаще, чем при ВГЧ6В-инфекции [26, 27]. Описаны случаи энцефалопатии, гемиплегий, острой миелорадикулонейропатии [28], синдромов Гийена — Барре и хронической усталости. Среди других проявлений инфекции — моноклеозоподобный синдром [7], гепатит, болезнь Кикучи — Фуджимото. Имеются сообщения о связи инфекции с розовым и с красным плоским лишаем [7, 9]. Медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS); синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности замедленного типа (DIHS) также ассоциированы с реактивацией ВГЧ7 [29, 30].

В постановке диагноза используются результаты вирусологического и серологического обследований (ИФА, ELISA), качественная и полуколичественная ПЦР [31]. Выделение вируса из плазмы крови обычно подтверждает его роль в развитии текущего лихорадочного состояния [32]. Материалом могут служить также ликвор, образцы тканей, полученные при биопсии. В России общедоступным является только метод качественного определения ДНК вируса в плазме крови и в слюне с помощью ПЦР [8]. Виремия ВГЧ7, как показали наблюдения, может маркировать как первичную, так и реактивированную инфекцию [7].

Местом персистенции ВГЧ7 являются ткани выводных протоков слюнных желез [33]. Данные, полученные во время острой фазы заболевания, свидетельствуют о высокой вирусной нагрузке, ассоциированной в том числе и с моноклеарами крови. При этом в образцах слюны ДНК вируса не была обнаружена. В то же время есть описания положительного результата ПЦР-исследования крови и слюны при реактивации и/или реинфекции ВГЧ7 [34].

Имеются данные, позволяющие предполагать, что ВГЧ7 способен интегрироваться в хромосомный аппарат клеток. Однако документальных доказательств этому явлению пока нет. Напротив, считается, что этот вирус не передается вертикально, как это имеет место, к примеру, в случаях с хромосом-интегрированными вариантами ВГЧ6А и 6В [35].

На сегодняшний день спорными остаются и вопросы терапии. Считается, что возбудитель устойчив к действию ацикловира, пенцикловира

и ганцикловира [9]. В то же время есть описания случаев успешного совместного применения ацикловира и/или ганцикловира, метилпреднизолона и внутривенного иммуноглобулина [36, 37]. In vitro фоскарнет, цидофовир и тенофовир ингибируют репликацию вируса в терапевтических концентрациях.

Ниже приводим описание собственного опыта работы с детьми, больными ВГЧ 7-инфекцией.

Материалы и методы

Под амбулаторным наблюдением находилось 56 детей в возрасте от 2 до 18 лет в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казани, ООО лечебно-диагностическом центре БИОМЕД г. Казани и детской клинике «ЛУЧ» г. Набережные Челны. Медиана времени дебюта симптомов заболевания составила 4 месяца (1 — 18 мес.). Мальчики составили 62,5% наблюдений, девочки — 37,5% (35 и 21 человек соответственно). Распределение пациентов по возрасту (n = 56) выглядело следующим образом: дети в возрасте от 2 лет до 6 лет 11 мес. 30 дней — 25 человек (43,7%), дети от 7 лет до 13 лет 11 мес. 30 дней — 14 (25%), дети от 14 лет до 17 лет 11 мес. 30 дней — 17 человек (31,3%).

С целью верификации диагноза и оценки динамики инфекционного процесса у всех наблюдавшихся нами детей исследовали кровь и слюну для обнаружения маркеров вируса герпеса человека 7 типа в качественной, а также кровь, смыв из ротоглотки, мочу других вирусов из семейства герпесов (ВГЧ6, ЦМВ, ЭБВ) в полуколичественной методике ПЦР. В иммуноферментном анализе определяли IgM к капсидному и IgG к раннему антигену ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности. В случаях, когда у пациентов регистрировали афтозный стоматит, их дополнительно обследовали на наличие IgM к ВПГ1,2, параллельно определяли ДНК ВПГ 1,2 в крови и в соскобе с эрозий слизистой ротовой полости качественной ПЦР. В остальных случаях мы акцентировали внимание на активности вирусов герпеса, начиная с 4-го, поскольку первые 3 вируса ответственны преимущественно за формирование кожно-слизистого процесса. Что же касается ВГЧ8, ранее у небольшого числа пациентов нами предпринимались попытки определения маркеров его активности как качественной методикой ПЦР, так и в ИФА, однако ни в одном случае у детей с нижеописанной симптоматикой активности вируса нами зафиксировано не было.

Всем больным проводилось исследование клинического и биохимического анализов крови (определялись показатели АЛТ, АСТ, билирубина свободной и прямой фракции, СРБ), общего анализа мочи, посева из зева и носа на флору, при необхо-

димости — УЗИ органов брюшной полости, мягких тканей шеи, рентгенография органов грудной клетки/придаточных пазух, эхокардиография, ЭКГ.

Вариант моноинфекции ВГЧ7 мы констатировали при обнаружении в крови и/или в слюне ДНК ВГЧ7 при использовании качественной ПЦР и при отсутствии активности других герпес-вирусов по совокупному результату исследования крови, смыва из ротоглотки, мочи. В частности, для этого использовались методы полуколичественной ПЦР на ДНК ВГЧ6, ЭБВ, ЦМВ и определения в сыворотке крови антител к антигенам этих вирусов, маркирующих их активность (IgM к капсидному и/или IgG к раннему антигенам ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ6 с коэффициентом позитивности, а также при отсутствии IgM в сыворотке крови и ДНК ВПГ1,2 в крови и соскобе с эрозий ротовой полости). За смешанную инфекцию нами принимались ситуации, когда ДНК ВГЧ7 обнаруживалась в крови и/или слюне и выявлялись маркеры активности других герпес-вирусов, т.е. обнаруживалась ДНК одного или более представителей семейства в одном или более исследуемых локусах плюс антитела одного или более классов к исследуемым антигенам (см. выше). К сожалению, мы не имели возможности отдельно типировать ВГЧ 6А и 6В, поэтому ограничились общим указанием на ВГЧ6.

Результаты и обсуждение

Чаще маркеры ВГЧ7 инфекции выявляли в двух возрастных категориях: 2–7 лет и 14–18 лет. У 46 (82,1%) пациентов был выделен ВГЧ7 из слюны, у 25 (44,6%) из крови. У 5 детей (8,9%) наблюдалась ВГЧ7-моноинфекция, у 51 пациента (91,1%) — сочетанная герпетическая инфекция. Из маркеров других вирусов были обнаружены: ВГЧ-6 у 35 (62,5%) детей, ЭБВ — у 28 (50%) и ЦМВ — у 14 (25%) обследованных. Доля (%) ВГЧ7-моноинфекции и сочетанной ВГЧ7 герпетической инфекции в различных возрастных категориях представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, ВГЧ7-моноинфекция — явление нечастое и более характерное для возрастной категории 7–14 лет. Маркеры активности ВГЧ6 чаще встречались в группе детей 2–7 лет, причем значимость смешанной инфекции ВГЧ6+ВГЧ7 с возрастом уменьшалась. Высокая активность ЭБВ-инфекции наблюдалась в возрастной группе 7–14 лет. Активность хронической ЦМВ-инфекции во всех обследованных возрастных категориях была сравнительно небольшой с максимумом у детей 14–18 лет. Сочетание активности 4 герпес-вирусов чаще регистрировалось в возрастных категориях 2–7 лет и 14–18 лет.

Клинические синдромы и симптомы

Согласно нашим наблюдениям, чаще у пациентов отмечались тонзиллит, генерализованная шейная лимфаденопатия, периодическое повышение температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, фарингит, рекуррентные ОРИ, ринит, что позволяет рассматривать их как основные проявления инфекции (см. табл. 1). Помимо этого, обнаруживали гепатомегалию, инъекцию сосудов слизистых ротовой полости, изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, стоматит (в т.ч. и хронический рецидивирующий афтозный, ХРАС), головную боль, как видно из таблицы 2.

Реже определялись усталость, утомляемость, снижение работоспособности, афебрильные судороги, экзантемы различного характера, повышенная температура в течение длительного времени, гепатоспленомегалия, длительный кашель, расстройства стула различного характера, изменения слизистых ротовой полости (мелкие кровоизлияния, энантемы, участки некротизированного эпителия, изменения чувствительности, в том числе по гемитипу) и др. (табл. 3).

Среди лабораторных показателей при первичном обследовании выявлены следующие изменения (табл. 4).

Таблица 1

Частота моно- и сочетанной ВГЧ7-инфекции в разных возрастных категориях (n=56)

Маркеры активности герпес-вирусов	2–7 лет		7–14 лет		14–18 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
ВГЧ7 моноинфекция	2	8	2	14,3	1	5,8
ВГЧ 7 + ВГЧ 6	12	48	0	0	2	11,8
ВГЧ 7 + ЭБВ	0	0	2	14,3	7	41,2
ВГЧ 7 + ЦМВ	0	0	0	0	4	23,5
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЭБВ	4	16	7	50	1	5,9
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЦМВ	3	12	0	0	0	0
ВГЧ 7 + ЭБВ + ЦМВ	0	0	2	14,3	0	0
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЭБВ + ЦМВ	4	16	1	7,1	2	11,8

Таблица 2

Основные клинические проявления ВГЧ7-инфекции (n=56)

№	Клинический признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Тонзиллит	46	82,1
2	Генерализованная шейная лимфаденопатия	42	75
3	Периодическое повышение температуры	33	58,9
4	Фарингит	28	50
5	Реккурентные ОРИ	24	42,8
6	Заложенность носа	20	36,0
7	Гепатомегалия	18	32,1
8	Инъецированность слизистых оболочек ротовой полости	18	32,1
9	Изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов	17	30,4
9	Стоматит/ХРАС	14	25
11	Периодическая лихорадка (температура тела 38,0 – 39,0 °С)	11	19,6
12	Головная боль	11	19,6
13	Периодический субферилитет (температура тела 37,0 – 37,9 °С)	10	17,9

ОРИ – острые респираторные инфекции, ХРАС – хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

Таблица 3

Редкие клинические проявления ВГЧ7-инфекции (n=56)

№	Клинический признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Усталость	9	16,1
2	Боль/першение в горле	9	16,1
3	Афебрильные судороги	8	14,3
4	Экзантема	8	14,3
5	Постоянное повышение температуры	8	14,3
6	Гепатоспленомегалия	8	14,3
7	Метеоризм/жидкий стул	6	10,7
8	Нарушения чувствительности слизистой оболочки ротовой полости	5	8,9
9	Длительный сухой кашель	7	12,5
10	Другие изменения слизистой оболочки полости рта	7	12,5
11	Артралгии/миалгии	8	14,3
12	Боли другой локализации	5	8,9
13	Аденоидные вегетации	9	16,1
14	Запоры	4	7,1
15	Длительное чихание	4	7,1
16	Снижение аппетита	9	16,1
17	Нарушения сна	8	14,3
18	Спленомегалия	7	12,5
19	Длительная осиплость голоса	3	5,4
20	Боли в животе	5	8,9

Таблица 4

Лабораторные изменения, выявленные при первичном обследовании пациентов (n=56)

№	Лабораторный признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Лейкопения менее $3 \times 10^9/\text{л}$	15	26,8
2	Лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$	31	55,4
3	Лимфоцитоз	11	19,6
4	Моноцитоз	18	32,1
5	Атипичные мононуклеары в количестве менее 10% клеток	3	5,4
6	Атипичные мононуклеары в диапазоне от 10 до 30% клеток	5	8,9
7	Снижение содержания гемоглобина и/или тромбоцитопения	21	37,5
8	Снижение количества эритроцитов	3	5,4
9	Повышение уровня С-реактивного белка	31	55,4
10	Повышение уровня аспартатаминотрансфераз	35	62,5
11	Повышение уровня аланинаминотрансфераз	13	23,2
12	Выделение микробной флоры из зева	12	21,4

Показательно, что развитие (обострение хронической) вирусной инфекции (в нашем случае ВГЧ7) часто сопровождается гематологическими сдвигами. Как видно из таблицы 4, лейкоцитоз или лейкопения зарегистрированы в общей сложности более чем у 80% больных. У 17 (30,4%) пациентов был выявлен сдвиг лейкоформулы влево. Атипичные мононуклеары выявили у 8 человек (14,3%) (при этом только в 2 случаях обнаружены маркеры активности ЭБВ инфекции). У 21 (37,5%) из обследованных выявили анемию и/или тромбоцитопению, при этом ЦМВ был активен у 6 (28,6%). Уровень АСТ был повышен у 35 (62,5%) пациентов, в то время как аланинаминотрансферазы — лишь у 13 (23,2%). Только у 12 (21,4%) больных в посевах из зева была выделена микробная флора, доминировал при этом золотистый стафилококк у 8 (58,3%).

Все пациенты, независимо от возраста, получали комплексную противовирусную терапию препаратами интерферона $\alpha 2\beta$ ректально в сочетании с ацикловиром *per os* не менее 30 мг/кг в сутки. У детей старше 3 лет схема терапии была дополнена препаратами инозина пранобекса.

Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных изменений в процессе ее проведения. У 11 (19,6%) детей наблюдали положительную динамику уже на второй неделе лечения, а у 4 (7,1%) — через 2 недели от начала лечения. У 7 (12,5%) разрешение симптоматики констатировали через 1 мес. лечения, у 11 (19,6%) — через 3 мес. Однако у 25 (44,6%) признаки заболевания сохранялись более 3 месяцев.

Заключение

Сопоставляя собственные наблюдения с многочисленными по этому вопросу литературными данными, мы убедились в значимости ВГЧ7-инфекции в современной патологии ребенка. Наличие таких синдромов, как рецидивирующий тонзиллит, шейная лимфаденопатия или изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, периодическое повышение температуры, фарингит, рекуррентные ОРВИ в сочетании с гепато- и/или спленомегалией, усталостью, головной болью часто ассоциировано с ВГЧ7. При этом следует учесть один важный аспект: при очевидных клинико-лабораторных признаках воспаления, указывающих на наличие вирусного заболевания, ВГЧ7-виремия регистрируется сравнительно редко, что, по-видимому, и является причиной гиподиагностики и отсутствия должного внимания к этой инфекции. Все это требует использования всех существующих на сегодняшний день возможных вариантов этиологической расшифровки инфекции (обнаружение генетического материала возбудителя в слюне, серологические сдвиги, лабораторные признаки вовлечения в процесс органов, традиционно поражаемых этим вирусом, и т.п.). Терапия больных с ВГЧ7-инфекционным заболеванием должна быть комплексной и, с учетом неизбежной хронизации процесса, достаточно длительной, в том числе с обязательным мониторингом основных клинических и лабораторно-инструментальных признаков возможного спектра ассоциированной с этим вирусом патологии.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Кусельман, А.И. Герпес-вирусные инфекции у детей: руководство для врачей / А.И. Кусельман, И.А. Соловьева, А.П. Черданцев. — Ульяновск: УЛГУ, 2017. — 280 с.
2. Егорова, Н. Ю. Активная герпес-вирусная инфекция у детей раннего возраста / Н.Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — № 17(4). — С. 22–28.
3. Лобзин, Ю.В. Проблема инфекции в медицине / Ю.В. Лобзин // Казанский медицинский журнал. — 2011. — № 92(5). — С. 707–717.
4. Крамарь, Л.В. Герпетическая инфекция человека 6 типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики / Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина, О.Г. Крамарь // Лечение и профилактика. — 2014. — № 4 (12). — С. 53–63.
5. Frenkel, N. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells / N. Frenkel, E.C. Schirmer, L.S. Wyatt // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1990. — Vol. 87. — P. 748.
6. Magalhães, I.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum / I.M. Magalhães, R.V. Martins, R.O. Vianna, N. Moysés, L.A. Afonso, S.A. Oliveira, S.M. Cavalcanti // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.
7. Никольский, М.А. Вирус герпеса человека 7 типа / М.А. Никольский // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
8. Никольский, М.А. Инфекция, обусловленная вирусом герпеса человека 7 типа у детей / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, О.В. Нарвская // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 36–39.
9. Tremblay Cécile. Human herpesvirus 7 infection. 2019: <http://www.uptodate.com>.
10. Klusmann J. P. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture / J. P. Klusmann, E. Krueger, T. Sloots, Z. Berneman, G. Arnold, G. R. Krueger // Virchows Arch. — 1997. — Vol. 430(5). — P. 417.
11. Cermelli C. SupT-1: a cell system suitable for an efficient propagation of both HHV-7 and HHV-6 variants A and B / C. Cermelli, P. Pietrosemoli, M. Meacci et al // New Microbiol. — 1997. — Vol. 20. — P. 187.
12. Zhang Y. Productive infection of primary macrophages with human herpesvirus 7 / Y. Zhang, L. D. Bolle, S. Aquaro et al // J Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 10511-10514.
13. Berneman Z. N. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus / Z. N. Berneman, D. V. Ablashi, G. Li et al // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1992. — Vol. 89. — P. 10552.
14. Yasukawa M. Human herpesvirus 7 infection of lymphoid and myeloid cell lines transduced with an adenovirus vector containing the CD4 gene / M. Yasukawa, Y. Inoue, H. Ohminami et al // J Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 1708.
15. Miranda P. Infection of CD34(+) hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7) / P. Miranda, P. Secchiero, S. Pierpaoli et al // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 126.
16. Kempf W. CD68+ cells of monocyte/macrophage lineage in the environment of AIDS-associated and classic-sporadic Kaposi sarcoma are singly or doubly infected with human herpesviruses 7 and 6B / W. Kempf, V. Adams, N. Wey et al // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1997. — Vol. 94. — P. 7600.
17. Ihira M. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva / M. Ihira, T. Yoshikawa, M. Ohashi, Y. Enomono, S. Akimoto, S. Suga, H. Saji, Y. Nishiyama, Y. Asano // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 188. — P. 1352–1354.
18. Lazarevic V. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques / V. Lazarevic, K. Whiteson, N. Gaia, Y. Gizard, D. Hernandez, L. Farinelli, M. Oster s, P. François, J. Schrenzel // J. Clin. Bioinform. — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
19. Lanphear B. P. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children / B. P. Lanphear, C. B. Hall, J. Black, P. Auinger // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998. — Vol. 17. — P. 792–795.
20. Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission / M. Yamada // Jpn J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 54(2). — P. 47–54.
21. Caserta M. T. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women / M. T. Caserta, C. B. Hall, K. Schnabel et al // J Infect Dis. — 2007. — Vol. 196. — P. 1296.
22. Hall C. B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel, C. Boettlich, M. P. McDermott, G. K. Lofthus, J. A. Carnahan, S. Dewhurst // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 45(4). — P. 472–477.
23. Yee-Guardino S. β -Herpesviruses in Febrile Children with Cancer / S. Yee-Guardino, K. Gowans, B. Yen-Lieberman // Emerg Infect Dis. — 2008. — Vol. 14(4). — P. 579-585.
24. Chan P. K. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients / P. K. Chan, C. K. Li, K. W. Chik et al // J Med Virol. — 2004. — Vol. 72. — P. 668.
25. Torigoe S. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection / S. Torigoe, T. Kumamoto, W. Koide, K. Taya // Archives of Disease in Childhood. — 1995. — Vol. 72. — P. 518-519.
26. Epstein L. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study / L. Epstein, S. Shinnar, D. Hesdorffer // Epilepsia. — 2012 — Vol. 53(9). — P. 1481–1488.
27. Ward K. N. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K. N. Ward, N. J. Andrews, C. M. Verity, E. Miller // Arch. Dis. Child. — 2005. — Vol. 90(6). — P. 619–623.
28. Rangel M. A. Meningoradiculopathy Associated with Human Herpesvirus 7-A Virus with Potential to Cause Severe Neurologic Disease with Sequelae / M. A. Rangel, D. Moreira, M. Vila Real, F. Santos // Pediatr Infect Dis J. — 2017. — Vol. 36. — P. 427.
29. Drago F. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation / F. Drago, L. Corgo, F. Broccolo et al // Osteoporos Int. — 2016. — Vol. 27. — P. 1261.
30. Picard D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response / D. Picard, B. Janela, V. Descamps et al // Sci Transl Med. — 2010. — Vol. 2. — P. 46ra62.
31. Ward K. N. Evaluation of the specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesviruses-6 and -7 / K. N. Ward, P. X. Couto, J. Passas, A. D. Thiruchelvam // J. Virol. Methods. — 2002. — P. 106–107.
32. Wylie K. M. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children / K. M. Wylie, K. A. Mihindukulasuriya, E. Sodergren // PLoS One. — 2012. — Vol. 7(6). — P. 10.
33. Sada E. Detection of Human Herpesvirus 6 and Human Herpesvirus 7 in the Submandibular Gland, Parotid Gland, and Lip Salivary Gland by PCR / E. Sada, M. Yasukawa, C. Ito, A. Takeda, T. Shiosaka, H. Tanioka, S. Fujita // Journal of clinical microbiology. — 1996. — Vol. 34(9). — P. 2320–2321.

34. Clark D. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction / D. Clark, I. Kidd, K. Collingham, M. Tarlow, T. Ayeni, A. Riordan, P. Griffiths, V. Emery, D. Pillay // *Arch Dis Child*. — 1997. — Vol. 77(1). — P. 42–45.

35. Prusty B. K. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 / B. K. Prusty, N. Gulve, S. Rasa et al // *J Gen Virol*. — 2017. — Vol. 98. — P. 266.

36. Aburakawa Y. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan / Y. Aburakawa, T. Katayama, T. Saito, J. Sawada, T. Suzutani, H. Aizawa, N. Hasebe // *Intern Med*. — 2017. — Vol. 56(14). — P. 1919–1923.

37. Parra M. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult / M. Parra, A. Alcalá, C. Amoros, A. Baeza, A. Galiana, D. Tarragó, M. A. García-Quesada, V. Sánchez-Hellín // *Virol J*. — 2017. — Vol. 14. — P. 97.

References

1. Kusel'man, A.I. Gerpesvirusnye infektsii u detey: rukovodstvo dlya vrachey / A.I. Kusel'man, I.L. Solov'yeva, A.P. Cherdantsev. — Ul'yanovsk: UIGU, 2017. — 280 s.

2. Egorova, N. Yu. Aktivnaya gerpesvirusnaya infektsiya u detey rannego vozrasta / N. Yu. Egorova, O. V. Molochkova, L. N. Guseva, N. L. Val'ts, K. P. Chusov // *Detskie infektsii*. — 2018. — №17(4). — S. 22–28.

3. Lobzin, Yu. V. Problema infektsii v meditsine / Yu. V. Lobzin // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. — 2011. — №92(5). — S. 707–717.

4. Kramar', L. V. Gerpetcheskaya infektsiya cheloveka 6 tipa: ehpidemiologiya, klini-cheskie proyavleniya, sovremennyye kriterii diagnostiki / L. V. Kramar', O. A. Karpuhina, O. G. Kramar' // *Nauchno-prakticheskij medicinskiy zhurnal lechenie i profilaktika*. — 2014. — №4 (12). — S. 53–63.

5. Frenkel, N. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells / N. Frenkel, E. C. Schirmer, L. S. Wyatt // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1990. — Vol. 87. — P. 748.

6. Magalhães, I. M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum / I. M. Magalhães, R. V. Martins, R. O. Vianna, N. Moysés, L. A. Afonso, S. A. Oliveira, S. M. Cavalcanti // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.

7. Nikol'skiy, M. A. Virus gerpesa cheloveka 7 tipa / M. A. Nikol'skiy // *Infektsiya i immunitet*. — 2013. — T. 3, № 1. — S. 15–20.

8. Nikol'skiy, M. A. Infektsiya, obuslovlennaya virusom gerpesa cheloveka 7 tipa u detey / M. A. Nikol'skiy, A. A. Vyazovaya, O. V. Narvskaya // *Detskie infektsii*. — 2012. — № 4. — S. 36–39.

9. Tremblay Cécile. Human herpesvirus 7 infection. 2019: <http://www.uptodate.com>.

10. Klusmann J. P. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture / J. P. Klusmann, E. Krueger, T. Sloots, Z. Berneman, G. Arnold, G. R. Krueger // *Virchows Arch*. — 1997. — Vol. 430(5). — P. 417.

11. Cermelli C. SupT-1: a cell system suitable for an efficient propagation of both HHV-7 and HHV-6 variants A and B / C. Cermelli, P. Pietrosemoli, M. Meacci et al // *New Microbiol*. — 1997. — Vol. 20. — P. 187.

12. Zhang Y. Productive infection of primary macrophages with human herpesvirus 7 / Y. Zhang, L. D. Bolle, S. Aquaro et al // *J Virol*. — 2001. — Vol. 75. — P. 10511–10514.

13. Berneman Z. N. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus / Z. N. Berneman, D. V. Ablashi, G. Li et al // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1992. — Vol. 89. — P. 10552.

14. Yasukawa M. Human herpesvirus 7 infection of lymphoid and myeloid cell lines transduced with an adenovirus vector containing the CD4 gene / M. Yasukawa, Y. Inoue, H. Ohnami et al // *J Virol*. — 1997. — Vol. 71. — P. 1708.

15. Mirandola P. Infection of CD34(+) hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7) / P. Mirandola, P. Secchiero, S. Pierpaoli et al // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 126.

16. Kempf W. CD68+ cells of monocyte/macrophage lineage in the environment of AIDS-associated and classic-sporadic Kaposi sarcoma are singly or doubly infected with human herpesviruses 7 and 6B / W. Kempf, V. Adams, N. Wey et al // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1997. — Vol. 94. — P. 7600.

17. Ihira M. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva / M. Ihira, T. Yoshikawa, M. Ohashi, Y. Enomoto, S. Akimoto, S. Suga, H. Saji, Y. Nishiyama, Y. Asano // *J. Infect. Dis*. — 2003. — Vol. 188. — P. 1352–1354.

18. Lazarevic V. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques / V. Lazarevic, K. Whiteson, N. Gaia, Y. Gizard, D. Hernandez, L. Farinelli, M. Oster, P. François, J. Schrenzel // *J. Clin. Bioinform*. — 2012. — Vol. 2. — P. 4.

19. Lanphear B. P. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children / B. P. Lanphear, C. B. Hall, J. Black, P. Auinger // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 1998. — Vol. 17. — P. 792–795.

20. Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission / M. Yamada // *Jpn J. Infect. Dis*. — 2001. — Vol. 54(2). — P. 47–54.

21. Caserta M. T. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women / M. T. Caserta, C. B. Hall, K. Schnabel et al // *J Infect Dis*. — 2007. — Vol. 196. — P. 1296.

22. Hall C. B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel, C. Boettlich, M. P. McDermott, G. K. Lofthus, J. A. Carnahan, S. Dewhurst // *J. Pediatr*. — 2004. — Vol. 45(4). — P. 472–477.

23. Yee-Guardino S. β -Herpesviruses in Febrile Children with Cancer / S. Yee-Guardino, K. Gowans, B. Yen-Lieberman // *Emerg Infect Dis*. — 2008. — Vol. 14(4). — P. 579–585.

24. Chan P. K. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients / P. K. Chan, C. K. Li, K. W. Chik et al // *J Med Virol*. — 2004. — Vol. 72. — P. 668.

25. Torigoe S. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection / S. Torigoe, T. Kumamoto, W. Koide, K. Taya // *Archives of Disease in Childhood*. — 1995. — Vol. 72. — P. 518–519.

26. Epstein L. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study / L. Epstein, S. Shinnar, D. Hesdorffer // *Epilepsia*. — 2012. — Vol. 53(9). — P. 1481–1488.

27. Ward K. N. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K. N. Ward, N. J. Andrews, C. M. Verity, E. Miller // *Arch. Dis. Child*. — 2005. — Vol. 90(6). — P. 619–623.

28. Rangel M. A. Meningoradiculopathy Associated with Human Herpesvirus 7-A Virus with Potential to Cause Severe Neurologic Disease with Sequelae / M. A. Rangel, D. Moreira, M. Vila Real, F. Santos // *Pediatr Infect Dis J*. — 2017. — Vol. 36. — P. 427.

29. Drago F. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation / F. Drago, L. Corgorno, F. Broccolo et al // *Osteoporos Int*. — 2016. — Vol. 27. — P. 1261.

30. Picard D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response / D. Picard, B. Janela, V. Descamps et al // *Sci Transl Med.* — 2010. — Vol. 2. — P. 46ra62.
31. Ward K. N. Evaluation of the specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesviruses-6 and -7 / K. N. Ward, P. X. Couto, J. Passas, A. D. Thiruchelvam // *J. Virol. Methods.* — 2002. — P. 106–107.
32. Wylie K. M. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children / K. M. Wylie, K. A. Mihindukulasuriya, E. Sodergren // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7(6). — P. 10.
33. Sada E. Detection of Human Herpesvirus 6 and Human Herpesvirus 7 in the Submandibular Gland, Parotid Gland, and Lip Salivary Gland by PCR / E. Sada, M. Yasukawa, C. Ito, A. Takeda, T. Shiosaka, H. Tanioka, S. Fujita // *Journal of clinical microbiology.* — 1996. — Vol. 34(9). — P. 2320–2321.
34. Clark D. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction / D. Clark, I. Kidd, K. Collingham, M. Tarlow, T. Ayeni, A. Riordan, P. Griffiths, V. Emery, D. Pillay // *Arch Dis Child.* — 1997. — Vol. 77(1). — P. 42–45.
35. Prusty B. K. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 / B. K. Prusty, N. Gulve, S. Rasa et al // *J Gen Virol.* — 2017. — Vol. 98. — P. 266.
36. Aburakawa Y. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan / Y. Aburakawa, T. Katayama, T. Saito, J. Sawada, T. Suzutani, H. Aizawa, N. Hasebe // *Intern Med.* — 2017. — Vol. 56(14). — P. 1919–1923.
37. Parra M. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult / M. Parra, A. Alcalá, C. Amoros, A. Baeza, A. Galiana, D. Tarragó, M. A. García-Quesada, V. Sánchez-Hellín // *Virol J.* — 2017. — Vol. 14. — P. 97.

Авторский коллектив:

Фаткуллина Гузель Роальдовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-867-91-48, e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Мусина Аделина Рафиковна — студентка 6-го курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-950-309-20-84, e-mail: m.adelina-1995@mail.ru

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ДИАРЕЯХ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ГЕМОКОЛИТОМ, У ДЕТЕЙ

Л.Н. Туйчиев¹, М.Д. Ахмедова¹, И.А.Имамова¹, Н.У. Ибрагимова¹, С.Д. Игамбердиева²

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Predisposing factors contributing to the development of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with hemocolitis (AIDH)

L.N. Tuychiev¹, M.D. Ahkmedova¹, I.A. Imamova¹, N.U. Ibragimova¹, S.D. Igamberdieva²

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infection Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Исходы тяжелых вариантов острых инфекционных диарей у детей с острым почечным повреждением/недостаточностью остаются неудовлетворительными, а летальность достигает 70 % и более. Терапия острого почечного повреждения/острой почечной недостаточности требует больших затрат, которые ложатся тяжелым бременем на систему финансирования здравоохранения. Все это заставляет рассматривать острую почечную недостаточность в качестве одной из важнейших медико-социальных проблем.

Цель: изучение факторов, способствующих развитию дисфункции почек при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, и взаимосвязи развившейся острой почечной недостаточности с выраженностью эндогенной интоксикации, поражением эндотелия сосудов и состоянием системы гемостаза.

Обследовано 60 детей с острыми инфекционными диареями, протекающими с гемоколитом, разделенных на две группы: с и без острого почечного повреждения/острой почечной недостаточности. Формированию предрасположенности к развитию ОПП/ОПН при тяжелой форме ОИДСГ у детей явился более ранний возраст (до 3 лет – 89,5 %), искусственный и смешанный вид вскармливания (52,6 %/36,8 %), патология беременности, заболевания матери в первом триместре беременности (84,2 %) и поздний срок поступления в стационар (89,5 % поступили на $4,9 \pm 0,2$ день заболевания), внутримышечное введение фуросемида без восстановления объема циркулирующей крови, введение внутримышечно нефротоксичных антибактериальных средств, этиологический фактор диареи (шигеллы в 42,1 % и диареегенные эшерихии в 47,4 % случаев). Основываясь на этих показателях, мы сможем прогнозировать утрату адаптационной способности почек при различных заболеваниях с тяжелым течением, включая острые инфекционные диареи.

Отмечена взаимосвязь между повышением уровня антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам эндотелия сосудов до $8,1 \pm 0,5$ % у больных детей с ОПП/ОПН и развитием геморрагического синдрома

Abstract

Outcomes of severe variants of acute infectious diarrhea in children with acute renal injury/failure (ARI/ARF) remain unsatisfactory, and mortality reaches 70 % and more. ARI/ARF therapy requires high material costs, which represent significant burden on health financing systems. It makes us consider AFR as one of the most important medical and social problems.

The aim of our study was to investigate predisposing factors contributing to the development of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with hemocolitis (AIDH), as well as to study the relationship of the developed renal dysfunction with the severity of endogenous intoxication, damage of vascular endothelium and hemostasis system.

We examined 60 sick children with AIDH, divided into two groups: with ARF and without kidney pathology.

Susceptibility to ARI/ARF in severe forms of AIDH is mediated by early childhood (up to 3 years in 89,5 % of patients), artificial and mixed feeding (in 52,6 % and 36,8 % of children respectively), pathology of pregnancy in the first trimester, mother diseases during pregnancy (84,2 %) and the late admission to hospital (89,5 %) on the $4,9 \pm 0,2$ day of the disease, i/m administration of furosemide without volume circulating blood restoration, i/m administration of nephrotoxic antibacterial medicines. *Shigella* spp. and *Escherichia coli* as etiologic factors of diarrhea in 42,1 % and 47,4 % of cases respectively. Thus due these parameters we can predict the loss of kidneys adaptation ability in diseases with severe course including acute infectious diarrheas.

Interrelationships between elevation of the number of antigen binding lymphocytes to tissue antigens of vascular endothelium up to $8,1 \pm 0,6$ % in children with ARF and development of hemorrhagic syndrome (decrease of PTI to 72,5 %) and intensity of endogenous intoxication (average molecular peptides up to $9,7 \pm 0,6$ g/l) and worsening of AFR signs were established.

Thus, it was found that AKI most often develops when rehydration therapy is started late or inferiorly performed, when nephrotoxic antibiotics and loop diuretics are prescribed without circulating blood volume (CBV) compen-

(снижение ПТИ до $72,6 \pm 0,9\%$) с выраженностью степени эндогенной интоксикации (повышением уровня среднемолекулярных пептидов до $9,7 \pm 0,3$ г/л) и усугублении признаков острого почечного повреждения.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, острая почечная недостаточность, антигенсвязывающие лимфоциты, эндогенная интоксикация.

Введение

Одной из серьезных проблем педиатрии в мире является уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) среди детей [1]. Практическое здравоохранение ежегодно регистрирует высокую частоту тяжелых форм и неблагоприятного течения ОКИ у детей в разных возрастных группах [2].

Как известно, смерть от ОКИ входит в десятку основных причин смертности в мире, в первую очередь, в развивающихся странах. При этом в мире ежедневно от диарейных заболеваний умирает более 5000 детей [3,4].

И всё же многие пациенты не рассматривают диарейный синдром (ДС) как клинический признак, требующий раннего обращения за медицинской помощью [5].

Не следует забывать об утверждении Е.А. Иоанниди, 2015 о происходящем патоморфозе многих кишечных инфекций к настоящему времени, что обусловлено как глубокими изменениями в этиологии заболеваний, так и увеличением прослойки населения, имеющей тяжелые иммунодефицитные состояния [6].

Дегидратация организма при острых инфекционных диареях является причиной частого вовлечения почек в патологический процесс и в отдельных случаях — причиной развития острой почечной недостаточности [7].

У пациентов с острыми кишечными инфекциями чаще развивается преренальная острая почечная недостаточность (ОПН), обусловленная дегидратацией. Учёные указывают на то, что ОКИ, вызванная *Escherichia coli*, продуцирующая шигаподобный токсин, может привести к развитию типичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), который представляет ренальную причину ОПН [8].

По данным российских авторов, ОКИ и ассоциированный с диареей ГУС являются основными причинами ОПН у 2/3 детей [9, 10].

Давно известный термин «Острая почечная недостаточность» сравнительно недавно и повсеместно был заменён новым понятием, вошедшим в медицинский лексикон, — острое повреждение почек (ОПП). Согласно критериям поражения почек, установленных в 2012 г.

sation and is accompanied by an increase in the degree of endogenous intoxication and vascular endothelial damage.

Key words: acute intestinal infections, acute renal failure, antigen-binding lymphocytes, endogenous intoxication.

Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек, острое почечное повреждение (ОПП) диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев: увеличение креатинина сыворотки крови до $26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза от известного показателя в течение последних 7 дней либо снижение диуреза менее $0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [11].

Исходы тяжелых вариантов ОПП остаются неудовлетворительными, а летальность достигает 70% и более. Терапия ОПП требует огромных материальных затрат, которые ложатся тяжелым бременем на все системы финансирования здравоохранения. Все это заставляет рассматривать ОПП в качестве одной из важнейших медико-социальных проблем [7].

Так, за 2019 г. в реанимационное отделение клиники при Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (НИИЭМИЗМЗ РУз) было госпитализировано 23 больных ребенка с ОПП, обусловленной острой инфекционной диареей, из них 22 (95,7%) получили гемодиализ (наименьшее количество полученного сеанса гемодиализа № 3, наибольшее № 35), из них у двоих летальный исход. У всех больных регистрировалось повышение мочевины и креатинина в сыворотке крови, анурия либо снижение диуреза менее $0,3$ мл/кг/ч в течение суток. Так, средний уровень мочевины составил $22,8 \pm 0,8$ ммоль/л, креатинина — $520,7 \pm 36,7$ мкмоль/л. Из них у 21 (91,3%) больных детей в анамнезе заболевания отмечалась острая инфекционная диарея с наличием прожилок крови в стуле (из них у 17 (81,0%) больных отмечали выраженный гемоколит). Только у 8 (38,1%) больных детей признаки гемоколита продолжались отмечаться после госпитализации в реанимационное отделение. Средний возраст больных детей составил $3,2 \pm 8,1$ лет. Из 23 детей 6 (26%) были дети от 5 до 12 лет (средний возраст 8,1 лет) и 17 детей до 3 лет (средний возраст 1,4 лет).

Таким образом, высокая заболеваемость, повсеместная распространенность и высокая частота тяжелых форм и неблагоприятного течения острых инфекционных диарей у детей разных возрастных групп в виде развития острого почечного

поражения определяют актуальность проблемы ОКИ на современном этапе.

Цель исследования — изучение предрасполагающих факторов, способствующих развитию дисфункции почек при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, а также изучение взаимосвязи развившегося острого почечного повреждения с выраженностью эндогенной интоксикации, поражением эндотелия сосудов и состоянием системы гемостаза.

Материалы и методы

Обследовано 60 больных детей, поступавших в НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с тяжелой формой острой инфекционной диареи, протекающей с гемоколитом (ОИДСГ). Все больные дети от момента начала заболевания обследовались комплексно клинико-лабораторными, бактериологическими, серологическими, иммунологическими методами.

В работе использован метод определения антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно ТА различных органов с использованием реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Ф.Ю. Гариб [12]. Содержание АСЛ к тканевым антигенам до 2% принято не учитывать как показатель патологии в ткани органа. Данный метод является высокочувствительным и специфичным: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа, что создает возможность раннего прогнозирования риска развития органной недостаточности. Его уровень отражает интенсивность процессов деструкции и некроза структур в органе: нарастание АСЛ в динамике указывает на повышение, а снижение АСЛ — на угасание интенсивности этих процессов, что позволяет оценить степень поражения органов, а также эффективность проводимой терапии. Принцип метода определения АСЛ к ТА заключается в следующем. Сенсibilизированные лимфоциты больного специфически связывают тканевой антиген своими поверхностными рецепторами. В РНРО используются человеческие эритроциты группы крови О(1), на мембраны которых с помощью 3,0% раствора CrCl_3 нагружены тканевые антигены, полученные из ткани органов человека. При инкубации взвеси лимфоцитов обследуемого с эритроцитами, нагруженными ТА, происходит образование розетки, состоящей из центрально расположенного лимфоцита и прикрепленных к нему эритроцитов с ТА на мембране. Под микроскопом с иммерсионным объективом производится подсчет процентного соотношения

розеткообразующих лимфоцитов к общему пулу лимфоцитов. В данной работе мы исследовали определение уровня АСЛ к ТА эндотелия сосудов.

Содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) с целью установления выраженности эндогенной интоксикации проводили спектрофотометрическим методом по Н.И. Габрилян [13]. Суть метода заключается в следующем: сыворотку крови обрабатывают 10% раствором трихлоруксусной кислоты, соотношение сыворотки и кислоты 1:0,5. Осветление достигается центрифугированием при скорости 3000 об/мин в течение 30 мин. Детекцию надосадка, освобожденного от грубодисперсных белков, осуществляют после предварительного разведения, при котором к 0,5 мл надосадочной жидкости добавляют 4,5 мл дистиллята. Измерение проводят на спектрофотометре СФ-46 в ультрафиолетовом спектре света при длине волны 286 нм и 236 нм. Уровень СМП выражают в единицах, количественно равных показателям экстинкции. При этом содержание в крови СМП у относительно здоровых детей составило $2,41 \pm 0,34$ г/л.

Цифровой материал обрабатывали статистически вычислением среднего арифметического значения, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего значения.

Результаты и обсуждение

Тяжесть заболевания больных детей ОИДСГ оценивали с учетом выраженности и длительности проявлений интоксикации, диареи и имеющихся осложнений болезни.

Таким образом, все 60 (100%) больных детей с тяжёлой формой ОИДСГ были разделены на две группы: с острым почечным повреждением (ОПП) и без поражения почек. У 19 (31,7%) больных детей установлено острое почечное повреждение, из них 3 детям с олигоанурией был выставлен диагноз «Гемолитико-уремический синдром», ОПП в стадии олигоанурии и проведен гемодиализ (1 из них проведено 9 сеансов, 2-му — 7 и 3-му — 17 сеансов гемодиализа). У всех больных до поступления в стационар отмечался выраженный гемоколит и только у 9 (22,5%) он отмечался в стационаре.

Больных детей с тяжёлой формой ОИДСГ до 1 года было 3 (5%), 1–3 лет — 41 (68,3%) больной, 3–6 лет — 11 (18,3%) больных, 4 (6,7%) больных от 6 до 10 лет и 1 (1,7%) ребенок — 12 лет. Установлено, что развитие острого почечного повреждения в 89,5% случаев наблюдалось в основном у детей до 3 лет.

Жителей из сельской местности было 42 (70,0%), городских жителей 18 (30,0%). При этом поражение со стороны почек превалировало у жителей из сельской местности (78,9%), нежели у городских жителей (21,1%).

По мнению Д.В. Усенко (2014), высокая частота тяжелых форм и неблагоприятное течение ОКИ у детей разных возрастных групп является актуальной проблемой практического здравоохранения. И причинами этого являются нарушения нутритивного статуса, аномалии конституции, острые и хронические очаги инфекции (аденоидиты, тонзиллиты, бронхиты, острые респираторные инфекции вирусной этиологии), анемия, органическое поражение центральной нервной системы, нарушение микробиоценоза, малые формы иммунодефицитов, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, а также аллергическая патология [2]. Так, из анамнеза у детей из общей группы: на естественном виде вскармливания был 21 (35,0%) ребенок, на искусственном вскармливании было 14 (23,3%) и на смешанном вскармливании 25 (41,7%) детей. Выявлено, что диагностированное поражение со стороны почек превалировало у детей с искусственным (52,6%) и смешанным кормлением (36,8%) в анамнезе.

Из обследованных нами 60 детей 27 (45,0%) ранее переносили ОРВИ, 13 (21,7%) детей — острую диарею за 6 месяцев до поступления в стационар, 7 (11,7%) детей — ларингит. Из сопутствующих заболеваний у детей из общей группы с тяжелой формой ОИДСГ: у 12 (20%) диагностирована бронхопневмония, у 9 (15,0%) больных — гипотрофия, белково-энергетическая недостаточность, у 85,0% обследованных — анемия различной степени тяжести. У всех 19 (100%) больных детей с развитием ОПП отмечалась выраженная анемия, у 6 (31,6%) — бронхопневмония и у 16 (84,2%) — патология беременности, а также заболевания матери во время беременности, в 14 (73,3%) случаях зафиксирована патология родов (обвитие пуповиной и др.).

В.А. Малов (2017) указывает на учащение случаев в клинической практике позднего обращения больных с ДС за медицинской помощью, в основном при утяжелении состояния больных за счет дегидратации и/или нарастания признаков интоксикации либо ввиду наличия персистирующего характера диареи. При исследовании нами установлено, что 65% больных детей поступали в инфекционный стационар только на $4,6 \pm 0,1$ день заболевания после самолечения либо обращения к врачам, которые не являлись инфекционистами, а в 35% случаев дети поступали на $2,8 \pm 0,2$ день заболевания. При этом развитие поражения со стороны почек превалировало у 89,5% детей с поздней госпитализацией в стационар (на $4,9 \pm 0,2$ день заболевания) [5].

Вопросы совершенствования диагностики и оптимизации лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) в детском возрасте не перестают терять своей актуальности [2].

Т.А. Руженцова (2016) утверждает, что для правильного выбора схемы лечения на первом этапе

сразу после осмотра пациента необходимо определить предположительную этиологию диареи. При этом терапия в большинстве случаев должна быть начата эмпирически до получения результатов бактериологического, иммуноферментного или молекулярно-генетического анализа кала и других обследований, необходимых для уточнения диагноза. При выборе препаратов следует ориентироваться на предварительный диагноз, эпидемиологический анамнез, а также учитывать сведения о свойствах возбудителей, циркулирующих в данной местности в настоящее время [14].

Так, до поступления в стационар терапию антибактериальными препаратами получали 43 (71,7%) ребенка. Из них 12 (27,9%) получали инъекции меркамина; 4 (9,3%) совместно с инъекцией гентамицина таблетки эрсефурила; 18 (41,9%) таблетки эрсефурила; 7 (16,2%) фуразолидон и 2 (4,7%) детям матери давали ципрофлоксацин. Антибактериальная терапия назначалась после обращения в частную клинику либо знакомыми врачами, показанием к их назначению был факт наличия выраженной интоксикации и гемоколита. После утяжеления состояния больные поступали в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз. При этом поражение со стороны почек ($n = 19$) превалировало у детей, получивших в анамнезе меркацин (47,4%), у 10,5% совместно с инъекцией гентамицина фиксировался приём таблеток нифуроксазида, 26,3% детям давали только таблетки эрсефурила и 15,8% — таблетки фуразолидона. 3 больным детям, у которых развилось ОПП и были проведены сеансы гемодиализа, из анамнеза в/м вводился меркацин в течение 3–4 дней, врачами до поступления в стационар сделана, без возмещения потерянной жидкости, инъекция фуросемида при установлении жалобы на олигоанурию, что, возможно, и усугубило клинику ОПП.

Из анамнеза выявлено, что 24 (40,0%) больным детям матери для снижения температуры в течение нескольких дней дома давали парацетамол 1–2 раза в день и 6 (10%) больным — ибуклин. Из них у 19 (63,3%) больных детей в клинике отмечалось нарастание признаков гемоколита, а у 9 (30,0%) развилось ОПП. По рекомендации врача проведение оральной регидратации больным детям матери чаще не проводили, ссылаясь на наличие рвоты у ребёнка.

Основным симптомом начального периода у всех больных детей, со слов родителей, была рвота и потеря аппетита. Она появлялась, как правило, в первый день болезни, одновременно с появлением жидкого стула (или предшествовала ему). В сопорозном состоянии были 5 (8,3%) больных, в коматозном состоянии — 1 (1,7%) больной с ОИДСГ и клиникой ОПП. У 2 больных детей с ГУС + ОПП отмечалось сопорозное и у 1 ребёнка коматозное состояние.

Этиологические причины современных острых инфекционных диарей достаточно разнообразны: это вирусы, бактерии, простейшие и грибы. По данным С.В. Халиулловой, 2014 и J.S. Bresee, 2012, большинство случаев острых инфекционных гастроэнтеритов вызвано вирусами, тогда как бактериальные или протозойные возбудители выделяют сегодня лишь в 1,5–15% случаев, а в 45–60% случаях острых инфекционных диарей не удается установить этиологию болезни [15,16]. К счастью, в национальный календарь прививок Республики Узбекистан с 2014 г. включена вакцина от ротавирусной инфекции, которая вводится в возрасте 2 и 3 месяцев жизни перорально (privivka.uz медицинский портал). Нами установлено, что только у 3 больных детей с тяжелой формой ОИДСГ, у которых зафиксировано развитие поражения со стороны почек, этиологическим фактором диареи при бактериологическом исследовании явились шигеллы (*Shigella spp.*). В остальных случаях этиологию возбудителя диареи при бактериологическом исследовании выявить не удалось. Возможно, это объясняется получением антибактериальной терапии до поступления в инфекционный стационар. При суммарном исследовании (бактериологический, серологический методы и ПЦР-диагностика) установлено преобладание бактериальной этиологии ОКИ (54 (90,0%)) над вирусной (6 (10,0%)). Отмечено, что у больных детей с ОПП (n=19) в 42,1% этиологическим фактором диареи являлись шигеллы, в 10,5% случаев — сальмонеллы, в 47,4% — диареегенные эшерихии.

Уровень мочевины крови у больных детей с ОИДСГ без острого почечного повреждения составил $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л, уровень креатинина $70,1 \pm 2,6$ мкмоль/л; а у больных с острым почечным повреждением средний уровень мочевины составил $9,7 \pm 0,3$ ммоль/л, уровень креатинина — $295,6 \pm 50,5$ ммоль/л. У 3 больных, получивших сеансы гемодиализа, уровень мочевины составил $26,7 \pm 3,0$ ммоль/л, уровень креатинина — $746,7 \pm 90,9$ ммоль/л.

У всех 19 больных детей с ОПП отмечалась олигоанурия, которая длилась более суток. Из 19 детей с острым почечным повреждением у 16 (84,2%) после восстановления ОЦК и проведения провокации с фуросемидом, отмены нефротоксичных антибактериальных средств, улучшения микроциркуляции дипиридамолом отмечалось восстановление диуреза.

У больных детей с тяжелой формой с ОИДСГ нами изучены особенности изменений коагулограммы. Протромбиновый индекс (ПТИ) в общей группе детей (n=60) составил $72,6 \pm 0,9\%$, в группе с ОПП (n=19) $78,2 \pm 0,6\%$. У 3 детей (15,8%) с ГУС + ОПН отмечалось развитие геморрагического синдрома, со снижением ПТИ у 1 больного до 64%, у 2-го до 69%, у 3-го до 68%. У 16 (84,2%)

больных с ОПП, которые не получали сеанс гемодиализа, уровень ПТИ составил $73,6 \pm 0,6\%$. При этом геморрагический синдром у детей, получающих сеанс гемодиализа, в динамике не усугублялся, ввиду неоднократного введения свежзамороженной одноклеточной плазмы.

Уровень АСЛ к ТА эндотелия сосудов у больных детей в общей группе (n=60) составил $5,5 \pm 0,3\%$, в группе без развития ОПП $4,2 \pm 0,2\%$. У 3 детей с ГУС + ОПН уровень АСЛ к ТА эндотелия сосудов составил $12,0 \pm 1,1\%$, а у 16 больных с ОПП, которые не получали сеанс гемодиализа, — $7,4 \pm 0,3\%$. При этом в общей группе детей с ОПП (n=19) уровень АСЛ к ТА эндотелия сосудов составил $8,1 \pm 0,5\%$ (рис.).

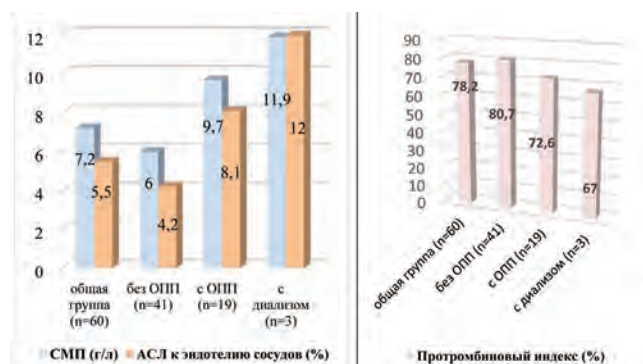


Рис. Оценка уровня СМП, АСЛ к эндотелию сосудов и ПТИ у госпитализированных больных с тяжелой формой острых инфекционных диарей, протекающих с гемоколитом

Уровень СМП у больных детей в общей группе (n=60) составил $7,2 \pm 0,3$ г/л, в группе без развития ОПП $6,0 \pm 0,2$ г/л. У 3 детей с ГУС + ОПН, получивших сеанс гемодиализа, отмечалось повышение СМП до $11,9 \pm 0,4$ г/л, а у 16 больных с ОПП, которые не получали сеанс гемодиализа, уровень СМП составил $9,3 \pm 0,2$ г/л. В общей группе детей с острым почечным повреждением (n=19) СМП составил $9,7 \pm 0,3$ г/л, что указывает на развитие достаточно выраженной степени эндогенной интоксикации организма у данной категории больных. При этом у детей с признаками ОПП с нарастанием степени эндогенной интоксикации отмечалось и нарастание уровня АСЛ к ТА эндотелия сосудов ($8,1 \pm 0,5\%$).

Заключение

Формированию предрасположенности к развитию ОПП/ОПН при тяжелой форме ОИДСГ у детей явился более ранний возраст (до 3 лет — 89,5%), искусственный и смешанный (52,6%/36,8%) вид вскармливания, патология беременности, заболевания матери в первом триместре беременности (84,2%), поздний срок поступления в стационар (89,5% поступили на $4,9 \pm 0,2$ день заболевания), внутримышечное введение фуросемида без

восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК), введение внутримышечно нефротоксичных антибактериальных средств, этиологический фактор диареи (шигелла в 42,1% и диареегенные эшерихии в 47,4% случаев). Таким образом, основываясь на этих показателях, мы сможем прогнозировать утрату адаптационной способности почек при различных заболеваниях с тяжелым течением, включая острые инфекционные диареи.

Отмечена взаимосвязь между повышением уровня антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам эндотелия сосудов до $8,1 \pm 0,5\%$ у больных детей с ОПП/ОПН и развитием геморрагического синдрома (снижение ПТИ до $72,6 \pm 0,9\%$), с выраженностью степени эндогенной интоксикации (повышением уровня среднемолекулярных пептидов до $9,7 \pm 0,3$ г/л) и усугублением признаков ОПП.

Литература

1. Крамарев, С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Здоровье ребёнка / С.А. Крамарев // Клинические лекции. — 2013. — № 3(46). — С. 117–122.
2. Усенко, Д.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13(3). — С. 12–20.
3. ВОЗ «10 главных причин смерти» Информационный бюллетень. — 2014. — № 310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
4. Лобзин, Ю.В. Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему / Ю.В. Лобзин, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2014. — № 3. — С. 40–47.
5. Малов, В.А. Трудности диагностики гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с диареей, у взрослых / В.А. Малов [и др.] // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). — 2017. — Т. 89, № 11. — С. 69–78.
6. Иоанниди, Е.А. Клиническая характеристика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых / Е.А. Иоанниди, А.В. Осипов, В.Ф. Обехов // Лекарственный вестник. — 2015. — Т. 9, № 3(59). — С. 33–39.
7. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. — 2014. — № 18 (2). — С. 8–24.
8. Эмирова, Х.М. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *E. coli* / Х.М. Эмирова [и др.] // Нефрология. — 2016. — № 20(2). — С. 18–32.
9. Андриянова, О.И. Причины и лечение острой почечной недостаточности у детей / О.И. Андриянова [и др.] // Общая реаниматология. — 2007. — Т. 3, № 4. — С. 70–75.
10. Парфенчик, И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций / И.В. Парфенчик // Журн. Гродненского государственного мед. университета. — 2018. — Т. 16, № 3. — С. 333–336.
11. Руководство по клинической практике при острой почечной повреждении Заболевание почек: улучшение глобального аутокмиса (KDIGO). — 2012. — Т. 2. — С. 1–146. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
12. Методы изучения субпопуляций лимфоцитов у человека при патологических состояниях: метод. рекомендации / авт.-сост. Ф.Ю. Гариб [и др.]. — Ташкент, 1989. — 9 с.
13. Габриэлян, Н.И. Количественный метод определения СМП в сыворотке крови / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. — 1989. — № 4(2). — С. 24–28.
14. Руженцова, Т.А. Острая диарея бактериальной этиологии: дифференциальная диагностика и лечение / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Медицинский Совет. — 2016. — (7). — С. 78–81.
15. Халиуллина, С.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей: доказанная эффективность (Обзор литературы) / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // Журн. инфектологии. — 2014. — № 6 (1S). — С. 9-17.
16. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, Keene WE, Morse D, Thanassi M, Brunett P, Bulens S, Beard RS, Dauphin LA, Slutsker L, Bopp C, Eberhard M, Hall A, Vinje J, Monroe SS, Glass RI. US Acute Gastroenteritis Etiology Study Team. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. J Infect Dis. 2012 May 1; 205(9):1374-81.

References

1. Kramarev S.A. Clinicheskie lekci. 2013; 3(46):117-122 (in Russian).
2. Usenko D.V., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2014;13(3):12-20 (in Russian).
3. WHO «The top 10 causes of death» Fact sheet. 2014; 310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
4. Lobzin Ju.V., Anohin V.A., Haliullina S.V. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2014;3:40-47 (in Russian).
5. Malov V.A., Maleev V.V., Kozlovskaja N.L., Cvetkova N.A., Smetanina S.V., Gorobchenko A.N., Serova V.V., Chencov V.B., Volkov A.G., Faller A.P. Terapevticheskij arhiv (arhiv do 2018 g.). 2017;11(89):69-78 (in Russian).
6. Ioannidi E.A., Osipov A.V., Obegov V.F. Lekarstvennyj vestnik. 2015; T.9 3(59):33-39 (in Russian).
7. Smirnov A.V., Kajukov I.G., Dobronravov V.A., Rumjancev A.Sh. Nefrologija. 2014;18(2):8-24 (in Russian).
8. Jemirova H.M., Tolstova E.M., Kagan M.Ju., Orlova O.M., Abaseeva T.Ju., Pankratenko T.E., Shpikalova I.Ju. Nefrologija. 2016; 20(2):18-32 (in Russian).
9. Andrijanova O.I. Obshhaja reanimatologija. 2007;3(4):70-75 (in Russian).
10. Parfenchik I.V. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvenno-go medicinskogo universiteta. 2018;6(3):S.333-336 (in Russian).
11. Zabojevanie pochek: uluchshenie global'nogo autkomi-sa (KDIGO). Rukovodstvo po klinicheskoj praktike pri ostrom pochechnom povrezhdenii. 2012;2:1-146 <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> (in Russian).
12. Garib F.Ju., Zhaljajeva M.V. Metody izuchenija subpopuljacij limfocitov u cheloveka pri patologicheskikh sostojanijah. Metodicheskie rekomendacii. — Tashkent. 1989;(3):9 (in Russian).
13. Gabrijeljan N.I., Lipatova V.I. Lab. delo. 1989;4(2):24-28 (in Russian).
14. Ruzhencova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Meditsinskij Sovet. 2016;(7):78-81 (in Russian).
15. Haliullina S.V., Anohin V.A. Zhurnal infektologii. 2014; 6(1S):9-17 (in Russian).
16. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, Keene WE, Morse D, Thanassi M, Brunett P, Bulens S, Beard RS, Dauphin LA, Slutsker L, Bopp C, Eberhard M, Hall A, Vinje J, Monroe SS, Glass RI. US Acute Gastroenteritis Etiology Study Team. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. J Infect Dis. 2012 May 1; 205(9):1374-81.

Авторский коллектив:

Туйчиев Лазиз Нагирович — ректор Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор;
тел: +998-98-300-99-32, +998(71)214-83-11; e-mail: l_tuychiev@mail.ru

Ахмедова Мубарахон Джамиловна — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней
Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: tmainfection@mail.ru

Имамова Ильмира Абдуллаевна — ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней
Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел: +998-90-958-15-62, +998-97-759-15-62,
e-mail: ilmira.imamova78@mail.ru

Ибрагимова Неля Умаровна — ассистент кафедры факультетской госпитальной терапии № 1 с курсом
профессиональных заболеваний Ташкентской медицинской академии; тел: +998-93-378-09-18,
e-mail: i.nelly_84@mail.ru

Игамбергусева Сауда Джамилловна — врач отделения кишечных инфекций у детей клиники
Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний;
тел: +998-90-349-09-04, e-mail: tmainfection@mail.ru

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ВКЛАД АКТИВАЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ДИСБАЛАНСА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ИХ РАЗВИТИЕ

А.П. Помогаева¹, О.Л. Носарева¹, Е.А. Степовая¹, Т.В. Жаворонок¹, Е.В. Шахристова¹,
Е.И. Краснова², А.В. Васюнин²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Forms of pseudotuberculosis progression in children and the impact of lipid peroxidation activation and antioxidant system imbalance on their development

A.P. Pomogaeva¹, O.L. Nosareva¹, E.A. Stepovaya¹, T.V. Zhavoronok¹, E.V. Shakhristova¹, E.I. Krasnova², A.V. Vasyunin²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель: сопоставить клинические симптомы, показатели перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы и оценить их вклад в степень тяжести и вариант течения псевдотуберкулеза у детей.

Материалы и методы. Обследовано 125 детей, больных псевдотуберкулезом, разделенных на 4 группы по степени тяжести и характеру течения болезни, и 45 здоровых детей. Материалом для исследования служили эритроциты и плазма крови пациентов, полученные в динамике заболевания — острый период (при госпитализации); через 3–4 недели — фаза ранней реконвалесценции при негладком течении средней и тяжелой степени тяжести; период выздоровления при гладком течении легкой и средней степени тяжести; через 5–6 недель — период выздоровления при негладком течении средней и тяжелой степени тяжести. Спектрофотометрическим методом исследовали показатели перекисного окисления липидов (концентрацию диеновых конъюгатов, ТБК-реактивных продуктов) в плазме крови и компонентов системы антиоксидантной защиты (содержание восстановленного глутатиона; активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы) в эритроцитах.

Результаты. Установили преобладание средней и тяжелой степени псевдотуберкулеза у госпитализированных детей, негладкое течение у 35,2% из них; накопление продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и снижение концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах в острый период псевдотуберкулеза у всех детей относительно показателей в группе контроля. В период ранней реконвалесценции у больных средней и тяжелой степени тяжести псевдотуберкулеза одновременно с накоплением ТБК-реактивных продуктов и снижением содержания восстановленного глутатиона наблюдался дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов.

Заключение. Показан вклад дисбаланса про-/антиоксидантов в формирование преимущественно средней и тяжелой степеней псевдотуберкулеза у детей. Прог-

Abstract

The objective is to compare clinical symptoms, lipid peroxidation indicators, the state of the antioxidant system and assess their impact on the severity and progression of pseudotuberculosis in children.

Materials and methods. We examined 125 children with pseudotuberculosis divided into 4 groups according to the severity and nature of the disease progression and 45 healthy children. The material for the study was red blood cells and blood plasma of patients received in the dynamics — the acute period (during hospitalization); 3-4 weeks later — the phase of early convalescence with a non-smooth progression and moderate and heavy severity; the recovery period with a smooth progression and mild and moderate severity; 5-6 weeks later — the recovery period with a non-smooth progression and moderate and heavy severity. The spectrophotometric method was used to study lipid peroxidation (the concentration of diene conjugates, TBA-reactive substances) in the blood plasma and components of the antioxidant support system (the content of reduced glutathione; the activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase, and catalase) in red blood cells.

Results. It was determined that moderate and heavy pseudotuberculosis forms prevail in hospitalized children, the disease progression in 35.2% of them was non-smooth; lipid peroxidation products accumulate in the blood plasma and the concentration of reduced glutathione decreases in red blood cells during the acute period of pseudotuberculosis in all children relative to the parameters in the control group. In the period of early convalescence an imbalance in the functioning of antioxidant enzymes of red blood cells, as well as the accumulation of TBA-reactive substances and a decrease in the content of reduced glutathione were observed in patients with moderate and heavy pseudotuberculosis.

Conclusion. The impact of the imbalance of pro-/antioxidants on the formation of predominantly moderate and heavy pseudotuberculosis in children is shown. Prognostic criteria for the development of a non-smooth progression of pseudotuberculosis are a high level of lipid peroxidation products in the blood plasma, no normalization in values of glutathione

ностическими критериями формирования негладкого течения псевдотуберкулеза являются высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, отсутствие нормализации показателей компонентов системы глутатиона и активности каталазы эритроцитов в период ранней реконвалесценции болезни.

Ключевые слова: дети, псевдотуберкулез, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, система глутатиона, эритроциты.

Введение

Среди бактериальных острых кишечных инфекций псевдотуберкулез (ПТ) занимает второе место по частоте встречаемости, уступая шигеллезам, и имеет высокую степень заболеваемости у детей. Псевдотуберкулез — инфекция с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и резко выраженным токсико-аллергическим синдромом [1–4]. В патогенезе ПТ важное место занимают свободно-радикальные процессы [5]. Исход острого воспаления напрямую зависит от способности организма адекватно удалять патоген и предупреждать чрезмерное развитие реакций воспаления. Накопление активных кислородных метаболитов происходит за счет активации системы фагоцитоза, элиминирующей инфекционного возбудителя, и действия на клетки макроорганизма эндо-, экзотоксинов, факторов адгезии и инвазии *Yersinia pseudotuberculosis* [4, 6]. Происходящая дестабилизация бислоя мембран под воздействием *Yersinia pseudotuberculosis*, ее токсинов способствует активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накоплению токсических продуктов свободно-радикального окисления ($GS^\cdot$, $NO^\cdot$, $O_2^\cdot$, H_2O_2 , $OH^\cdot$, $HO_2^\cdot$, $RO_2^\cdot$, $RO^\cdot$, O_2^1 , $ROOH$ и др.). Для их обезвреживания необходима достаточная емкость антиоксидантной системы организма. Нарушение микроциркуляции в органах и тканях способствует также активации свободно-радикальных механизмов [5, 7]. Негативное действие активных форм кислорода реализуется в окислительной модификации липидов и белков, что сопровождается повреждением мембранных структур, нарушением целостности клеток, активацией антиоксидантной защиты, нарушением активности ключевых ферментов метаболизма клетки [8–10]. Существенная роль в системе антирадикальной защиты организма принадлежит восстановленному глутатиону (ВГ) и функциональной активности ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и каталазы [11–16].

При ПТ преобладают средняя и тяжелая степени тяжести болезни, негладкое течение [17, 18]. В связи с этим важно оценить влияние интенсификации свободно-радикальных процессов, состояния антиоксидантной системы организма

system components and the activity of erythrocyte catalase during early convalescence.

Key words: children, pseudotuberculosis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, glutathione system, erythrocytes.

в усугубление степени тяжести и возникновение негладкого течения при ПТ у детей.

Цель исследования — сопоставить клинические симптомы, показатели перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы и оценить их вклад в степень тяжести и вариант течения псевдотуберкулеза у детей.

Материалы и методы

Обследовано 125 больных детей, преимущественно со sporadическим ПТ (77,4%). Группа сравнения — 45 детей с группой здоровья ПА. Возраст обследованных детей колебался от 9 до 13 лет. Средний возраст — $9,98 \pm 0,44$ года. В период с февраля по июнь госпитализировано 78,0% детей. Бактериологическое подтверждение диагноза у 14 (11,2%) больных. Специфические антитела в динамике болезни в титрах от 1:100 до 1:3200 имели 112 (89,9%) детей. Согласно классификации, предложенной В.Ф. Учайкиным, у всех больных устанавливалась типичная форма болезни, легкая степень тяжести у 17 (13,6%), средняя — у 92 (73,6%), тяжелая — у 16 (12,8%). Гладкое течение ПТ регистрировалось у 64,8% больных, негладкое — у 35,2%; у 63,6% средней степени и у 100% тяжелой.

Исследования одобрены этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета, проводились в соответствии с положением «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека».

При поступлении в стационар всем больным проводили анамнестическое, физикальное обследование, общеклинические анализы, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛАТ, АсАТ, тимоловая проба, по показаниям титр антистрептолизина-О). Диагноз ПТ подтверждали бактериологическим и/или серологическим методами в динамике заболевания. По показаниям исключали кишечный иерсиниоз, скарлатину и другие инфекции.

Венозную кровь, взятую утром натощак из локтевой вены с добавлением гепарина натрия (25 Ед/мл), центрифугированием разделяли на плазму и эритроциты. Эритроциты трижды промывали 0,9% раствором NaCl и готовили лизаты с помощью холодной дистиллированной воды: 1:10 — для определе-

ния содержания ВГ и активности ГР и 1:200 — для определения активности каталазы и ГП.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) по их способности поглощать ультрафиолетовый свет при 233 нм [19], ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) — по образованию окрашенного триметинового комплекса между основным продуктом перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и тиобарбитуровой кислотой с максимумом поглощения при 532 нм [20]. Результаты содержания ДК выражали в ммоль/л, ТБК-РП — в мкмоль/л.

В эритроцитах спектрофотометрическим методом определяли содержание ВГ по реакции тиоловых групп соединения с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой) и образованию продукта с максимумом поглощения при 412 нм, после предварительного осаждения белков 5% раствором сульфосалициловой кислоты (результаты представляли в мкмоль/л); активность ГР (КФ 1.8.1.7) оценивали по НАДФН-зависимому преобразованию окисленной формы глутатиона в восстановленную (результаты выражали в мкмоль/мин*г белка); ГП (КФ 1.11.1.9) — по способности фермента катализировать реакцию взаимодействия восстановленной формы глутатиона с гидроперекисью т-бутила (результаты представляли в моль/мин*г белка); активность каталазы (КФ 1.11.1.6) — по скорости утилизации пероксида водорода в реакционной смеси (результаты выражали в ммоль/мин*г белка) [21]. Концентрацию белка в пробах определяли биуретовым методом согласно протоколу производителя «Протеин-Ново» («Вектор-Бест», Новосибирск). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 6,0. Результаты представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Проверка полученных данных в группах на принадлежность к закону распределения Гаусса осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни вследствие несоответствия выборок нормальному распределению. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп оценивалась с помощью критерия корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,01$ и $p < 0,05$ [22].

Результаты и обсуждение

Высокий инфекционный индекс был чаще в 2 раза у больных тяжелой степени, чем средне-тяжелой и легкой ($46,2 \pm 14,4\%$ против $26,5 \pm 7,6\%$ и $25,8 \pm 4,5\%$).

Начальный период ПТ характеризовался синдромом интоксикации (лихорадка $37,0^\circ - 39,6^\circ\text{C}$,

головная боль). Рвота, слабость, артралгия встречались лишь у каждого 5 — 6-го ребенка, дисфункция кишечника — у каждого 3-го больного. Другие симптомы встречались редко. Средняя продолжительность начального периода составила $1,6 \pm 0,3$ дня.

Период разгара ПТ сопровождался ухудшением общего состояния, выраженной интоксикацией у 95,9% детей, поражением ротоглотки — у 81,9%, лимфаденопатией шейной группы — у 36,6%, поражением глаз — у 25,1%, катаральным синдромом — у 18,2% детей. Точечная сыпь наблюдалась у 59,2% больных, пятнистая — у 15,1%, пятнисто-папулезная — у 26,7%, петехиальная — у 20,2%. Варианты сыпи встречались в различной комбинации. Она сохранялась $4,9 \pm 2,3$ дня. Вокруг крупных суставов сливалась, образуя эритему. Гепатомегалия регистрировалась у 2/3 детей на протяжении 8 — 15 дней. Она сопровождалась желтушностью кожи у 13,2% детей в течение $3,1 \pm 2,1$ дня. Продолжительность периода разгара составила $4,9 \pm 2,6$ дня.

Установлено, что у больных средней степени тяжести определялась большая по сравнению с больными легкой степени продолжительность симптомов интоксикации, катарального синдрома, гепатомегалии, спленомегалии и артралгии только у отдельных больных.

Тяжелой степени ПТ, в отличие от среднетяжелой, присущи гипертермия, тахикардия (интоксикация/токсикоз), гепатоспленомегалия.

Негладкое течение болезни вследствие обострения или рецидива устанавливалось у 35,2% детей со средней и тяжелой степенью ПТ. Из них у 73,2% детей имело место обострение ПТ в сроки от 5-го до 30-го дня болезни, рецидивы — у 26,3% соответственно от 17-го до 35-го дня болезни. Симптоматика обострений и рецидивов была выражена слабее, чем в период разгара ($p < 0,05$), реже ($p < 0,05$) регистрировались катаральный синдром, сыпь, диарея, желтушность кожи и слизистых оболочек. Характерными были нодозная эритема (у $12,2 \pm 5,1\%$ детей), мезаденит (у $2,4 \pm 2,3\%$), терминальный илеит (у $2,4 \pm 2,3\%$), кровоизлияния в склеру (у $9,7 \pm 4,6\%$). Артралгии наблюдались достоверно чаще при рецидивах, чем при обострении ($54,5 \pm 15,7\%$ против $13,3 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$).

Период реконвалесценции характеризовался медленной обратной динамикой клинических симптомов.

Общеклинические анализы соответствовали степени тяжести и периоду болезни.

Все больные получали лечебное питание, постельный режим, антибиотики (аминогликозиды, защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения, левомецетин (тяжелая степень — 10 — 14 дней, НПВС (индометацин) — 8 — 10 дней). По показаниям дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая терапия, пробиотики, ферменты.

Длительность терапии и сроки выписки детей из стационара зависели от степени тяжести, варианта течения ПТ и колебались от 14 до 25 дней.

Липополисахарид и другие токсины *Yersinia pseudotuberculosis* способны вызывать активацию полиморфноядерных нейтрофилов, следствием которой является «дыхательный взрыв» с продукцией активных форм кислорода [23, 24]. Бактериальные агенты, обладая фосфолипазной активностью, способствуют деградации основных липидных компонентов мембран и запуску ПОЛ [25, 26].

У пациентов с легкой степенью тяжести, гладким течением ПТ была минимальная степень выраженности клинических симптомов заболевания и проявление окислительного стресса. В разгар ПТ активная наработка продуктов ПОЛ — возрастание концентрации ДК на 264% (1,20 (1,12–1,34) ммоль/л, $p<0,01$) и ТБК-РП на 111% (5,45 (4,78–5,90) мкмоль/л, $p<0,01$) сопровождалась достоверно значимым снижением содержания ВГ на 28% (86,00 (78,12–88,09) мкмоль/л, $p<0,01$) при увеличении активности ГР на 142% (2,18 (2,12–2,33) мкмоль/мин*г белка, $p<0,01$), ГП — на 64% (6,89 (6,68–7,83) моль/мин*г белка, $p<0,01$) и каталазы — на 50% (2,34 (2,12–2,37) ммоль/мин*г белка, $p<0,01$) относительно аналогичных величин в группе здоровых детей (ДК — 0,33 (0,30–0,40) ммоль/л, ТБК-РП — 2,58 (2,32–2,83) мкмоль/л, ВГ — 120,03 (115,02–146,00) мкмоль/л, ГР — 0,90 (0,42–1,23) мкмоль/мин*г белка, ГП — 4,20 (3,32–4,94) моль/мин*г белка, каталаза — 1,56 (1,35–1,82) ммоль/мин*г белка). Период выздоровления при гладком течении легкой степени тяжести ПТ характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме содержания ВГ, которое оставалось достоверно ниже на 21% (95,33 (93,01–99,20) мкмоль/л, $p<0,01$) относительно значения в контрольной группе (рис. 1).

При среднетяжелой степени, гладком течении ПТ у детей установлена большая активация процессов ПОЛ, расход ВГ и увеличение активности антиоксидантных ферментов. Так, содержание ДК и ТБК-РП в острый период болезни было достоверно выше на 348% (1,48 (1,20–1,70) ммоль/л, $p<0,01$) и на 135% (6,07 (5,30–7,05) мкмоль/л, $p<0,01$) соответственно, на фоне снижения содержания ВГ на 51% (58,50 (55,10–66,00) мкмоль/л, $p<0,01$) и увеличения активности ГР на 172% (2,45 (2,30–2,70) мкмоль/мин*г белка, $p<0,01$), ГП — на 55% (6,50 (6,01–8,11) моль/мин*г белка, $p<0,01$) и каталазы — на 75% (2,73 (2,48–3,03) ммоль/мин*г белка, $p<0,01$) по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Период выздоровления у них характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме содержания ВГ, которое оставалось достоверно ниже на 26% (89,00 (84,00–94,00) мкмоль/л, $p<0,01$), чем в контрольной группе детей (рис. 2).



Рис. 1. Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом легкой степени тяжести с гладким течением, в острый период и период выздоровления (в %): ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-РП — ТБК-реактивные продукты, ВГ — восстановленный глутатион, ГР — глутатионредуктаза, ГП — глутатионпероксидаза; контроль $n = 45$, больные с легкой степенью тяжести гладким течением $n = 17$



Рис. 2. Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом средней степени тяжести с гладким течением, в острый период и период выздоровления (в %): ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-РП — ТБК-реактивные продукты, ВГ — восстановленный глутатион, ГР — глутатионредуктаза, ГП — глутатионпероксидаза; контроль $n = 45$, больные со средней степенью тяжести с гладким течением $n = 64$

У детей со средней степенью тяжести, негладким течением ПТ в острый период болезни увеличение концентрации ДК на 718% (2,70 (1,48 – 2,79) ммоль/л, $p < 0,01$) и ТБК-РП — на 152% (6,50 (6,12 – 6,90) ммоль/л, $p < 0,01$) сопровождалось снижением содержания ВГ на 51% (59,00 (55,00 – 61,01) ммоль/л, $p < 0,01$) и увеличением активности ГР на 114% (1,93 (1,67 – 2,16) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) и каталазы — на 83% (2,85 (2,70 – 3,57) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) на фоне сопоставимого значения активности ГП относительно полученных результатов в контрольной группе детей. Больные со средней степенью ПТ составляли основную группу детей, поэтому важно выявить у них критерии прогнозирования негладкого течения болезни. Такими критериями в период ранней реконвалесценции служили достоверно высокий уровень ТБК-РП на 42% (3,68 (3,45 – 3,90) ммоль/л, $p < 0,01$), активность каталазы на 67% (2,60 (2,47 – 2,73) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) и ГР на 269% (3,32 (2,03 – 4,62) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$), а также низкое содержание ВГ на 32% (81,50 (74,00 – 89,00) ммоль/л, $p < 0,01$) относительно показателей, полученных у здоровых детей. Период выздоровления при негладком течении средней степени тяжести ПТ характеризовался нормализацией всех изучаемых параметров, кроме достоверно значимого повышенного содержания ТБК-РП на 41% (3,64 (2,96 – 3,90) ммоль/л, $p < 0,01$) и пониженной концентрации ВГ на 25% (90,50 (89,10 – 98,00) ммоль/л, $p < 0,01$), чем в контрольной группе детей (рис. 3). Проведенный нами корреляционный анализ полученных результатов в группе больных с негладким течением средней степени ПТ позволил обнаружить тесную положительную взаимосвязь между уровнем ВГ и активностью ГП в разгар болезни — $r_{ВГ/ГП} = +0,75$ ($p < 0,05$), в период ранней реконвалесценции — $r_{ВГ/ГП} = +0,76$ ($p < 0,05$), усилившуюся в период выздоровления, — $r_{ВГ/ГП} = +0,85$ ($p < 0,05$). Возможно, это следствие односторонности процессов (снижение концентрации ВГ и активности ГП), способствовавших формированию негладкого течения заболевания.

У больных с тяжелой степенью ПТ формирование негладкого течения болезни проявлялись наиболее ярко. В разгар болезни регистрировалось минимальное среди всех степеней тяжести ПТ содержание ВГ на 54% (55,00 (54,05 – 56,00) ммоль/л, $p < 0,01$) при максимальном увеличении концентрации ТБК-РП — на 233% (8,59 (7,05 – 8,97) ммоль/л, $p < 0,01$) и ДК — на 479% (1,91 (1,75 – 2,87) ммоль/л, $p < 0,01$) по сравнению с соответствующими результатами в группе контроля. Аналогичная ситуация при изучении этих показателей была отмечена и в период ранней реконвалесценции. Обнаружено значимое снижение содержания ВГ на 48% (62,00 (60,00 – 65,00) ммоль/л, $p < 0,01$), уве-

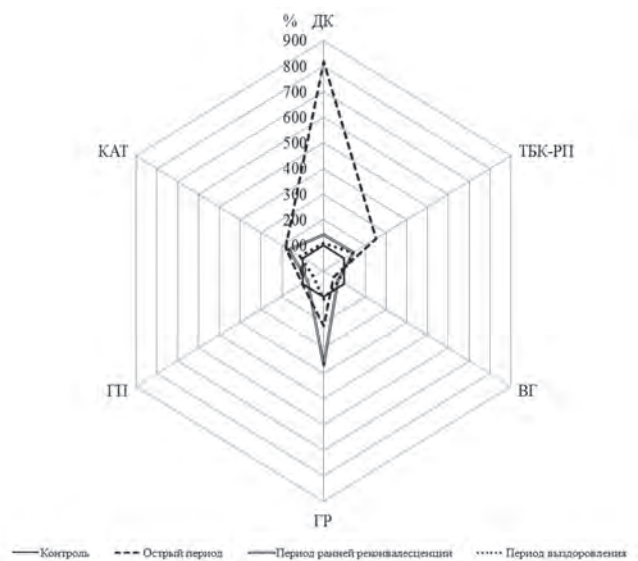


Рис. 3. Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом средней степени тяжести с негладким течением, в острый период, период ранней реконвалесценции и период выздоровления (в%): ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-РП — ТБК-реактивные продукты, ВГ — восстановленный глутатион, ГР — глутатионредуктаза, ГП — глутатионпероксидаза; контроль $n = 45$, больные со средней степенью тяжести негладким течением $n = 28$

личение концентрации ДК — на 597% (2,30 (1,70 – 2,31) ммоль/л, $p < 0,01$) и ТБК-РП — на 63% (4,20 (4,01 – 4,50) ммоль/л, $p < 0,01$), чем в контрольной группе. Учитывая жизненно важное значение восстановленного глутатиона для нормального функционирования клеток, в них происходила перестройка метаболизма, направленная на поддержание его необходимого уровня. Самый низкий уровень тиола в острый период тяжелой степени ПТ способствовал наиболее активной работе ГР по восстановлению окисленной формы глутатиона. Активность фермента относительно контроля повышалась на 184% (2,56 (2,47 – 2,60) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) на пике болезни, продолжая нарастать к периоду ранней реконвалесценции до 244% (3,10 (3,09 – 3,12) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) при формировании второй волны болезни, становясь максимальной (на 334%; 3,91 (3,09 – 3,99) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) в период выздоровления относительно значений активности фермента у здоровых детей. Однако напряженное функционирование ГР не смогло осуществить полную регенерацию окисленного глутатиона и обеспечить достаточное поступление ВГ в глутатионпероксидазную реакцию. Активность ГП в разгар болезни и в период выздоровления была достоверно ниже — на 53% (1,98 (1,80 – 2,54) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) и на 50% (2,10 (1,46–2,13) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$)

соответственно контрольной величины. В период ранней реконвалесценции активность фермента не отличалась от значений, полученных у здоровых детей. На фоне глубокого дефицита ВГ при такой динамике функционирования ГП не могла обеспечить требуемой мощности антиоксидантной защиты эритроцитов. Следовательно, осуществление антиперекисной защиты клеток происходило за счет преимущественного функционирования каталазы, установленного нами. Так, у пациентов с тяжелой степенью и негладким течением ПТ в острый период регистрировалось увеличение активности каталазы на 69% (2,64 (2,60–2,73) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$), а в период ранней реконвалесценции — на 75% (2,73 (2,70–2,77) ммоль/мин*г белка, $p < 0,01$) относительно значения, полученного в контрольной группе детей. В период выздоровления у данных пациентов содержание ВГ так и не достигло нормальных значений и оставалось значимо сниженным на 34% (79,00 (77,50–80,00) мкмоль/л, $p < 0,01$) на фоне увеличенного содержания ТБК-РП на 12% (2,90 (2,80–3,02) мкмоль/л, $p < 0,01$) и сопоставимой активности каталазы относительно значений контрольной группы детей (рис. 4).

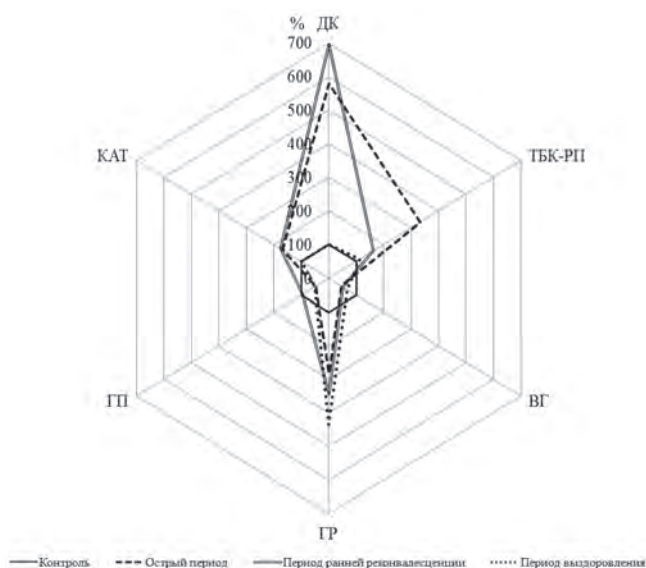


Рис. 4. Изменение показателей перекисного окисления в плазме крови и антиоксидантной защиты эритроцитов у детей, больных псевдотуберкулезом тяжелой степени тяжести с негладким течением в острый период, период ранней реконвалесценции и период выздоровления (в %): ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-РП — ТБК-реактивные продукты, ВГ — восстановленный глутатион, ГР — глутатионредуктаза, ГП — глутатионпероксидаза; контроль $n = 45$, больные с тяжелой степенью тяжести негладким течением $n = 16$

Установленное нами снижение уровня эритроцитарной фракции ВГ в период разгара клинической симптоматики инфекционного процесса свидетельствует о его интенсивном расходовании в антиоксидантных процессах, компенсирующих зарегистрированное нами значительное увеличение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови. Перекисному окислению липидов подвержены в основном полиненасыщенные жирные кислоты, причем окисление арахидоновой кислоты совершается преимущественно до малонового диальдегида, а линолевой и линоленовой кислот — большей частью с образованием гидроксикислот и алкенов [27]. Важно отметить, что окисление арахидоновой кислоты по циклооксигеназному механизму сопровождается синтезом простагландинов, являющихся медиаторами воспалительной реакции и усугубляющих течение инфекционного процесса. Отмеченный нами дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах может приводить к дополнительной генерации активных форм кислорода и являться одним из факторов формирования негладкого течения заболевания.

Активация перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты организма являются следствием цитопатогенного действия токсических и ферментативных факторов *Yersinia pseudotuberculosis* при усилении клинических симптомов в организме ребенка.

Заключение

В проведенном исследовании дана оценка клинических симптомов болезни и показана роль нарушения баланса в системе про-/антиоксиданты в формировании легкой, средней и тяжелой степени ПТ у детей. Прогностическими критериями утяжеления инфекционного процесса у детей с ПТ являются увеличение накопления продуктов ПОЛ (ДК и ТБК-РП) в плазме крови и углубление дисбаланса в работе системы антиоксидантной защиты эритроцитов (ВГ, ГР, ГП и каталазы) в период разгара болезни, а критериями формирования негладкого течения заболевания — отсутствие нормализации содержания компонентов системы глутатиона и активности каталазы эритроцитов в период ранней реконвалесценции при угасании клинической симптоматики. Наиболее информативными показателями утяжеления степени ПТ у детей являются, как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции, изменения содержания ТБК-РП в плазме крови, концентрации ВГ и активности каталазы эритроцитов.

Литература

1. Bruneteau M. Lipopolysaccharides of bacterial pathogens from the genus *Yersinia*: a mini-review / M. Bruneteau, S. Minka // *Biochimie*. — 2003. — V. 85, № 1-2. — P. 145-152.
2. Учайкин, В.Ф. Иерсиниозы у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Гордеев, С.Н. Бениова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 141 с.
3. Шестакова, И.В. Иерсиниоз / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // *Инфекционные болезни*. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 78–86.
4. YopN Is Required for Efficient Effector Translocation and Virulence in *Yersinia pseudotuberculosis* / S. Bamyaci, S. Ekestubbe, R. Nordfelth et al. // *Infect Immun*. — 2018. — V. 86, № 8. — e957-e1017.
5. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова [и др.]. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. — 284 с.
6. *Yersinia Pseudotuberculosis* Modulates Regulatory T Cell Stability via Injection of *Yersinia* Outer Proteins in a Type III Secretion System-Dependent Manner / A. Elfiky, A. Bonifacius, J. Pezoldt et al. // *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*. — 2018. — V. 8, № 4. — P. 101-106.
7. Pathogenetic role of *Yersinia pseudotuberculosis* endotoxin in hemostasis and microcirculation disturbances / T.A. Kuznetsova, L.M. Somova, N.G. Plekhova, E.I. Drobot // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2011. — V. 150, № 5. — P. 619-623.
8. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. — СПб.: Медицинская пресса, 2006. — 400 с.
9. Höhn, A. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins // A. Höhn, T. Jung, T. Grune // *Free Radic. Biol. Med.* — 2014. — V. 71. — P. 70-89.
10. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? / M. Breitzig, C. Bhimineni, R. Lockey, N. Kolliputi // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2016. — V. 311, № 4. — P. C537-C543.
11. Eaton, J.W. Catalases and peroxidase and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary / J.W. Eaton // *J. Lab. and Clin. Med.* — 1991. — V. 118, № 1. — P. 3-4.
12. Носарева, О.А. Роль редокс-статуса и окислительной модификации белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови человека в норме и при экспериментальном окислительном стрессе / О.А. Носарева [и др.] // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2019. — Т. 105, № 3. — С. 327–338.
13. Кулинский, В.И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // *Биомедицинская химия*. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 255–277.
14. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е.В. Калинина [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2010. — № 3. — С. 46–54.
15. Couto, N. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network / N. Couto, J. Wood, J. Barber // *Free Radic. Biol. Med.* — 2016. — V. 95. — P. 27-42.
16. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species / L. He, T. He, S. Farrar et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2017. — V. 44, № 2. — P. 532-553.
17. Ющук, Н.Д. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции / Н.Д. Ющук // *Лечащий врач*. — 2009. — № 11. — С. 82–86.
18. Шестакова, И.В. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // *Лечащий врач*. — 2010. — № 10. — С. 26–33.
19. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкородная // *Лабораторное дело*. — 1983. — № 3. — С. 33-36.
20. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.К. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 226 с.
21. Медицинские лабораторные технологии: в 2 т. / под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т. 2. — 656 с.
22. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
23. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110–116.
24. Сварваль, А.В. Липополисахарид иерсиний и его биологическая активность / А.В. Сварваль, Г.Я. Ценева, О.А. Шендерович // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2006. — № 3. — С. 100–104.
25. El-Benna, J. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation / J. El-Benna, M. Hurtado-Nedelec, V. Marzaioli et al. // *Immunol. Rev.* — 2016. — V. 273, № 1. — P. 180-193.
26. Кузнецов, В.Г. Определение липазной активности кишечных иерсиний / В.Г. Кузнецов, В.Н. Багрянцев // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1992. — № 9–10. — С. 57–59.
27. Dubinina, E.E. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions / E.E. Dubinina, V.A. Dadali // *Biochemistry (Mosc)*. — 2010. — V. 75, № 9. — P. 1069–1087.

References

1. Bruneteau M, Minka S. Lipopolysaccharides of bacterial pathogens from the genus *Yersinia*: a mini-review. *Biochimie*. 2003; 85(1-2): 145-152.
2. Uchaykin VF, Gordeets AV, Beniova SN. Yersiniosis in children. [Iersinioz u detey]. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. — 141 p. (in Russ.)
3. Shestakova IV, Yushchuk ND. Yersiniosis. [Iersinioz]. *Infectious Diseases*. 2006. 4(3): 78-86. (in Russ.)
4. Bamyaci S, Ekestubbe S, Nordfelth R et al. YopN Is Required for Efficient Effector Translocation and Virulence in *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infect Immun*. 2018. 86(8): e957-e1017.
5. Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ et al. Oxidative stress: Pathological states and diseases. [Oksislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya]. Novosibirsk. Sibirskoe Universitetskoe Izdatel'stvo. 2017. 284 p. (in Russ.)
6. Elfiky A, Bonifacius A, Pezoldt J et al. *Yersinia Pseudotuberculosis* Modulates Regulatory T Cell Stability via Injection of *Yersinia* Outer Proteins in a Type III Secretion System-Dependent Manner. *Eur. J. Microbiol Immunol. (Bp)*. 2018. 8(4): 101-106.
7. Kuznetsova TA, Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. Pathogenetic role of *Yersinia pseudotuberculosis* endotoxin in hemostasis and microcirculation disturbances. *Bull Exp Biol Med*. 2011. 150(5): 619-623.
8. Dubinina EE. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). *Physiological, clinical and biochemical aspects*. [Produkty me-

tabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty]. St. Petersburg: Medical Press. 2006. 400 p. (in Russ.).

9. Höhn A, Jung T, Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*. 2014. 71: 70-89.

10. Breitziß M, Bhimineni C, Lockey R, Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016. 311(4): C537-C543.

11. Eaton JW. Catalases and peroxidase and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary. *J Lab and Clin Med*. 1991. 118(1): 3-4.

12. Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V. et al. The Role of Redox Status and Oxidative Modification of Proteins in Implementing Apoptosis in Human Blood Lymphocytes in Norm and Under Experimental Oxidative Stress. *Russian Journal of Physiology*. 2019. 105(3): 327-338. (in Russ.)

13. Kulinski VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. [Sistema glutationa. I. Sintez, transport, glutation-transferazy, glutationperoksidazy]. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2009. 55(3): 255-277. (in Russ.)

14. Kalinina EV, Chernov NN, Aleud R et al. Current views on antioxidative activity of glutathione and glutathione-dependent enzymes. [Sovremennye predstavleniya ob antioksidantnoy roli glutationa i glutationzavisimyykh fermentov]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2010. (3):46-54. (in Russ.)

15. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016. 95:27-42.

16. He L, He T, Farrar S et al. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017. 44(2): 532-553.

17. Yushchuk ND. Progression specifics and long-term outcomes of a generalized and secondary focal form of yersiniosis. [Osobennosti techeniya i otdalennyye iskhody generalizovannoy i vtorichno-ochagovoy formy iersinioznoy infektsii]. Attending doctor. [Lechashij vrach]. 2009. (11): 82-86. (in Russ.)

18. Shestakova IV, Yushchuk ND. Yersiniosis: expanding traditional assumptions about the diagnosis, treatment and clinical examination of patients. [Iersinioz: rasshiryaya traditsionnye predstavleniya o diagnostike, lechenii i dispanserizatsii bol'nykh]. Attending doctor. [Lechashij vrach]. 2010. (10): 26-33. (in Russ.)

19. Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides. [Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisey lipidov]. *Laboratory science*. [Laboratornoe delo]. 1983. (3): 33-36. (in Russ.)

20. Vladimirov YuA, Archakov AK. Lipid peroxidation in biological membranes. [Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh]. Moscow: Science, 1972. 226 p. (in Russ.)

21. Medical laboratory techniques. [Meditsinskie laboratornye tekhnologii]: in 2 v. / by red. A.I. Karpishchenko. — St. Petersburg: Intermedika, 1998. 2: 656 p. (in Russ.)

22. Glants S. Medical and biological statistics. [Mediko-biologicheskaya statistika]. Moscow: Praktika, 1999. 459 p. (in Russ.)

23. Shepelev AP, Kornienko IV, Shestopalov AV et al. The role of lipids peroxidation processes in the pathogenesis of infectious diseases. [Rol' protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze infektsionnykh bolezney]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 2000. 46(2): 110-116. (in Russ.)

24. Svarval' AV, Tseneva GA, Shenderovich OA. Yersinia lipopolysaccharide and its biological activity. [Lipopolisakharid iersinii i ego biologicheskaya aktivnost']. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2006. (3):100-104. (in Russ.)

25. El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V et al. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol Rev*. 2016. 273(1):180-193.

26. Kuznetsov VG, Bagryantsev VN. Determination of the lipase activity of intestinal Yersinia. [Opredelenie lipaznoy aktivnosti kishechnykh iersinii]. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1992. (9-10): 57-59. (in Russ.)

27. Dubinina EE, Dadali VA. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2010. 75(9): 1069-1087.

Авторский коллектив:

Помогаева Альбина Петровна — профессор кафедры детских болезней Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-913-34-89; факс: 8(3822)533-309, e-mail: pomogaevaap@mail.ru

Носарева Ольга Леонидовна — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-923-411-19-51; факс: 8(3822)533-309, e-mail: olnosareva@yandex.ru

Степовая Елена Алексеевна — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-909-549-08-72; факс: 8(3822)533-309, e-mail: muir@mail.ru

Жаворонок Татьяна Васильевна — профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-913-806-57-31; факс: 8(3822)533-309, e-mail: tavaza@ngs.ru

Шахристов Евгений Викторович — доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-903-913-02-93; факс: 8(3822)533-309, e-mail: shaxristova@yandex.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-787-09-00; e-mail: krasnova-inf@list.ru

Васюнин Александр Васильевич — профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-757-21-77, e-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru

ДИАРЕЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С CLOSTRIDIUM DIFFICILE, В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Ключникова¹, Д.А. Попов², И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹, Н.В. Дмитриева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Diarrhea associated with Clostridium difficile in the oncology clinic

I.A. Klyuchnikova¹, D.A. Popov², I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹, N.V. Dmitrieva¹

¹National Medical Research Cancer Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Провести типирование токсигенных штаммов Clostridium difficile, полученных от онкологических больных, находящихся в стационаре.

Материалы и методы. В исследование было включено 130 пациентов с Clostridium difficile ассоциированной диареей из хирургических и терапевтических отделений. Сначала методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе miniVidas фирмы «BioMérieux SA» (Франция) определяли наличие в кале токсинов A+B+. Для скрининга с помощью метода ПЦР в реальном времени было отобрано 26 токсигенных Clostridium difficile. Для исследования использовали систему GeneXpert фирмы «Cepheid» (Швеция).

Результаты. Из 1287 пациентов с диареей, проходивших лечение в стационаре НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, положительный результат на токсин A+B+ Clostridium difficile оказался у 130 пациентов (10,1%). Для исследования с помощью метода ПЦР в реальном времени было взято 26 образцов. Средний возраст больных — 57 лет. 10 (38,5%) токсигенных штаммов определили как гипervirulentный риботип. 7/10 штаммов были выделены в течение 3 последовательных месяцев. Средний возраст пациентов с гипervirulentным штаммом составил 45 лет. Пациенты, участвовавшие в исследовании, в большинстве случаев были из хирургических отделений (61,5%), из терапевтических — 34,7%.

Заключение. Исследование показало, что распространенность Clostridium difficile инфекции в нашей клинике ниже, чем в других странах. Несмотря на то, что гипervirulentные штаммы составили 1/3 от всех типированных Clostridium difficile, на них надо обратить особое внимание. Несвоевременная диагностика, запаздывание с началом специфической терапии у онкологических пациентов может привести к ухудшению качества жизни и в отдельных случаях привести к летальному исходу. ПЦР-диагностика позволяет определить гипervirulentный риботип и провести эпидемиологические мероприятия, направленные на предотвращение локальных вспышек в стационаре.

Abstract

Purpose of the study. To conduct typing of toxigenic strains of Clostridium difficile, obtained from oncological patients who are in hospital.

Material and Methods. The study included 130 patients with Clostridium difficile — associated diarrhea. First, the presence of toxins A+B+ in the feces was determined by enzyme immunoassay on an automatic miniVidas analyzer from BioMérieux SA (France). For screening using real-time PCR, 26 toxigenic Clostridium difficile were selected. For the study used the system GeneXpert company «Cepheid» (Sweden).

Results. Of the 1287 patients with diarrhea who were treated in an oncologic hospital, 130 (10,1%) tested positive for toxin A+B+ Clostridium difficile. For the study using real-time PCR, 26 samples were taken. The average age of patients is 57 years. 10 (38,5%) toxigenic strains were identified as hypervirulent ribotype. 7/10 strains were isolated for 3 consecutive month. The average age of patients with hypervirulent strains was 45 years. Patients participating in the study, in most cases were from the surgical departments — 61,5%, from the therapeutic — 34,7%.

Conclusion. The study showed that the prevalence of Clostridium difficile infection in our clinic is lower than in other countries. Although hypervirulent strains accounted for 1/3 of all typed Clostridium difficile, special attention should be paid to them. Delayed diagnosis, delay in the onset of specific therapy in cancer patients can lead to a deterioration in the quality of life and in some cases be fatal. PCR diagnostics can determine the hypervirulent ribotype and carry out epidemiological measures aimed at preventing local outbreaks in the hospital.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, токсины A и B, бинарный токсин, гипервирулентный риботип, онкологические больные, антибиотик-ассоциированная диарея.

Введение

Clostridium (Clostridioides) difficile — анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, является наиболее частой причиной внутрибольничной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [1,2]. Пациенты со злокачественными опухолями особенно восприимчивы к инфекции, вызванной *C.difficile* (КДИ), вследствие многих факторов риска, включая госпитализацию, воздействие антибиотиков и химиотерапию. Диарея является частым побочным эффектом противоопухолевых препаратов. У онкологических пациентов, получающих химиотерапию, трудно отличить диарею, связанную с введением цитостатиков, от ААД, обусловленной *C.difficile* [3].

Согласно общепринятому определению, ААД — это три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившихся на фоне или после применения антибактериальных средств, а также через 48 ч с момента поступления пациента в больницу [4]. В развитых странах это один из ведущих внутрибольничных патогенов, связанных с диареей. По данным Европейского центра распространённости и контроля заболеваемости (ECDC), 48% желудочно-кишечных инфекций в больницах были вызваны *Clostridium difficile*, она является восьмым в списке патогенов, вызывающих внутрибольничные инфекции [5]. Увеличение заболеваемости и тяжести КДИ привело к серьёзной экономической нагрузке на здравоохранение из-за затрат, связанных с лечением и длительным пребыванием пациентов в стационаре. Затраты оцениваются в 725 миллионов долларов в год в Северной Америке [2, 6]. С 2000 г. отмечалось увеличение частоты инфекций, вызванных *C.difficile*. Ученые выявили новый вирулентный штамм возбудителя, ставший причиной вспышек в Северной Америке, — B1/NAP1/027, который затем распространился из Северной Америки в Европу. Этот штамм характеризуется более высоким показателем заболеваемости и смертности [7,8]. Впоследствии эпидемии, вызванные RT 027, наблюдались во многих больницах Европы. Появление и быстрое распространение этого эпидемического штамма было связано с его устойчивостью к часто используемым фторхинолонам с антианаэробной активностью [5]. И антибиотикоустойчивость, и связь с более тяжёлым течением заболевания позволили назвать этот штамм «гипервирулентный» RT 027 [2].

Основными факторами вирулентности энтеропатогенных штаммов *C.difficile* являются: токсин A

Key words: *Clostridium difficile*, toxins A and B *Clostridium difficile*, binary toxin, hypervirulent ribotype, cancer patients, antibiotic-associated diarrhea.

(tcdA) и токсин B (tcdB). Энтеротоксин A повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывает развитие воспалительного процесса и усиливает секрецию жидкости. Цитотоксин B необходим для окончательного развития заболевания. Исследования на животных показали, что токсины разрушают цитоскелет и плотные соединения эпителиальных клеток и вызывают апоптоз, а также являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов. Около 20% токсигенных *C.difficile* продуцируют бинарный токсин (CDT) [9–11]. Он вызывает деполимеризацию F-актина и перегруппировку актинового цитоскелета. Таким образом, нарушается динамический баланс между актином и микротрубочками в клетках-мишенях и усиливается воспаление, вызванное Tcd A и Tcd B [12].

Более 90% случаев инфекции, вызванной *C. Difficile*, связано с приемом антибактериальных препаратов [13]. Основными причинами назначения антибиотиков являются респираторные инфекции, сепсис, фебрильная нейтропения, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные раневые инфекции [6, 14]. Механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, обусловлен угнетением резидентной интестинальной микрофлоры и размножением условно-патогенных микроорганизмов [4]. Изменения могут быть как краткосрочными, так и долгосрочными. Восстановление состава микрофлоры может быть неполным и зависит от возраста, питания, а уменьшение разнообразия микроорганизмов кишечника связано с процессом старения. Различия также наблюдаются между здоровыми носителями и заболевшими [15]. Произошедшие изменения позволяют спорам *C.difficile* переходить в вегетативные клетки и продуцировать токсины [16]. Споры могут сохраняться в течение нескольких месяцев в больнице на различных поверхностях и предметах [17]. Споры с кожи носителей легко перемещаются на руки. 87% штаммов с кожи и 58% с объектов окружающей среды совпадают со штаммом в кале [18]. Сами пациенты также играют немаловажную роль в передаче инфекции. Они реже соблюдают правила гигиены рук в больнице, чем дома, из-за ограничения мобильности и восприятия чистоты медицинского учреждения [19].

Цель исследования — учитывая отсутствие информации о типировании штаммов *C. difficile* в российских больницах, это исследование было направлено на определение молекулярной харак-

теристика *C.difficile*, выделенных от онкологических больных, проходящих лечение в стационаре. Типирование штаммов является важным моментом для понимания различных аспектов эпидемиологии и предотвращения вспышек заболевания.

Задачи исследования

1. Определить частоту заболеваемости *C.difficile* у онкологических больных, проходящих лечение в стационаре.
2. Провести молекулярное типирование токсигенных штаммов.
3. Характеристика пациентов с *C.difficile* ассоциированной диареей.

Материалы и методы

В исследование было включено 130 пациентов из хирургических и терапевтических отделений с диареей и положительным результатом на токсины А и В *C.difficile*, которые проходили лечение в онкологической клинике. Сначала методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе miniVidas фирмы «BioMérieux SA» (Франция) определяли наличие токсинов А+В+ *C.difficile*. Затем 26 образцов *C.difficile* были подвергнуты скринингу с помощью системы GeneXpert фирмы «Cepheid» (Швеция). Это автоматизированная полимеразная цепная реакция в реальном времени. Анализ представляет собой качественный диагностический тест *in vitro* для обнаружения последовательностей токсина В (tcdB), бинарного токсина (CDT) и наличие мутированного гена tcdC в образцах, а также позволяет предположительно идентифицировать высоковирулентный эпидемический штамм *C.difficile* 027/NAP1/B1. Картриджи являются автономными, поэтому перекрестное загрязнение между образцами исключается.

Варианты интерпретации результатов:

Обнаружены последовательности ДНК-мишени токсигенной *C. difficile*

Tox B	Binary tox	TcdC
Pos	Neg	Neg

Обнаружены последовательности ДНК-мишени 027/NAP1/B1 у токсигенной *C.difficile*. — гипервирулентный риботип

Tox B	Binary tox	TcdC
Pos	Pos	Pos

Последовательности ДНК-мишени токсигенной *C.difficile* не обнаружены.

Tox B	Binary tox	TcdC
Neg	Neg	Neg

Результаты и обсуждение

Из 1287 пациентов с диареей, проходивших лечение в стационаре онкологической клиники, положительный результат на токсины А и В *C.difficile* оказался у 130 пациентов (10,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность КДИ среди онкологических пациентов в период 2016–2018 гг.

Период наблюдения	Количество обследованных	Положительные случаи n = 130
2016	358	41 (11,5%)
2017	577	53 (9,2%)
2018	352	36 (10,2%)
Всего	1287	130 (10,1%)

Заболеваемость КДИ за последние 3 года существенно не менялась.

Для исследования с помощью метода ПЦР в реальном времени было взято 26 образцов в порядке их поступления в лабораторию с доказанной инфекцией *C.difficile*. Женщины составили 16 (61,5%), мужчины 10 (38,5%). Средний возраст — 57 лет (от 18 до 80 лет).

Пациенты, участвовавшие в исследовании, в большинстве случаев были из хирургических отделений (61,5%), из терапевтических — 34,7%. Хирургические больные преимущественно находились в отделении онкопроктологии — 15,4% и опухолей головы и шеи — 15,4%, а терапевтические — в онкогематологии — 15,4% и отделении химиотерапии — 19,3% (табл. 2).

Метод ИФА позволил определить наличие в стуле токсинов А+В+ *C.difficile* у 130 из 1287 пациентов с диареей. С помощью ПЦР-типирования 26 образцов были исследованы на наличие бинарного токсина (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, бинарный токсин был выявлен в 10/26 (38,5%) случаев. 7 (26,9%) гипервирулентных риботипов из 10 были выделены в течение 3 месяцев подряд. Средний возраст пациентов составил 45 лет, мужчины и женщины — по 5 (19,25%).

Таблица 2

**Распространенность КДИ среди пациентов
в зависимости от вида и профиля оказываемой
медицинской помощи**

Вид помощи	Профиль онкологического отделения	Доля пациентов с КДИ (%)
Хирургическая	Проктологический	15,4%
	Урологический	7,7%
	Опухоли области головы и шеи	15,4%
	Гинекологический	7,7%
	Печени и поджелудочной железы	3,8%
	Диагностический	3,8%
	Сосудистый	7,7%
	Итого	61,5%
Реаниматологическая		3,8%
Терапевтическая	Химиотерапевтический	19,3%
	Онкогематологический	15,4%
	Итого	34,7%
Итого	10	100%

В нашем исследовании у 10,1% онкологических пациентов развивается диарея, ассоциированная с *C.difficile*. В одной из больниц Бразилии заболеваемость составила 31,8%, из них 37,1% наблюдались у онкологических пациентов [6], по другим данным, заболеваемость была на уровне 12,7%

[20]. В Пекине заболеваемость среди онкологических пациентов, проходивших лечение в больнице, составила 15% [3], в США заболеваемость была на уровне 12,1% [19]. Различия в заболеваемости КДИ также зависят от профиля оказываемой медицинской помощи [14]. По данным результатов российского проспективного многоцентрового исследования, большинство пациентов с КДИ были из хирургических отделений — 56,5%, меньше из терапевтических — 35,9%, доля онкологических пациентов составила 12% [14]. Чаще КДИ наблюдается у женщин (61%) [5, 20–22].

Основным фактором риска является возраст старше 65 лет. Средний возраст онкологических пациентов, по данным различных источников, составляет от 57 до 63 лет [20–23], что сопоставимо с результатами нашего исследования.

Заболеваемость, обусловленная гипервирулентным штаммом *C.difficile* 027/NAP1/B1, варьирует в зависимости от географического положения. По данным исследований, проведенных в Америке и Европе, диарея, вызванная гипервирулентным штаммом, колеблется от 5% до 62% в различные периоды [5]. В нашей клинике 38,5%, по данным ПЦР, составили предположительно гипервирулентные штаммы. Несмотря на то, что они составили 1/3 от всех типированных *C.difficile* ($p>0,05$), отсутствие связи между отделениями и распределение по времени выявления этих штам-

Таблица 3

Результаты молекулярного типирования

Мишень	Результат	Отделения	Число выделенных штаммов (n = 26)
Tox B Binary tox Tcd C	Pos Neg Neg	Гинекологии	16 (61,5%)
		Проктологии	
		Урологии	
		Опухолей печени и поджелудочной железы	
		Онкогематологии	
		Опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей	
		Пластической хирургии	
Tox B Binary tox Tcd C	Pos Pos Pos Предположительно гипервирулентный штамм 027	Химиотерапии № 2	10 (38,5%) $p>0,05$
		Диагностическое	
		Опухолей печени и поджелудочной железы	
		Урологии	
		Химиотерапии № 3	
		Опухолей головы и шеи	
		Проктологии	
		Химиотерапии № 2	

мов среди пациентов позволяет предположить отсутствие формирования в нашем лечебном учреждении предположительно нозокомиально-го высоковирулентного штамма *C.difficile* 027/NAP1/B1B. В Польше в 2013 г. среди токсигенных штаммов *C.difficile* преобладал гипервирулентный риботип — 62% [5]. В Сербии методом ПЦР-типирования было исследовано 96 изолятов, и 85 (88,54%) принадлежали к RT 027. По данным результатов Национального института инфекционных заболеваний в Бухаресте, RT 027 встречался в 68% [23].

Заключение

Наши результаты показывают, что распространенность *C.difficile* инфекции в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ниже (10,1%), чем в других странах (12–31%), что говорит о хорошем санитарно-гигиеническом состоянии больницы в отношении *C.difficile*, являющейся нозокомиальной инфекцией. Выделение предположительно гипервирулентных штаммов заставляет обратить на них особое внимание. Несвоевременная диагностика, запаздывание с началом специфической терапии у онкологических пациентов может привести к ухудшению качества жизни и в отдельных случаях привести к летальному исходу. Кроме того, ПЦР-диагностика позволяет выявить гипервирулентные штаммы *C.difficile* и провести эпидемиологические мероприятия, направленные на предотвращение локальных вспышек в стационаре.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Soto L.U., Avila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., Garcia A.M.A., Lamadrid M.C.V.D. Clostridium difficile associated diarrhea: An increased problem. J Med.Clin.- 2016;147(12):543-546 doi:10.1016/j.medcle.2016.12.043
- Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. Infection, Genetics and Evolution, 49 (2017) 1-11 doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018
- Costa L.C., Carvalho G.B.M., Gonzalez R.H., Gifoni M.A.C., Albuquerque Ribeiro R., Quesado-Gomez C., Castro Brito G.A. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a Brazilian cancer hospital. Anaerobe, 48 (2017) 232-236 doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.10.001
- Белоусова, Е.А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника / Е.А. Белоусова // Руководство по медицинской микробиологии. Т. 2 / ред. А.С. Лабинская, Е.Г. Волина, Е.П. Ковалева. — М., 2014. — С. 284–289.
- Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Europe? / E.Nagy//J.Infect Chemother, 24(2018) 164-170 doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.003
- Cancado G.G.L., Silva R.O.S., Rupnik M., Nader A.P., Carvalho J.S., Mattos Paixao C.M., Resende B.A.M., Lobato F.C.F., Vileva E.G. Clinical epidemiology of Clostridium difficile infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. Anaerobe, 54 (2018) 65-71 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.08.005
- Janoir C. Virulence factors of Clostridium difficile and their role during infection. Anaerobe, 37 (2016) 13-24 doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.009 [http://www.antibiotic.ru/index.php?article=1302]
- Шильникова И.И. Инфекции, ассоциированные с Clostridium difficile / И.И. Шильникова, Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова // Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций / ред. Н.В. Дмитриева, И.И. Петухова. — М., 2015. — С. 304–311.
- Swati B., Dubberke E.R. Reprint of: Overview and changing epidemiology of Clostridium difficile infection. Seminars in Colon and Rectal Surgery, 29 (2018) 206-2011 doi: 10.1053/j.scrs.2018.11.001
- Singh N., Klontz K. Clostridium difficile. In: Long S., Prober C., Fischer M., editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed.; 2018; ISBN: 9780323461320 doi: 10.1016/B 978-0-323-4018
- Aktories K., Papatheodorou P., Schwan C. Binary Clostridium difficile toxin (CDT) — A virulence factor disturbing the cytoskeleton. Anaerobe, 53 (2018) 21-29 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.03.001
- Lai C., Lin S., Tan C., Huang Y., Hsueh P. Clinical manifestations of Clostridium difficile infection in a medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 47(2014) 491-496 doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.007
- Дмитриева, Н.В. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования) / Н.В. Дмитриева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — № 19(4). — С. 268–274.
- Lagier J. Gut microbiota and Clostridium difficile infections. Human Microbiome Journal, 2 (2016) 10-14. doi: 10.1016/j.humic.2016.10.003
- Daniel A., Rapose A. The evaluation of Clostridium difficile infection (CDI) in a community hospital. Journal of Infection and Public Health, 8 (2015) 155-160 doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.002
- Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., Brodsky D., Jackson K., Peretz A. Antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile isolates in Israel. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 10 (2017) 161-164 doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005
- Hung Y., Lee J., Lin H., Liu H., Wu Y., Tsai P., Ko W. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect, 48 (2015) 241-248 doi: 10.1016/j.jmii.2014.04.011
- Barker A.K., Zellmer C., Tischenor J., Duster M., Valentine S., Wright M.O., Safdar N. On the hands of patients with Clostridium difficile: A study of spore prevalence and effect of hand hygiene on C.difficile removal. American Journal of Infection Control, 45 (2017) 1154-1156 doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.005
- Fraga E.G., Nicodemo A.C., Sampaio J.L.M. Antimicrobial susceptibility of Brazilian Clostridium difficile strains determined by agar dilution and disk diffusion. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2016; 20(5); 476-481 doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004
- Hensgens M.P.M., Dekkers O.M., Demeulemeester A., Buiting A.G.M., Bloembergen P., van Benthem B.H.B., Le Cessie S., Kuijper E.J. Diarrhoea in general practice: when should a Clostridium difficile infection be considered? Results

of a rested case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2014) 01067-01074 doi: 10.1111/1469-0691.12758

21. Chang G.Y., Dembry L.M., Banach D.B. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized oncology patients. *American Journal of Infection Control*, 44(2016) 1408-1410 doi: 10.1016/j.ajic.2016.04.210

22. Jovanovic M., Drakulovic M., Tosic T., Stosovic R., Jovanovic S. Occurrence of *Clostridium difficile* infections in Serbia and high proportion of PCR ribotype 027 strains in two hospitals in Belgrade. *Anaerobe*, 51(2018) 64-67 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.04.005

References

1. Soto L.U., Avila S.G., Alonso A.I.C., Mesones M.P.R., Garcia A.M.A., Lamadrid M.C.V.D. *Clostridium difficile* associated diarrhea: An increased problem. *J Med.Clin.* - 2016;147(12):543-546 doi:10.1016/j.medcle.2016.12.043

2. Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. *Clostridium difficile* infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, 49 (2017) 1-11 doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018

3. Costa L.C., Carvalho G.B.M., Gonzalez R.H., Gifoni M.A.C., Albuquerque Ribeiro R., Quesado-Gomez C., Castro Brito G.A. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a Brazilian cancer hospital. *Anaerobe*, 48 (2017) 232-236 doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.10.001

4. Belousova E.A. Antibiotiko-associirovanny'e porazheniya kishechnika/E.A. Belousova// Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii Tom 2/ red. A.S. Labinskaya, E.G.Volina, E.P. Kovaleva.- Moskva, 2014. — S. 284 — 289. (in Russian)

5. Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? /E.Nagy//*J.Infect Chemother*, 24(2018) 164-170 doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.003

6. Cancado G.G.L., Silva R.O.S., Rupnik M., Nader A.P., Carvalho J.S., Mattos Paixao C.M., Resende B.A.M., Lobato F.C.F., Vileva E.G. Clinical epidemiology of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe*, 54 (2018) 65-71 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.08.005

7. Janoir C. Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, 37 (2016) 13-24 doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.009[http://www.antibiotic.ru/index.php?article=1302]

8. Shil'nikova I.I. Infekcii, associirovanny'e s *Clostridium difficile* /I.I. Shil'nikova, N.V. Dmitrieva, I.A. Klyuchnikova// *Antimikrobnaya ximioterapiya vnutribol'nichny'x infekcij*/ red.N.V. Dmitrieva, I.I. Petuxova. — Moskva, 2015. — S. 304 — 311. (in Russian)

9. Swati B., Dubberke E.R. Reprint of: Overview and changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 29 (2018) 206-211 doi: 10.1053/j.scrs.2018.11.001

10. Singh N., Klontz K. *Clostridium difficile*. In: Long S., Prober C., Fischer M., editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed.; 2018; ISBN: 9780323461320 doi: 10.1016/B 978-0-323-4018

10.1016/B 978-0-323-4018

11. Aktories K., Papatheodorou P., Schwan C. Binary *Clostridium difficile* toxin (CDT) — A virulence factor disturbing the cytoskeleton. *Anaerobe*, 53 (2018) 21-29 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.03.001

12. Lai C., Lin S., Tan C., Huang Y., Hsueh P. Clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 47(2014) 491-496 doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.007

13. Dmitrieva N.V. Rasprostranennost' *Clostridium difficile* — associirovannoj diarei u gositalizirovanny'x bol'ny'x (rezul'taty' rossijskogo prospektivnogo mnogocentrovogo issledovaniya) /N.V. Dmitrieva [i dr.]// *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya*. 2017; 19(4). S.268-274 (in Russian)

14. Lagier J. Gut microbiota and *Clostridium difficile* infections. *Human Microbiome Journal*, 2 (2016) 10-14. doi: 10.1016/j.humic.2016.10.003

15. Daniel A., Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. *Journal of Infection and Public Health*, 8 (2015) 155-160 doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.002

16. Tkhawkho L., Nitzan O., Pastukh N., Brodsky D., Jackson K., Peretz A. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates in Israel. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10 (2017) 161-164 doi: 10.1016/j.jgar.2017.04.005

17. Hung Y., Lee J., Lin H., Liu H., Wu Y., Tsai P., Ko W. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect*, 48 (2015) 241-248 doi: 10.1016/j.jmii.2014.04.011

18. Barker A.K., Zellmer C., Tischenor J., Duster M., Valentine S., Wright M.O., Safdar N. On the hands of patients with *Clostridium difficile*: A study of spore prevalence and effect of hand hygiene on *C.difficile* removal. *American Journal of Infection Control*, 45 (2017) 1154-1156 doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.005

19. Fraga E.G., Nicodemo A.C., Sampaio J.L.M. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2016; 20(5); 476-481 doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004

20. Hensgens M.P.M., Dekkers O.M., Demeulemeester A., Buiting A.G.M., Bloembergen P., van Benthem B.H.B., Le Cessie S., Kuijper E.J. Diarrhoea in general practice: when should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a rested case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2014) 01067-01074 doi: 10.1111/1469-0691.12758

21. Chang G.Y., Dembry L.M., Banach D.B. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in hospitalized oncology patients. *American Journal of Infection Control*, 44(2016) 1408-1410 doi: 10.1016/j.ajic.2016.04.210

22. Jovanovic M., Drakulovic M., Tosic T., Stosovic R., Jovanovic S. Occurrence of *Clostridium difficile* infections in Serbia and high proportion of PCR ribotype 027 strains in two hospitals in Belgrade. *Anaerobe*, 51(2018) 64-67 doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.04.005

Авторский коллектив:

Ключникова Ирина Александровна — врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru

Попов Дмитрий Александрович — заведующий лабораторией клинической микробиологии (бактериологии) и антимикробной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, д.м.н.; e-mail: da_popov@inbox.ru

Петухова Ирина Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: irinapet@list.ru

Григорьевская Злата Валерьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: zlatadoc@list.ru

Багирова Наталья Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; e-mail: nbagirova@mail.ru

Терещенко Инна Васильевна — научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: in.ter68@inbox.ru
Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ С КОНТИНГЕНТАМИ РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ ЧУМОЙ В ГОРНО-АЛТАЙСКОМ ВЫСОКОГОРНОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ЧУМЫ

Е.В. Куклев¹, В.П. Топорков¹, А.И. Мищенко², В.А. Сафронов¹, А.В. Иванова¹,
А.Н. Матросов¹, М.В. Пospelov¹, И.Г. Карнаухов¹

¹ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»,
Саратов, Россия

² Алтайская противочумная станция, Горно-Алтайск, Россия

Anti-epidemic effectiveness of sanitary and educational work with contingents at risk of plague infection in the Gorno-Altai high-mountain natural plague center

E.V. Kuklev¹, V.P. Toporkov¹, A.I. Mischenko², V.A. Safronov¹, A.V. Ivanova¹, A.N. Matrosov¹, M.V. Pospelov¹,
I.G. Karnauhov¹

¹ Russian research anti-plague Institute «Microbe», Saratov, Russia

² Altaisk anti-plague station, Gorno-Altai, Russian Federation.

Резюме

Цель — снижение риска заражения людей чумой на территории природного очага на основе кампании целенаправленной санитарно-просветительской работы с контингентами риска.

Материалы и методы. В 2017 г. было осуществлено 30 выездов эпидемиологических групп на стоянки животноводов в зоне эпизоотии для информирования населения о существующих рисках заражения чумой и анкетирования с целью оценки уровня настороженности в отношении риска заболевания. Проведена работа с контингентами риска с охватом в 1652 человека (81 % от общего количества людей, проживающих на животноводческих стоянках).

Результаты. В ходе работы установлено, что знали об опасности заражения чумой в регионе 64 % опрошенных. Осведомлены о роли сурков в заражении человека чумой — 91 %. О запрете охоты на сурков известно 96,3 % опрошенных, при этом 39 % продолжают промысел серого (алтайского) сурка. Выявленные пробелы в настороженности населения в отношении риска заражения чумой удалось устранить за счет активной санитарно-просветительской работы с населением.

Заключение. Прямая работа противочумных групп с населением существенным образом сказалась на обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия по чуме, что подтверждается отсутствием заболеваний людей чумой в природном очаге в 2017–2019 гг.

Ключевые слова: чума, Горно-Алтайский природный очаг, контингенты риска, факторы риска, санитарно-просветительская работа.

Введение

В период с 2014 по 2016 г. впервые за всю историю наблюдений на территории Горно-Алтайского высокогорного очага чумы были зарегистрированы 3 случая заболевания чумой человека.

Abstract

Objective is to reduce the risk of infection of people with plague in the territory of a natural focus on the basis of the targeted public health educational work with risk groups.

Materials and methods. In 2017, 30 visits were made by epidemiological groups to livestock farms in the epizootic zone to inform the population about the existing risks of plague infection and to conduct interviews to assess the level of alertness regarding the risk of the disease. Work was carried out with risk contingents with coverage of 1652 people (81 % of the total number of people living in livestock camps).

Results. It was found that 64 % of the respondents knew about the danger of plague infection in the region. 91 % are aware of the role of marmots in infecting people with plague. 96.3 % of respondents are aware of the ban on hunting groundhogs, while 39 % continue to prey upon the grey (Altai) groundhog. The identified gaps in the population's alertness regarding the risk of plague infection were eliminated through active sanitary and educational work with the population.

Conclusion. Direct work with the population, anti-epidemic groups, significantly affected the provision of epidemiological welfare as regards plague, which is confirmed by the absence of human plague cases in the natural focus in 2017-2019.

Key words: plague, Gorno-Altai natural focus, risk contingents, risk factors, public health educational work.

Горно-Алтайский высокогорный природный очаг чумы занимает территорию около 12 тыс. км², расположенную в Юго-Восточной области Горного Алтая на территории Кош-Агачского района Республики Алтай. Районный центр — село Кош-

Агач, расположено на берегу реки Чуя. Расстояние от него до республиканского центра (Горно-Алтайск) — 470 км [1, 2].

С 2012 г. в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге установлена циркуляция высокопатогенного основного подвида чумного микроба *Y. pestis pestis* в популяциях длиннохвостых сусликов и серых сурков. В 2013–2019 гг. на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага отмечена циркуляция как основного подвида чумного микроба *Y. pestis pestis*, так и алтайского подвида чумного микроба *Y. pestis altaica* [3–6]. Пространственное распределение эпизоотических участков 2013–2019 гг. по территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы представлено на рисунке 1.

На энзоотичной по чуме территории района в 10 сельских поселениях постоянно проживает около 17 тысяч человек. На выпасах в границах эпизоотической территории ежегодно располагаются до 200 временных летних и зимних стоянок животноводов с общим количеством около 2000 человек. Кроме того, одной из основных отраслей

экономики региона является туризм, связанный с организацией автомобильного, пешего, конного, водного, альпинистского, охотничьего, рыболовного и иных видов отдыха на территории природного очага чумы, ежегодно привлекающий тысячи туристов. В условиях интенсивных эпизоотических проявлений чумы на территории очага постоянно присутствует риск заражения чумой среди не только местного населения, но и временного контингента, по разным причинам находящегося на территории природного очага чумы (отгонное скотоводство, туризм).

В 2014–2016 гг. широкое распространение возбудителя основного подвида на фоне увеличения численности сурка привело к эпидемическим осложнениям в регионе. Локализация и ликвидация эпидемических очагов чумы в 2014–2016 гг. потребовали экстренного проведения значительного объема организационных, противоэпидемических и профилактических мероприятий. Комплекс межведомственных мероприятий включал мониторинг эпизоотической ситуации в природном очаге, эпидемиологическое наблюдение за насе-

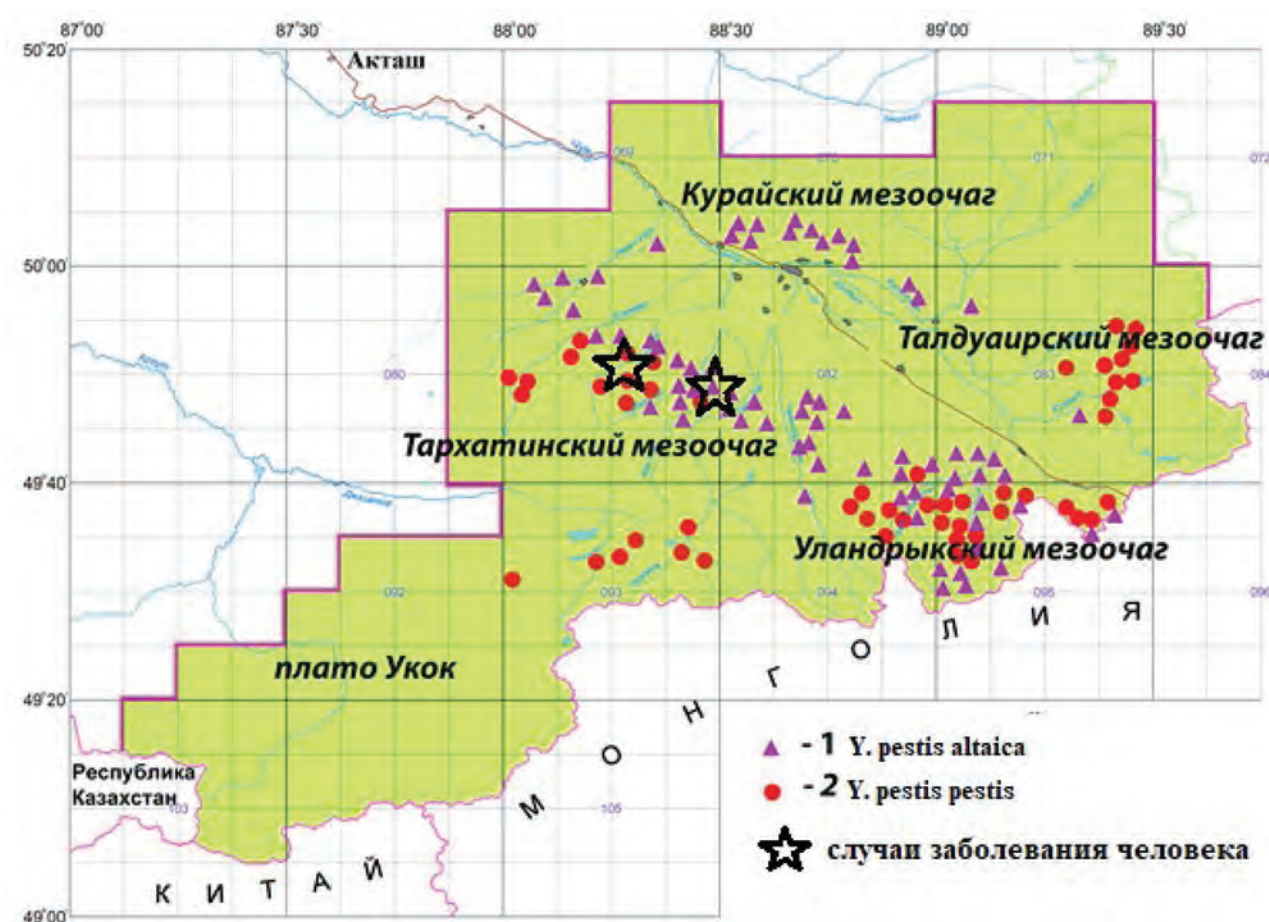


Рис. 1. Пространственное распределение эпизоотических участков 2013–2019 гг. по территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы

лением, обеспечение готовности медицинских и иных организаций к работе по локализации и ликвидации эпидемического очага чумы, организацию вакцинации против чумы, борьбу с носителями и переносчиками возбудителя чумы, режимно-ограничительные мероприятия, санитарно-гигиенические и санитарно-технические мероприятия. Весомый вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия по чуме внесла активная санитарно-просветительская работа с населением [7, 8].

Цель исследования — снижение риска заражения людей чумой на территории природного очага на основе кампании целенаправленной санитарно-просветительской работы с контингентами риска.

Задачи исследования:

1. Проанализировать эпидемиологические данные по случаям заболевания чумой на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2014 — 2016 гг.
2. Разработать типовой опросник (анкету), позволяющий наиболее точно охарактеризовать риск заражения чумой населения Кош-Агачского района Республики Алтай.
3. Провести кампанию целенаправленной санитарно-просветительской работы с контингентами риска.
4. Оценить уровень настороженности населения в отношении ведущих факторов риска заражения чумой населения на основе анкетирования.
5. Сформулировать предложения для включения в Комплексный план по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы.

Материалы и методы

В 2017 г. было осуществлено 30 выездов эпидемиологических групп на стоянки животноводов в зоне эпизоотии для целенаправленной профилактической работы с населением. Всего в ходе работы были проинспектированы 163 стоянки животноводов (домохозяйств) в 25 населенных пунктах. В анкетировании приняли участие 1650 человек. Прочитано 27 лекций для населения. Проведены беседы, розданы листовки по профилактике чумы. Во всех общественных местах Кош-Агачского района (в медицинских учреждениях, гостиницах, торговых центрах, магазинах, клубах и др.) распространены информационные буклеты по профилактике чумы.

Анкетирование проводилось по специально разработанной анкете, позволяющей наиболее точно охарактеризовать вероятный риск заражения чумой населения Кош-Агачского района Рес-

публики Алтай. Анкета содержит 38 вопросов, упорядоченных в 3 блока: общие сведения о стоянке и пребывающих на ней контингентах (название, количество людей с учетом пола, возраста, временного или постоянного проживания и длительности пребывания), социально-бытовые условия проживания (вид постройки, наличие грызунов, уровень гигиенических знаний, расстояние до ближайшего медицинского или противочумного учреждения, наличие средств связи и транспорта, миграционная активность), форма контакта населения с природным очагом и уровень осведомленности о рисках заболевания (профессиональная сельскохозяйственная, промысловая деятельность, отдых, основные знания по эпидемиологическим рискам и клиническим проявлениям чумы, информация по вакцинации против чумы). Собранные данные упорядочены в электронную таблицу Excel с 52 полями (варианты ответов унифицированы). Электронная таблица импортирована в проект аналитической платформы Deductor Ent. версия 5.3 (сборка 088) для проведения статистического анализа [9]. Статистическая обработка данных выполнена с использованием общепринятых методов [10].

Результаты и обсуждение

В сентябре 2014 г. на территории Горно-Алтайского природного очага зарегистрирован первый случай заболевания человека чумой. Заражение 46-летнего мужчины, жителя с. Мухор-Тархата Кош-Агачского района Республики Алтай произошло при разделке тушки сурка, добытого в урочище Сербисту на энзоотичной по чуме территории. В августе 2015 г. в природном очаге произошел новый случай заражения чумой человека — жителя с. Кызыл-Таш Кош-Агачского района, связанный с разделкой туш сурков, добытых браконьерским путем в урочищах Анаяк и Сазын-Кель в долине реки Елангаш. Третий случай заболевания зарегистрирован в июле 2016 г. при аналогичных обстоятельствах на животноводческой стоянке, расположенной в верхней части долины р. Ирбисту [11 — 14].

Все 3 случая заболевания чумой, зарегистрированные в Кош-Агачском районе Республики Алтай, связаны с незаконной добычей сурков и проходили по единому сценарию — заражение через поврежденные кожные покровы при разделке тушки животного с развитием бубонной формы болезни с субфебрильной лихорадкой и подмышечным лимфаденитом.

Охота на серого сурка и употребление в пищу мяса этих грызунов, выделка шкур и заготовка жира сурка всегда была характерной особенностью культуры и быта коренного населения и никогда ранее, с момента открытия очага в 1961 г., не

ассоциировалась со случаями заболевания людей чумой. Несмотря на ограничительные мероприятия в отношении любительской и промысловой охоты в связи с развитием эпизоотий чумы высоковирулентного подвида, случаи браконьерского промысла все же имели место. Низкий уровень настороженности населения по поводу риска заражения послужил одним из ведущих факторов риска заражения чумой среди населения [15].

Учитывая, что все три случая заболевания чумой произошли в результате браконьерского охотопромысла, в весенне-летний период 2017 г. в преддверии сезона вероятного риска заражения чумой была проведена целенаправленная профилактическая работа с группами населения, наиболее вероятными в плане причастности к промыслу сурков, а следовательно, находящимися в зоне наиболее высокого риска заражения чумой. Распределение населения по территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы представлено на рисунке 2.

Основная цель эпидемиологических выездов состояла в проведении целенаправленной санитарно-просветительской работы с контингентами риска, включая информирование о существующих правовых и нормативных актах, предусматривающих административную и уголовную ответственность в случае незаконного охотопромысла

сурков, и оценку уровня настороженности населения по поводу риска заражения чумой, на основе анкетирования.

В составе мобильных эпидемических групп принимали участие работники территориального Управления Роспотребнадзора и противочумных учреждений (Алтайской противочумной станции и Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб») с привлечением представителей медицинских, ветеринарных учреждений, полиции и охотничьей инспекции.

В ходе анкетирования населения установлено, что на одной животноводческой стоянке (домовладении) размещается от 1 до 13 человек (в среднем $3,7 \pm 2,2$) в зависимости от сезона пребывания (временные стоянки организуются чаще в летний период — 50,9%), из них количество детей до 14 лет составляет от 1 до 8 (в среднем $2,3 \pm 1,5$). По национальному составу контингент проживающих представлен алтайцами (69,3%), казахами (26,3%), теленгитами (3%), другими национальностями (1,4%). Постоянно проживает на точке 61,3% опрошенного населения, 38,7% респондентов меняют место своей дислокации от 1 до 4 раз в год (время пребывания на стоянке колеблется от 30 до 120 дней). Среди опрошенных наличие среднего специального образования присутствует у 73,6%, высшего — у 6,1%, начального — у 4,9%. К основ-

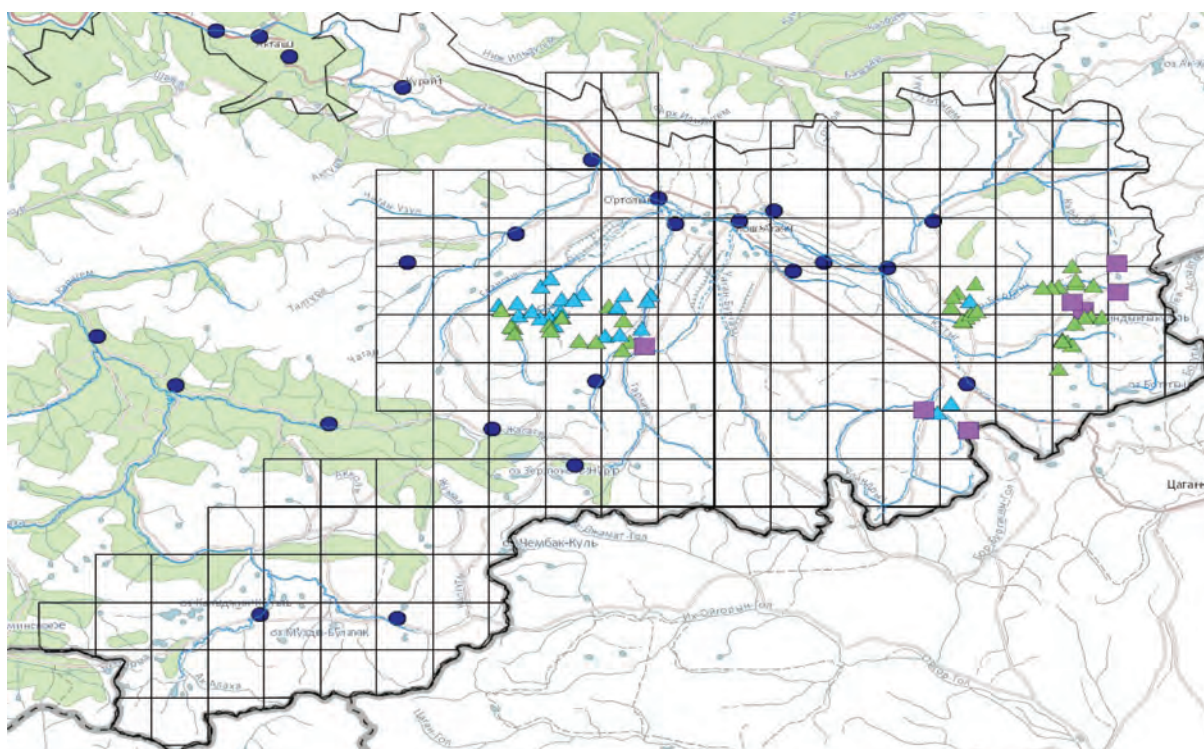


Рис. 2. Распределение населения по территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы (условные обозначения: точка — населенные пункты; квадрат — пограничные заставы; зеленый треугольник — летние стоянки животноводов; синий треугольник — зимние стоянки животноводов)

ным видам построек на стоянке, используемых для проживания, относятся деревянные избы (45,4%) и юрты (19%). Большинство опрошенных (52,8%) отрицают наличие грызунов в жилых постройках. На присутствие домашних животных указывали 63,2%, из них: 47,9% — наличие собак (чаще 1–2), 15,3% — наличие кошек (чаще 2–3). Содержание верблюдов отмечено на 2% инспектируемых стоянках животноводов. Как правило, на территориях всех стоянок присутствовал автотранспорт (автомобиль — 65,6%, мотоцикл — 5,4%), телефонной связью оснащено более 80% опрошенных.

Миграционная активность опрошенного населения оценена как умеренная. В большинстве случаев выезды в районный центр осуществляются от 1 до 5 раз в год (47,3%), в республиканский центр 1–2 раза в год (15,3%). За медицинской помощью обращается лишь 35% опрошенных с частотой посещения медицинских учреждений не чаще одного раза в год. В 62,6% случаях животноводческие стоянки располагались на расстоянии менее 3 км от ближайшей медицинской организации.

В ходе работы установлено, что не все опрошенные знали (64%) об опасности заражения чумой в регионе и основных сигнальных признаках заболевания. Большинство опрошенного населения положительно относятся к вакцинации, считая её необходимой в 88,3% случаев (81% опрошенного населения привито от чумы), и проведению дезинсекции и дератизации. Осведомлены о роли сурков в заражении человека чумой 91%. О значении блох как переносчиков возбудителя чумы знают 77% опрошенных, о запрете охоты на сурков известно 96,3%, о фактах браконьерства известно 27%, лишь 61% готовы сотрудничать с правоохранительными органами по пресечению браконьерского промысла серого (алтайского) сурка.

В ходе анкетирования с каждым участником опроса проводилась личная беседа (включая лиц, не достигших 14 лет) по вопросам риска заражения и профилактики чумы, розданы информационные буклеты. Прямая работа с населением мобильных противозидемических групп, существенным образом сказалась на обеспечении эпидемиологического благополучия по чуме, особенно в период преодоления «шокового» состояния общества, обусловленного ежегодным (2014–2016 гг.) выявлением случаев чумы в Горном Алтае. С 2017 г. на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы на фоне ежегодных эпизоотий в популяциях длиннохвостых сусликов и серых сурков случаев заболевания среди населения не регистрируется. Многовековая традиция охоты на сурка широко распространена среди местного населения, что определяет санитарно-просветительскую работу как приоритетное направление противозидемических мероприятий.

Учитывая весомый вклад санитарно-просветительской работы с населением в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия по чуме были сформулированы предложения для включения в Комплексный план мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного очага чумы в Кош-Агачском районе Республики Алтай. В раздел по информационно-разъяснительной работе с населением среди прочих мероприятий рекомендованы подготовка памяток по профилактике чумы, видеофильмов, листовок. Распространение информационных буклетов необходимо осуществлять в течение всего года на сходах жителей в населенных пунктах, на собраниях коллективов учреждений, предприятий, в школах и т.д.

Выводы

1. Все случаи заболевания чумой, зарегистрированные в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2014–2016 гг., были связаны с незаконной охотой на сурков и проходили по единому сценарию — заражение через поврежденные кожные покровы при разделке тушки алтайского сурка с развитием бубонной формы болезни.

2. Разработанная анкета содержит 38 однозначно сформулированных вопросов с предложенными вариантами ответов, наиболее точно отражающими вероятный риск заражения чумой населения Кош-Агачского района Республики Алтай.

3. Проведена кампания целенаправленной санитарно-просветительской работы с контингентами риска с охватом в 1652 человека (81% от общего количества людей, проживающих на животноводческих стоянках) на основе выездов эпидемиологических групп на стоянки животноводов в зоне эпизоотии для информирования населения о существующих рисках заражения чумой и анкетирования с целью оценки уровня настороженности в отношении риска заболевания.

4. Установлено, что знали об опасности заражения чумой в регионе 64% опрошенных. Осведомлены о роли сурков в заражении человека чумой — 91%. О запрете охоты на сурков известно 96,3% опрошенных, при этом 39% продолжают промысел серого (алтайского) сурка. Выявленные пробелы в настороженности населения в отношении риска заражения чумой удалось устранить за счет активной санитарно-просветительской работы с населением.

5. Сформулированные предложения по информационно-разъяснительной работе с населением включены в Комплексный план мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного очага чумы в Кош-Агачском районе Республики Алтай.

Литература

1. Косилко, С.А., Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 2. Современные эпидемиологические риски / С.А. Косилко, С.В. Балахонов, Д. Отгонбаяр // Проблемы особо опасных инфекций. — 2018. — № 2. — С. 62–67.
2. Онищенко, Г.Г. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири / Г.Г. Онищенко и др.; под ред. Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырева; Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [и др.]. — М.: Медицина, 2004 (ППП Тип. Наука). — 191 с.: ил., табл.; 24 см.
3. Корзун, В.М. Особенности эпизоотической и эпидемической активности Горно-Алтайского природного очага чумы в 2012–2016 годах / Г.Г. Онищенко, С.В. Балахонов, С.А. Косилко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 1, № 92. — С. 36–38.
4. Горно-Алтайский природный очаг чумы: Ретроспективный анализ, эпизоотологический мониторинг, современное состояние / С.В. Балахонов и др.; под ред. С.В. Балахонова, В.М. Корзун; Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2014. — 272 с., табл. 19, ил. 67, библиограф.: 368 назв.
5. Балахонов, С.В. Первый случай выделения *Yersinia pestis* subsp. *pestis* в Алтайском горном природном очаге чумы. Сообщение 1. Микробиологическая характеристика, молекулярно-генетическая и масс-спектрометрическая идентификация изолята / С.В. Балахонов, М.В. Афанасьев, М.Ю. Шестопапов // Проблемы особо опасных инфекций. — 2013. — № 1. — С. 60–65.
6. Кузнецов, А.А. Принципы картографической дифференциации и эпидемиологического районирования природных очагов чумы для задач оценки и минимизации рисков здоровью населения / А.А. Кузнецов [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2018. — № 4. — С. 96–104.
7. Попова, А.Ю. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. / А.Ю. Попова, В.В. Кутырев, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 4. — С. 5–10.
8. Попова, А.Ю. Организация противочумных мероприятий и профилактических мероприятий по чуме на территории Кош-Агачского района республики Алтай и оценка их активности / А.Ю. Попова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — № 4. — С. 5–15.
9. Сафронов В.А. Информационные технологии в эпидемиологическом надзоре за природно-очаговыми инфекционными болезнями (на примере Астраханской области) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.02.02 / Сафронов Валентин Алексеевич; [Место защиты: ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»]. — Саратов, 2011. — 84 с. : 32 ил.
10. Плохинский, Н.А. Биометрия : учеб. пособие для студентов биол. специальностей ун-тов]. — 2-е изд. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1970. — 367 с. : черт.; 27 см.
11. Кутырев, В.В. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 1. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности проявлений чумы в Горно-Алтайском высокогорном (Сайлюгемском) природном очаге чумы / В.В. Кутырев, А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова // Проблемы особо опасных инфекций. — 2014. — № 4. — С. 9–16.
12. Кутырев, В.В. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 2. Особенности лабораторной диагностики и молекулярно-генетическая характеристика выделенных штаммов / В.В. Кутырев, А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова // Проблемы особо опасных инфекций. — 2014. — № 4. — С. 43–51.
13. Балахонов, С.В. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты / С.В. Балахонов, А.Ю. Попова, А.И. Мищенко // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 1. — С. 55–60.
14. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год) / А.Ю. Попова [и др.]; под ред. академика РАН В. В. Кутырева, профессора А.Ю. Поповой; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». — Саратов : Амирит, 2016. — 247 с. : ил., карт., табл.; 25 см.; ISBN 978-5-9909500-3-0 : 500 экз.
15. Матросов, А.Н. Неспецифическая профилактика чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2016 г. / А.Н. Матросов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 4. — С. 25–32.

References

1. Kosilko, S. A., the Mongolian part of the TRANS-border Sailugem natural plague focus in 2017. Message 2. Modern epidemiological risks / S. A. Kosilko, S. V. Balakhonov, D. Otgonbayar // Problems of especially dangerous infections. — 2018. — No. 2. — Pp. 62-7
2. Onishchenko, G. G. Natural foci of plague in the Caucasus, the Caspian region, Central Asia and Siberia / [G. G. Onishchenko et al.]; edited by G. G. Onishchenko, V. V. Kutyrev; Feder. service for supervision of consumer rights protection and human welfare [and others]. — M.: Medicine, 2004 (PPP Type. Science). — 191 p.: ill., tab.; 24 cm.; ISBN 5-225-04081-0 (in TRANS.)
3. Korzun, V. M. Features of epizootic and epidemic activity of the Gorno-Altai natural plague focus in 2012-2016/ G. G. Onishchenko, S. V. Balakhonov, S. A. Kosilko // Epidemiology and vaccine prevention. — 2017. — Vol. 1, No. 92. — P. 36-8.
4. Balakhonov S. V., Korzun V. M., editors. Gorno-Altai natural plague focus: Retrospective analysis, epizootological monitoring, current state. / [S. V. Balakhonov et al.]; under the editorship of S. V. Balakhonov, V. M. Korzun; Feder. service for supervision of consumer rights protection and human welfare [and others]. — Novosibirsk: Nauka-Center, 2014. — 272 p., table 19, Il. 67, bibliograph.: 368 titles. ISBN: 978-5-9554-0034-1
5. Balakhonov, S. V. the First case of isolation of *Yersinia pestis* subsp. *pestis* in the Altai mountain natural plague center. Report 1. Microbiological characteristics, molecular genetic and mass spectrometric identification of the isolate / S. V. Balakhonov, M. V. Afanasiev, M. Yu. Shestopalov // Problems of especially dangerous infections. — 2013. — no. 1. — P. 60-5.
6. Kuznetsov, A. A. Principles of cartographic differentiation and epidemiological zoning of natural plague foci for assessing and minimizing risks to public health/A. A. Kuznetsov, A.N. Matrosov, a.m. Porshakov, A. A. Sludsky, A. A. Kovalevs-kaya, V. P. Toporkov // Health risk analysis. — 2018. — no. 4. — Pp. 96-104. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.11
7. Popova, A. Yu. Coordination of activities of anti-plague institutions of Rospotrebnadzor to improve the health of the Gorno-Altai high-mountain natural focus of the plague in 2016/ A. Yu. Popova, V. V. Kutyrev, S. V. Balakhonov // Problems of particularly dangerous infections. — 2016 no.4. — S. 5-10.

8. Popova, A. Y. the Organization of anti-epidemic and preventive measures for plague in the territory of the Kosh-Agach district of the Altai Republic and assessment of their activity/A. Yu. Popov, S. V. Balakhonov, L. V. Musinov, A. N. Sailors [etc.]// Infectious diseases. — 2018. — No. 4. — P. 5-15.

9. Safronov V. A. Information technologies in epidemiological surveillance of natural focal infectious diseases (on the example of the Astrakhan region): dissertation ... candidate of medical Sciences : 14.02.02 / Safronov Valentin Alekseevich; [Place of protection: Russian scientific research anti-plague Institute «Microbe»]. — Saratov, 2011. — 84 p.: 32 ill.

10. Plokhinsky, N. A. Biometrics [Text]: [Textbook for students of Biol. specialties of the University]. — 2nd ed. — Moscow: Moscow Publishing house. UN-TA, 1970. — 367 p.: chert.; 27 cm.

11. Kutyrev, V. V. human Disease with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural center in 2014. Message 1. Epidemiological and epizootological features of plague manifestations in the Gorno-Altay high-mountain (Saylyugem) natural focus of the plague / V. V. Kutyrev, A. Yu. Popova, E. B. Ezhlova// Problems of especially dangerous infections. — 2014. — no. 4. — P. 9-16.

12. Kutyrev, V. V. human plague Disease in the Gorno-Altai high-mountain natural center in 2014. Message 2. Fea-

tures of laboratory diagnostics and molecular genetic characteristics of isolated strains/ V. V. Kutyrev, A. Yu. Popova, E. B. Ezhlova// Problems of especially dangerous infections. — 2014. — No. 4. — Pp. 43-51.

13. Balakhonov, S. V. The case of human plague in the Kosh-Agach district of the Altai Republic in 2015. Message 1. Clinical and epidemiological and epizootological aspects / S. V. Balakhonov, A. Yu. Popova, A. I. Mishchenko// Problems of especially dangerous infections. — 2016. — no. 1. — P. 55-60.

14. Cadastre of epidemic and epizootic manifestations of plague on the territory of the Russian Federation and neighboring countries (from 1876 to 2016) [Text] / [A. Yu. Popova, V. Yu. Smolensky, E. B. Ezhlova, etc.]; edited by academician of the Russian Academy of Sciences V. V. Kutyrev, Professor A. Yu. Popova; Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, Federal state health institution «Russian research anti-plague Institute «Microbe». — Saratov: Amirit, 2016. — 247 p.: ill., map., table.; 25 cm.; ISBN 978-5-9909500-3-0: 500 copies.

15. Matrosov, A. N. non-Specific prevention of plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2016/ A. N. Matrosov, L. V. Shchuchinov, A.V. Denisov, A. I. Mishchenko [and others]//Problems of especially dangerous infections. — 2016. — no. 4. — P. 25-32.

Авторский коллектив:

Куклев Евгений Валентинович — ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», д.м.н., профессор; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: usrap@microbe.ru

Топорков Владимир Петрович — главный научный сотрудник отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», д.м.н., профессор; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

Мищенко Александр Иванович — заместитель директора по эпидемиологической работе Алтайской противочумной станции; тел.: 8(38822)6-43-19, e-mail: Chumagorny@mail.ru

Сафронов Валентин Алексеевич — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», к.м.н.; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

Иванова Александра Васильевна — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», к.м.н.; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

Поспелов Михаил Валерьевич — младший научный сотрудник отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб»; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

Карнаухов Игорь Геннадьевич — заведующий отделом эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», к.м.н.; тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

Матросов Александр Николаевич — ведущий научный сотрудник лаборатории эпизоотологического мониторинга отдела эпидемиологии Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб», д.б.н., тел.: 8(452)51-52-10, e-mail: rusrap@microbe.ru

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, Н.В. Павлова, А.Н. Назарова, Т.М. Чернова, Н.Д. Савенкова, М.О. Ревнова, И.И. Графская, Т.В. Яковлева, О.В. Булина
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Hemorrhagic fever with renal syndrome in a child early age

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

Резюме

В России геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди всех природно-очаговых инфекций, показатель заболеваемости в 2018 г. составил 3,99 на 100 тыс. населения. В Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации ГЛПС встречается значительно реже — 1,46 случаев на 100 тыс. населения. Заболеванию больше подвержены мужчины в возрасте 16–50 лет, дети болеют редко. В Санкт-Петербурге в 2019 г. зарегистрировано 73 случая ГЛПС (1,36 на 100 тыс. населения), среди них только 2 эпизода у детей до 18 лет. Представлен клинический случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом у ребенка в возрасте 1 год 8 мес. Диагноз установлен на основании клинико-эпидемиологических (острое начало заболевания, наличие лихорадки, тромбогеморрагического синдрома, олигурии, анурии, сведений о случаях ГЛПС по месту жительства ребенка) и лабораторных (обнаружение специфических IgM-антител к Hantaan-вирусу) данных в поздние сроки болезни. Описанный случай должен насторожить врачей-педиатров в отношении возможных природно-очаговых заболеваний, в том числе ГЛПС. Тщательный анализ анамнестических, эпидемиологических и клинических данных больного поможет в ранние сроки болезни предположить диагноз, провести лабораторную диагностику и назначить соответствующую терапию.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, дети, хантаан-вирус.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1, 2].

Возбудитель ГЛПС относится к семейству Bunyaviridae, которое включает два патогенных для

Abstract

In Russia, Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) takes the leading place among all natural focal infections, the incidence rate in 2018 was 3,99 per 100 thousand population. In the Northwestern Federal District of the Russian Federation, HFRS occurs much less frequently — 1,46 cases per 100 thousand population. The disease is more susceptible to men aged 16–50 years, children rarely get sick. In 2019, 73 cases of HFRS (1,36 per 100 thousand population) were registered in St. Petersburg, among them only 2 episodes — in children under 18 years of age. A clinical case of HFRS in a child aged 1 year and 8 months is presented. The diagnosis was established on the basis of clinical and epidemiological data (acute onset of the disease, the presence of fever, thrombohemorrhagic syndrome, oliguria, anuria, information on cases of HFRS at the place of residence of the child) and laboratory data (detection of specific IgM antibodies to the Hantaan virus) in the later stages of the disease. The described case should alert pediatricians regarding possible natural focal diseases, including HFRS. A thorough analysis of the anamnestic, epidemiological and clinical data of the patient will help in the early stages of the disease to suggest a diagnosis, conduct laboratory diagnostics and prescribe appropriate therapy.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, children, Hantaan virus.

человека серотипа вирусов — Hantaan и Puumala. Основным резервуаром и источником инфекции являются грызуны (полевые мыши, крысы) [4–6].

В России ГЛПС занимает ведущее место среди всех природно-очаговых инфекций, показатель заболеваемости в 2018 г. составил 3,99 на 100 тыс. населения. В Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации ГЛПС встречается значительно реже — 1,46 случаев на 100 тыс. населения. Заболеванию больше подвержены мужчины в возрасте 16–50 лет, дети болеют редко. В Санкт-

Петербурге в 2019 г. зарегистрировано 73 случая ГЛПС (1,36 на 100 тыс. населения), среди них только 2 эпизода у детей до 18 лет [7, 8].

В Ленинградской области в 2019 г. показатель заболеваемости ГЛПС составил 0,57 на 100 тыс. населения, что на 39% выше по сравнению с показателем 2018 г. (0,41 на 100 тыс. населения). Всего зарегистрировано 10 случаев заболеваний (против 7 в 2018 г.) в 4 районах области: Лужский — 4, Тихвинский — 4 и по одному в Бокситогорском и Волосовском. Среди детей до 17 лет случаев заболеваний не зарегистрировано. Заражение ГЛПС чаще всего происходило на дачных участках, при уборке в доме и нежилых подсобных помещениях, а также вследствие употребления загрязненной грызунами пищи и воды. Основным носителем вируса и источником заражения людей на территории Ленинградской области являлась рыжая полевка, на ее долю приходится более 50% положительных проб [9].

Ключевым звеном патогенеза ГЛПС является поражение сосудов, сопровождающееся повышенной проницаемостью сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции, развитием ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в почках: возникают участки некрозов и кровоизлияний, ишемические инфаркты, десквамация и отложение фибрина в канальцах, что приводит к развитию обструктивного сегментарного гидронефроза. В печени, поджелудочной железе, центральной нервной системе (ЦНС), эндокринных железах, желудочно-кишечном тракте также возникают патологические изменения в виде полнокровия, кровоизлияний, дистрофии, стазов, отеков и некрозов [8, 9].

В клинической картине ГЛПС выделяют 4 стадии: лихорадочную, олигурическую, полиурическую и реконвалесценции. Инкубационный период колеблется от 7 до 46 суток (в среднем составляет 21–28 суток). Заболевание, как правило, начинается остро: лихорадочная стадия болезни продолжается 1–3 сут и характеризуется повышением температуры тела до 38–40°С, ознобом, сухостью во рту, жаждой, головной болью, мышечными болями. Олигурическая стадия длится от 2–4 до 12 сут, на протяжении которых сохраняется лихорадка, появляются боли в поясничной области, животе, тошнота, рвота. Состояние может быть крайне тяжелым, усиливаются сухость во рту, жажда, бессонница, у 50–60% больных развивается тромбгеморрагический синдром (кровоизлияния в склеры, петехиальная сыпь, носовые, почечные, кишечные кровотечения). Отмечаются одутловатость лица, пастозность век, олигурия, в тяжелых случаях — анурия. Полиурическая стадия характеризуется улучшением состояния: нормализуется температура тела, исчезают отеки, боли в области поясницы, увеличивается диурез. Период реконвалесценции продолжа-

ется до 6 мес., основными проявлениями являются общая слабость, повышенная жажда, полиурия и никтурия. Лабораторным подтверждением диагноза ГЛПС является наличие специфических антител класса IgM в крови, а также нарастание титра антител к возбудителю в реакции иммунной адгезии-агглютинации в динамике [9].

Таким образом, ГЛПС — заболевание, не эндемичное для Санкт-Петербурга и Ленинградской области, редко встречающееся в детском возрасте. Настороженность врачей-педиатров в отношении ГЛПС довольно низкая. Кроме того, клиническая диагностика на ранних этапах заболевания представляет определенные сложности и требует дифференциального диагноза со многими инфекционными заболеваниями, протекающими с синдромами интоксикации, лихорадкой и поражением почек.

Клинический случай

Представляем случай ГЛПС у больной в возрасте 1 год 8 месяцев., находившейся на лечении в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (СПбГПМУ) в ноябре — декабре 2019 г. Девочка поступила в стационар с диагнозом направления: «Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная».

Анамнез жизни. Ребенок от I беременности, I срочных родов путем кесарева сечения на 39–40 неделе беременности. Вес при рождении — 2750 г, длина тела — 50 см. Девочка находилась на грудном вскармливании до 1 года 5 мес.; перенесенные заболевания — частые ОРВИ, 2 эпизода ангины. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом «Нарушение сна». Травм, операций, гемотрансфузий, контактов с инфекционными больными, в том числе туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами не отмечено. Вакцинация — по Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации. Аллергоанамнез не отягощен. Ребенок посещает детское учреждение.

Анамнез болезни. Девочка заболела 01.11.2019 г., когда появился сухой кашель на фоне нормальной температуры тела. 05.11.2019 г. отмечался подъем температуры тела до 38,5°С, появилась пятнисто-папулезная сыпь на туловище. В течение следующих 3 суток сохранялась фебрильная лихорадка (38,0–39,0°С), кашель приобрел характер влажного, на туловище — сыпь по типу «крапивницы». Девочка осмотрена врачом-педиатром: диагностировано острое респираторное заболевание (ОРЗ), назначена антибактериальная терапия (амоксиклавин внутрь в разовой дозе 80 мг 3 раза в сут.). Лечение оказалось неэффективным, через 3 дня произведена смена антибактериального препарата, назначен цефуроксим внутрь 125 мг 2 раза в сут. На протяжении последующих 3 дней уси-

лился кашель, сыпь выросла и распространилась на конечности.

11.11.2019 г. (11-й день болезни) девочка госпитализирована в Пикалевскую городскую больницу, где 4 суток находилась на лечении с диагнозом «ОРЗ, бронхит. Аллергическая сыпь неуточненной этиологии». Больная получала цефотаксим внутримышечно (в/м) 600 мг 2 раза в сут, симптоматическую терапию. На фоне проводимой терапии ребенок продолжал лихорадить до 38,0–39,0°C, сохранялась сыпь.

15.11.2019 г. (15-й день болезни) переведена в СПбГПМУ с диагнозом: «острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная. Аллергическая сыпь неуточненной этиологии».

Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести, мать предъявляет жалобы на повышение температуры тела у ребенка, заложенность носа, малопродуктивный кашель, снижение аппетита. Лихорадит до 38,7° С, пьет неохотно. В момент осмотра на неизменном фоне кожи лица, туловища, верхних и нижних конечностей обильная ярко-розовая пятнисто-папулезная сыпь, местами с тенденцией к слиянию на спине и нижней части живота (рис. 1, 2).

Лимфатические узлы тонзиллярной группы до 2,0 см в диаметре, подвижные, эластичные, безболезненные при пальпации. Носовое дыхание затруднено, скудное слизисто-гнойное отделяемое. Слизистые оболочки полости рта чистые, розовые. Язык обложен белым налетом. В ротоглотке яркая разлитая гиперемия, гипертрофия небных миндалин (II ст.), на их поверхности единичные мелкоостровчатые беловатые налеты с обеих сторон. ЧД 25 в мин. Аускультативно над всей поверхностью легких дыхание жесткое, справа в нижних отделах — ослабленное, по задней поверхности — жужжащие, рассеянные хрипы. ЧСС 123 в мин.



Рис. 1. Пятнисто-папулезная сыпь на лице и руках



Рис. 2. Пятнисто-папулезная сыпь на туловище, руках и ногах

Тоны сердца ясные, ритмичные, границы абсолютной и относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Менингеальные симптомы отрицательные. Стул оформлен, диурез снижен.

На основании клинико-anamnestических данных ребенку установлен предварительный диагноз. Основной: Лакунарная ангина средней степени тяжести. Сопутствующий: ОРВИ, ринофарингит средней степени тяжести. Аллергическая сыпь неуточненной этиологии. Осложнение: острый obstructивный бронхит, без дыхательной недостаточности (ДН0). Учитывая наличие синдромов острого тонзиллита, лимфоаденопатии, острого аденоидита, сыпи проводился дифференциальный диагноз с инфекционным мононуклеозом, экзантемами.

Данные клинического анализа крови от 16.11.2019 г. свидетельствуют о наличии признаков бактериального воспаления: лейкоцитоз ($17,2 \times 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез (66,6%) с палочкоядерным (8%) сдвигом влево, СОЭ — 58 мм/ч. В биохимическом анализе крови установлено повышение СРБ до 75,4 мг/л. Коагулограмма без патологии. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови вирус Эпштейна — Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6 типа (HHV6), парвовирус B19 не обнаружены. Иммуноферментным анализом выявлены IgG к CMV. Бактериологический анализ материала из ротоглотки выявил *Streptococcus viridans* (умеренное количество), *Candida spp.* (единичные колонии), *Klebsiella oxytoca* (умеренное количество), *Enterobacter spp.* (значительное количество).

Рентгенологически (18.11.2019 г.) в легких инфильтративных изменений не выявлено, с обе-

их сторон в нижнемедиальных отделах отмечено сгущение легочного рисунка за счет перибронхиальных изменений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило умеренную гепатоспленомегалию. Реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозными (ОЗ, О9), псевдотуберкулезным диагностикумами отрицательная.

Общий анализ мочи не выполнен (моча не собрана, от постановки катетера мать категорически отказалась).

С момента поступления в стационар в связи с наличием клинических симптомов бактериальной инфекции и лабораторных признаков воспалительной реакции назначен антибиотик. Выбор линкомицина (в/м 125 мг 2 раза в сут.) обусловлен высокой вероятностью аллергического генеза имеющейся у ребенка сыпи. Патогенетическая и симптоматическая терапия включала внутривенное (в/в) введение солевых растворов, ингаляции с пульмикортом, муколитические, антагистаминные препараты, сосудосуживающие капли в носовые ходы. Несмотря на проводимое лечение, у ребенка в течение 3 суток сохранялась фебрильная лихорадка (до 39,7° С) с кратковременным эффектом от жаропонижающих препаратов. Коллективно принято решение о замене антибактериального препарата на цефтриаксон (в/м 500 мг 2 раза в сут.).

В динамике 18–20.11.2019 г. (18-20-й дни болезни) состояние ребенка оставалось среднетяжелым, продолжала лихорадить до 39,0° С, характер сыпи сохранялся, однако исчезли налеты и уменьшились воспалительные изменения в ротоглотке, со стороны мочевыделительной системы отмечено некоторое снижение диуреза. Мониторинг лабораторных показателей 19.11.2019 г. установил в биохимическом анализе крови наличие диспротеинемии (снижение общего белка, альбумина, повышение альфа 1 и 2 белковых фракций), снижение уровня мочевой кислоты, натрия и повышение креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина (табл.).

21–22.11.2019 г. (21–22-й дни болезни) состояние больной по-прежнему средней степени тяжести, высоко лихорадит (до 40,0°С), на коже туловища и конечностей пятнистая сыпь красно-бурого цвета с геморрагическим пропитыванием, местами сливная, без новых элементов (рис. 3).

Имеют место периферические отеки в области век, голеней, голеностопных суставов, стоп. Диурез резко снижен, в моче обнаружены эритроциты (165,00 кл/мкл), лейкоциты (47,00 кл/мкл), билирубин (17,00 мкмоль/л).

В анализе крови выраженная тромбоцитопения ($16 \times 10^9/\text{л}$ 21.11.2019 г. по сравнению с $387 \times 10^9/\text{л}$ от 16.11.2019 г.), нарастание СРБ (до 234 мг/л), ферритина (до 3699 мкг/л), повышение АЛТ (67 е/л), АСТ (62 е/л) (см. табл.).

Таблица

Показатели биохимического анализа крови в динамике

Дата	16.11.19 – 19.11.19	21.11.19	25.11.19
Общий белок, г/л	45,0	58,0	64,0
Альбумин, г/л	39,7	—	34,0
Альфа 1, %	14,9	—	—
Альфа 2, %	21,2	—	—
Бета 1, %	6,3	—	—
Бета 2, %	2,8	—	—
Гамма, %	15,1	—	—
АЛТ, ед/л	25,0	62,0	36
АСТ, ед/л	35,0	67,0	23
Общий билирубин, мкмоль/л	4,0	7,30	4,90
СРБ, мг/л	75,4	254,20	52,10
Мочевина, ммоль/л	3,60	7,50	4,50
Креатинин, ммоль/л	0,035	0,036	0,036
Мочевая кислота, ммоль/л	0,12	0,25	0,13
Ферритин, мкг/л	3699,30	7106,10	—



Рис. 3. Пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим пропитыванием на туловище

На основании клинико-лабораторных данных комиссионно с участием врача-нефролога установлен диагноз «Нефротический синдром с гематурией, лейкоцитурией». В терапию добавлены: преднизолон внутрь в суточной дозе 2 мг/кг, препараты калия и кальция, витамин Д3, витамин В6, инфузии альбумина с последующим струйным введением лазикса, антикоагулянты. Антибактериальная терапия дополнена назначением метронидазола (внутри в суточной дозе 125 мг).

В течение последующих 6 дней на фоне проводимой терапии отмечалась нормализация температуры тела, снижение симптомов интоксикации и выраженности синдрома экзантемы, постепенное исчезновение пастозности век и отеков

на ногах, однако диурез оставался сниженным (26.11.2019 г. выпито жидкости — 500 мл, введено в/в солевых растворов — 500 мл, выделено — 800 мл). Обращает на себя внимание сохраняющиеся повышенная возбудимость и особенности психоэмоционального состояния (на каждый контакт медицинского персонала реагирует плачем). Положительная динамика клинической симптоматики коррелировала с лабораторными данными: в биохимическом анализе крови от 25.11.2019 г. снижение АЛТ до 36 ед/л, АСТ — до 23 ед/л, СРБ — до 52,10 мг/л (см. табл.). 27.11.2019 г. отмечается значительное снижение в моче количества эритроцитов — до 4,00 кл/мкл, лейкоцитов — до 4,00 кл/мкл, удельного веса — 1,005.

На 4-й неделе болезни от матери ребенка получены дополнительные эпидемиологические данные — об имеющихся случаях ГЛПС в районе проживания (Бокситогорский район Ленинградской области), на основании чего принято решение обследовать ребенка на наличие специфических антител к Hantaan-вирусу. Результат серологического обследования показал присутствие специфических IgM- и отсутствие IgG- антител.

29.11.2019 г. (29-й день болезни) отмечается ухудшение состояния ребенка, обусловленное наложением ОРВИ (повышение температуры тела, насморк, кашель), в терапию добавлены интерферон $\alpha 2b$ интраназально, анаферон детский. В связи с обнаружением в материале из ротоглотки *Klebsiella oxytoca* и *Enterobacter* spp. в соответствии с данными антибиотикограммы назначен цефепим (в/в 625 мг 2 раза в сут.). К 4-му дню от начала ОРВИ температура тела нормализовалась, катаральные явления исчезли. В период с 04.12.2019 г. по 13.12.2019 г. состояние ребенка оставалось средней степени тяжести, продолжала получать комплексное лечение.

С 14.12.2019 г. (44-й день болезни) у девочки вновь отмечается подъем температуры тела до фебрильных цифр, появляется малопродуктивный кашель, рентгенологически выявлены очагово-инфильтративные изменения в легких (S3 слева). В клиническом анализе крови (18.12.2019) присутствуют признаки бактериального воспаления, уровень прокальцитонина — 10 нг/мл. Диагностирована левосторонняя сегментарная пневмония, назначена комбинированная антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам в/в 500 мг 3 раза в сут. + линезолид в/м 125 мг 3 раза в сут.). На основании обнаружения CMV в крови методом ПЦР и выявленного ранее наличия IgG к CMV установлена персистирующая цитомегаловирусная инфекция и принято решение дополнить комплекс терапии препаратом нецитотект № 3 через день.

В дальнейшем отмечено постепенное улучшение состояния и самочувствия: температура тела

нормализовалась к 17.12.19 г. (47-й день болезни), кашель купирован к 25.12.19 г. (57-й день болезни).

На основании клинико-эпидемиологических данных (острое начало заболевания, наличие лихорадки, тромбогеморрагического синдрома, олигурии, анурии, сведений о случаях ГЛПС по месту жительства ребенка), а также обнаружения специфических IgM-антител к Hantaan-вирусу заболевание расценено как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом Хантаан-вирусной этиологии средней степени тяжести: нефротический синдром с гематурией, лейкоцитурией, тяжелый; функция почек сохранна. Нефротический гиповолемический криз от 22.11.2019 г.

Заболевание протекало на фоне вирусно-бактериальной инфекции с поражением ротоглотки, дыхательных путей, легких и ЛОР-органов: ОРВИ (ринофарингит; обструктивный бронхит), острый двусторонний катаральный отит, лакунарная ангина, левосторонняя пневмония с локализацией S3. Сопутствующие заболевания: аллергическая сыпь неуточненной этиологии, аллергический ринит, персистирующая цитомегаловирусная инфекция, кандидоз слизистых оболочек полости рта.

В стационаре больная получила комплексное лечение, включающее средства этиотропной (антибактериальные и противовирусные), патогенетической (преднизолон в стартовой дозе 2 мг/кг массы тела в сутки с постепенной отменой общей продолжительностью 4 нед., антикоагулянты, антигистаминные препараты, глюкозо-солевые растворы — в/в капельно) и симптоматической (муколитики, деконгестанты, витамины группы В и Д, биопрепараты) терапии.

30.12.2019 г. (60-й день болезни) девочка в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение врача-нефролога и врача-инфекциониста по месту жительства.

Обсуждение

Распространение хантаан-вирусов носит повсеместный характер, факт их обнаружения отмечен практически во всем мире, кроме Антарктического континента. В то же время клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только в странах Евразии. Имеющиеся данные о ГЛПС у детей свидетельствуют о доминировании в клинической картине инфекционно-токсического синдрома (при всех формах заболевания лихорадка — в 100% случаев); изменениях в анализах мочи у всех больных в острый период; развитии анурии только у больных с тяжелой формой заболевания. Развитие гепатита, как правило, не сопровождается нарушением пигментного обмена. Летальные исходы ГЛПС не зарегистрированы [10 — 13].

Представленный клинический случай подтверждает сложность диагностики ГЛПС у детей

на ранних этапах заболевания. Полиморфизм клинических симптомов, наличие сопутствующих заболеваний внесли значительные трудности в постановку раннего клинического диагноза. Следует отметить, что вовремя не был тщательно собран эпидемиологический анамнез, в результате диагноз геморрагической лихорадки с почечным синдромом был установлен на 4-й неделе болезни после соответствующего лабораторного обследования. При этом проводимое с первых дней пребывания в стационаре лечение включало весь необходимый комплекс патогенетической и симптоматической терапии в соответствии с имеющимися клиническими синдромами и сопутствующими заболеваниями. В настоящее время на фоне низкой заболеваемости ГЛПС, особенно в раннем детском возрасте, отсутствует настороженность врачей-инфекционистов и педиатров в отношении данного заболевания. Следовательно, актуальной является проблема повышения уровня знаний педиатров в области так называемых редких инфекций, в том числе ГЛПС, в частности, путем включения соответствующих тем в циклы повышения квалификации специалистов.

Таким образом, анализируемый случай свидетельствует, что для ранней постановки диагноза необходимы: тщательный сбор и анализ эпидемиологических данных, детальная оценка всех клинических симптомов заболевания в динамике, своевременное использование лабораторных методов исследования. Особое внимание следует обратить на необходимость постоянной настороженности и повышения квалификации врачей-педиатров в отношении возможных природно-очаговых заболеваний.

Литература

1. Валишин, Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Д.А. Валишин, Ю.Я. Венгеров // Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 835—843.
2. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» Клинические рекомендации «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых» Утверждены решением пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/glps.pdf> (дата обращения 7.06.2020).
3. Евсеев, А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование / А.Н. Евсеев. — Хабаровск: Омега-Пресс, 2010. — 293 с.
4. Геморрагические и риккетсиозные лихорадки: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета / под ред. проф. В.Н. Тимченко. — СПб.: ГПМА, 2000. — 27 с.
5. Инфекционные болезни у детей : учебник для педиатрических факультетов мед. вузов (4е изд., испр. и доп.) /

И.Д. Анненкова [и др.]; под ред. проф. В.Н. Тимченко. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 623 с.

6. Любушкина, А.В. Прогнозирование тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.В. Любушкина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 35—39.

7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу : Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году». [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://78.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484 (дата обращения 29.07.2020).

8. Федеральная Служба по Надзору в Сфере Защиты Прав Потребителей и Благополучия Человека. Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области // «Материалы к государственному докладу О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ленинградской области в 2019 году» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://47.rosпотребнадзор.ru/sites/default/files/materialy_k_gosdokladu_leningradskaya_oblast_v_2019_g.pdf (дата обращения 29.07.2020).

9. Савицкая, Т.А. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. — № 2. — С. 30-36. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-30-36> (дата обращения 7.06.2020).

10. Свистунова, Н.В. Клинический случай сочетанной инфекционной патологии (ветряной оспы и геморрагической лихорадки с почечным синдромом) у пациента с распространенным псориазом / Н.В. Свистунова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 133—137.

11. Ткаченко, Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2016. — № 15(3). — С. 23—34.

12. Zhang L. Analysis of improperly diagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and a review of the literature / L. Zhang, Ma Q., Zhang Y. et al. // BMC Nephrol. 20, 383 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1562-0>

References

1. Valishin D.A., Vengerov YU.YA. Hemorrhagic fever with renal syndrome / D.A. Valishin, Yu.Ya. Vengerov // Infectious Diseases: National Guide / Ed. N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerova. — M.: GEOTAR-Media, 2009. — P. 835—843.
2. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases" Clinical recommendations "Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults" Approved by a decision of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014. [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/glps.pdf> — (accessed June 7, 2020).
3. Evseev A.N. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Patho-and morphogenesis, macro- and microscopic examination. / Khabarovsk: Omega-Press, 2010. — 293 p.
4. Hemorrhagic and rickettsial fevers: a teaching aid for students of the medical faculty / ed. prof. V.N. Timchenko. — SPb., GPMA, 2000. — 27 p.

6. Infectious diseases in children: a textbook for pediatric faculties honey. Universities (4th ed., Rev. And add.) / I.D. Annenkova [et al.]; under the editorship of prof. V.N. Timchenko. — St. Petersburg: SpetsLit, 2012. — 623 p.

7. Lyubushkina A. B. Prediction of the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome / A.B. Lyubushkina, L.L. Popova, G.V. Ailments and others // Journal of Infectology. — 2019 — 11 (2). — P. 35–39.

8. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Directorate of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the city of St. Petersburg // State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in St. Petersburg in 2019". [Electronic resource]. — Access mode: http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484 (date of access July 29, 2020).

9. Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare. «Office of Rospotrebnadzor in the Leningrad Region»: Materials for the state report on the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Leningrad Region in 2019 [Electronic resource]. — Access mode: http://47.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/materialy_k_gosdokladu_leningradskaya_oblast_v_2019_g.pdf (date of access July 29, 2020).

10. Savitskaya T.A. A review of the current epidemiological situation on the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and a forecast of the incidence in the Russian Federation in 2019 / T.A. Savitskaya, V.A. Trifonov, G.Sh. Isaeva et al. // Problems of especially dangerous infections. 2019. — No. 2. — From 30-36. [Electronic resource]. — Access mode: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-30-36> (date of access 07.06.2020).

11. Svistunova N.V. A clinical case of a combined infectious pathology (chickenpox and hemorrhagic fever with renal syndrome) in a patient with advanced psoriasis / N.V. Svistunova, I.P. Baranova., O.A. Zykhova, D.Yu. Kurmaeva // Journal of Infectology. 2019. — 11 (2). — P.133–137.

12. Tkachenko E.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome (history, problems and prospects of study) / E.A. Tkachenko, T.K. Dzagurova, A.D. Bernstein. // Epidemiology and Vaccine Prevention. 2016. — 15 (3). — P.23-34.

13. Zhang L. Analysis of improperly diagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and a review of the literature / L. Zhang, Ma Q., Zhang Y. et al. // BMC Nephrol. 20, 383 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1562-0>

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

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

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: anya19@bk.ru

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

Савенкова Надежда Дмитриевна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)416-52-86, e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Ревна Мария Олеговна — заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)416-52-48, e-mail: revnoff@mail.ru

Графская Ирина Ивановна — врач-педиатр, пульмонолог педиатрического отделения № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-50-98, 8(812)416-52-72, e-mail: Irgrafts@list.ru

Яковлева Тамара Вячеславовна — врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)542-57-98, e-mail: infection-2@mail.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

ЮРИЮ ВЛАДИМИРОВИЧУ ЛОБЗИНУ – 70 ЛЕТ

22 ноября 2020 г. выдающемуся инфекционисту и организатору здравоохранения, генерал-майору медицинской службы, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору **Юрию Владимировичу Лобзину** исполнилось **70 лет**.

Ю.В. Лобзин является ярким представителем врачебной семейной династии. Он родился в 1950 г. в городе Порт-Артур в семье военно-морского врача. Служебная и профессиональная деятельность Ю.В. Лобзина неразрывно связана с медициной, начиная с момента поступления на учебу в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. Военная служба была неразрывно связана с Военно-медицинской академией, в которой проходило становление Ю.В. Лобзина как ученого, врача-клинициста, высококлассного специалиста в области военной эпидемиологии и инфекционных заболеваний. Все это позволило достойно и по праву последовательно занимать должности от врача войсковой части до генерал-майора медицинской службы.

Уже в годы обучения в академии Ю.В. Лобзин активно занимался изучением инфекционных болезней. После окончания академии с золотой медалью в 1974 г., в течение 3 лет служил в Северном флоте в должности врача войсковой части и затем старшего врача-специалиста корабельной группы специализированной медицинской помощи.

Приобретенный во время прохождения службы в войсковом звене опыт, продолжение начатых в годы учебы научных исследований, актуальность проблемы инфекционных болезней оформили выбор специальности, который привел Юрия Владимировича в 1977 г. в адъюнктуру при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После успешного окончания адъюнктуры он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную ближайшим и отдаленным исходам менингококковой инфекции у лиц молодого возраста, возможностям их реабилитации. С 1980 г. Ю.В. Лобзин — преподаватель кафедры инфекционных болезней. В 1988 г. защитил докторскую диссертацию по вопросам реабилитации инфекционных больных в военно-медицинских учреждениях, что послужило в последующем основой для развития нового направления в науке и практике — реабилитации больных, перенесших инфекционные заболевания. В 1991 г. Ю.В. Лобзину присвоено звание профессора. С 1994 г. он —



начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации, с 2001 г. — заместитель начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по научной работе. Этот период деятельности высветил блестящие клинические и организаторские способности Ю.В. Лобзина. Под его методическим руководством и при его непосредственном участии была создана и внедрена система оказания медицинской помощи инфекционным больным советской и российской армии, что позволило в 16 раз снизить летальность среди инфекционных больных в Афганистане (1979—1989 гг.) и избежать ее в Чечне (1995, 1999 гг.). Разработанная им система реабилитации позволила существенно сократить частоту хронизации и инвалидизации после инфекционных болезней.

В 2000 г. Ю.В. Лобзин избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2002 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». С 2001 г. по совместительству является заведующим кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова). В 2007 г. Ю.В. Лобзин избран

академиком (действительным членом) Российской академии медицинских наук.

С 2008 г., после увольнения из Вооруженных сил РФ — директор Научно-исследовательского института детских инфекций (с 2018 г. Детский научно-клинический центр инфекционных болезней), с 2020 г. — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Ю.В. Лобзин возглавил центр в сложный для учреждения период — постперестроечного хаоса и упадка. В результате огромных усилий была разработана 5-летняя Федеральная адресная инвестиционная программа реконструкции. В условиях интенсивной стройки и ремонта коллектив не прекращал работу. В настоящее время Детский научно-клинический центр инфекционных болезней — ведущее учреждение страны по профилю инфекционных болезней у детей, учреждение с многолетней историей и современный центр, оснащенный инновационным диагностическим и лечебным оборудованием, с организацией новых направлений деятельности, который стал уникальным научно-практическим учреждением, сочетающим возможности оказания медицинской помощи детям с инфекционными и паразитарными заболеваниями, использующим и внедряющим для этих целей современные медицинские технологии, которые в большинстве случаев являются результатами научных исследований по многим проблемам инфекционных заболеваний.

С 2009 г. по настоящее время Юрий Владимирович — главный внештатный специалист Министрства здравоохранения Российской Федерации по инфекционным болезням у детей.

Академик РАН Ю.В. Лобзин является ведущим ученым России, высокопрофессиональным врачом, педагогом и организатором здравоохранения. Сферой его научных интересов на протяжении всей трудовой деятельности являются вопросы изучения инфекционных болезней: разработка теоретических основ военной эпидемиологии как самостоятельного научного направления в современной профилактической медицине, совершенствование системы профилактики инфекционных заболеваний и оказания медицинской помощи инфекционным больным; разработка и внедрение научно-обоснованных инновационных методов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики острых, хронических и персистирующих инфекций, в том числе в условиях локальных военных конфликтов и катастроф.

Возглавив Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Ю.В. Лобзин развил новые научно-клинические направления изучения аспектов инфекционной патологии, создал новые научно-диагностические лаборатории и отделы, явился инициатором разработки и внедрения ин-

новаций, позволивших совершенствовать рациональные методы диагностики и лечения инфекций. Под руководством Ю.В. Лобзина создана система оказания медицинской помощи при менингококковой инфекции с применением в лечении пациентов экстракорпоральных методов, позволивших в 2,5 раза снизить летальность при септических состояниях. Исследованиями Ю.В. Лобзина обоснован научный подход к реабилитации инфекционных больных. Усовершенствован Национальный календарь прививок, внедрены в практику использования новые вакцины, отработаны персонализированные методики вакцинирования с использованием индивидуальных схем медикаментозной коррекции, позволяющих свести к минимуму заболеваемость управляемыми инфекциями у детей групп риска.

Ю.В. Лобзиным сформулированы основные положения национальной целевой программы «Совершенствование системы оказания помощи детям и их родителям, больным инфекционными болезнями, для предотвращения прогнозируемой инвалидизации, врожденной патологии и детской смертности», разработаны нормативные документы Минобороны России и Минздрава России, регламентирующие основные принципы, объем, критерии оценки качества оказания медицинской помощи инфекционным больным, требования к профессиональной деятельности врача-инфекциониста, штатно-структурной организации и оснащению профильных медицинских организаций и многое другое.

Ю.В. Лобзин — автор более 1000 научных публикаций, 28 патентов, а также 3 открытий. Под его научным руководством защищено 25 докторских и 48 кандидатских диссертаций. Ю.В. Лобзин сформировал научные школы по проблемам: «Организация оказания медицинской помощи инфекционным больным» и «Военная эпидемиология». Его ученики успешно развивают разработанные им научные направления, возглавляют научные и медицинские организации страны.

Ю.В. Лобзин — активный участник общественной жизни научного сообщества: председатель диссертационного совета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, вице-президент национальных и международных научных обществ, член координационных и экспертных советов инфекционного профиля. Член экспертного совета комитета Государственной Думы по обороне. Является председателем проблемной комиссии № 4 НТС ФМБА России «Проблемы биологической безопасности и инфекционные болезни: эпидемиология, профилактика и лечение», главным редактором научно-практического издания «Журнал инфекто-

логии», биомедицинского журнала «Medline.ru», членом редакционных коллегий и советов 29 научных журналов.

Ю.В. Лобзин является лауреатом премий Правительства Российской Федерации в области образования, Правительства Санкт-Петербурга в области физиологии и медицины им. И.П. Павлова, награжден медалью «В память окончания боевых действий в Афганистане», орденом «За военные заслуги», «Орденом почета» и многими другими наградами. Имеет благодарности и почетные грамоты от Минздравсоцразвития России, Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, Федерального медико-биологического агентства за организацию работы по обеспечению готовности к своевременному и

эффективному оказанию медицинской помощи, ликвидации эпидемических очагов и медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций в Российской Федерации.

Высокий профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям на любом месте своего служения охране здоровья людей, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, а также доброжелательность снискали Ю.В. Лобзину заслуженный авторитет и уважение среди медицинской и научной общественности.

В день Вашего юбилея, уважаемый Юрий Владимирович, примите искренние поздравления и пожелания крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, счастья в жизни и дальнейших творческих успехов!

*В.М. Волжанин — ученый секретарь Детского
научно-клинического центра инфекционных болезней,
к.м.н., доцент*

*С.В. Рычкова — ведущий научный сотрудник,
руководитель отдела организации медицинской
помощи Детского научно-клинического центра
инфекционных болезней, д.м.н., профессор*

*Л.Н. Коновалова — старший научный сотрудник
научно-организационного отдела ФГБУ ДНКЦИБ
ФМБА России, к.м.н.*

ХРОНИКА

17–18 сентября 2020 г. в Санкт-Петербурге состоялась **12-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2020»**.

Конференция, проходящая традиционно летом, в период белых ночей, в связи со сложившейся эпидемической обстановкой на этот раз была перенесена на сентябрь и проведена в новом, гибридном формате: большая часть специалистов следили за выступлениями лекторов онлайн, в то время как небольшое количество участников могли присутствовать в зале.

В этом году особое внимание организаторов конференции было уделено проблеме вирусного гепатита В, которой была посвящена программа обеих пленарных сессий первого дня работы. В докладах ведущих мировых специалистов в области гепатологии, в том числе генерального секретаря Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) Томаса Берга, были блестяще отражены все новейшие тенденции и достижения в области диагностики и лечения хронического гепатита В, расставлены акценты на правильной интерпретации результатов обследования для конкретизации фазы течения инфекционного процесса и определения показаний к назначению противовирусной терапии. Нашими зарубежными коллегами был представлен подробный обзор имеющихся на настоящий момент рекомендаций ведущих мировых ассоциаций по изучению печени, оценены существующие подходы к назначению противовирусной терапии хронического гепатита В, а также перспективы в лечении вирусного гепатита D.

В рамках третьей пленарной сессии лекторами из Швейцарии, Франции и США было уделено внимание новым препаратам для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) как основных на сегодняшний день причин гепатоцеллюлярной

карциномы (ГЦК) в развитых странах. Большой акцент был сделан на неинвазивных маркерах диагностики этих заболеваний, имеющих ключевое значение для выбора тактики мониторинга пациентов с НАЖБП и НАСГ.

Необходимо отдельно отметить симпозиум, посвященный диагностике и лечению ГЦК. Экспертами было уделено внимание факторам риска возникновения этого заболевания, затронуты вопросы эффективного скрининга, подробно освещены инновационные подходы к терапии ГЦК.

Что касается хронического гепатита С, то основное внимание было уделено вопросам достижения целей элиминации HCV-инфекции, в том числе в Российской Федерации. И в этом плане терапия особых групп пациентов, а также повышение охвата лечением рассматривается как ключевой фактор достижения поставленных задач перед мировым и отечественным здравоохранением в этой области.

В целом, можно отметить, что проходящая ежегодно Международная конференция «Белые ночи гепатологии», несмотря на сложившуюся сложную эпидемическую обстановку, повлиявшую в том числе на формат проведения мероприятия, сохранила позиции одного из важнейших событий в профессиональном сообществе специалистов, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями печени в нашей стране. Это стало возможным как за счет привлечения ведущих российских и международных экспертов в этой области, так и за счет блестящей технической организации, обеспечившей бесперебойный доступ всех желающих к онлайн-платформе конференции.

Организационный комитет с оптимизмом смотрит в будущее и вновь говорит всем участникам: «До встречи в следующем году в Санкт-Петербурге!»

СОДЕРЖАНИЕ (№1, 2020)

Обзор

Воробьев С.В., Шалепов К.В., Спаськова Е.В., Савичева А.М., Григорьев А.Н. Инфекционные агенты как фактор риска развития болезни Альцгеймера.....	5
Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Каспарова Е.А. Акантамебные поражения роговицы (диагностика) (обзор литературы)	14
Гречанин С.В., Поздняк В.В., Хуторянская Ю.В., Кульбах О.С., Багатурян Г.О. Доказательная база отсутствия связи между профилактическими прививками и расстройствами аутистического спектра (обзор литературы)	23

Оригинальное исследование

Фомина М.Ю., Титова М.А. Проблемы дифференциальной диагностики очаговых поражений головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией. 35	
Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., Жабров С.С., Сукачев В.С., Лобзин Д.Ю., Шахманов Д.М., Лавренчук Д.В., Карякин С.С., Саулевич А.В., Потехин И.В., Плотноков К.П. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных хроническим гепатитом С и абдоминальным ожирением	40
Леонова Г.Н., Сомова Л.М., Белоков С.И. Молекулярно-генетическая характеристика патогенности вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа.....	48
Бабаченко И.В., Алексеева Л.А., Усков А.Н., Бессонова Т.В., Тян Н.С., Монахова Н.Е., Макаренко Е.В., Григорьев С.Г. Синдром системного воспаления в патогенезе респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.....	56
Доронин Н.Г., Хорошков С.Н., Максимов С.Л. Особенности выбора тактики и метода лечения внесуставных переломов длинных костей конечностей у людей, живущих с ВИЧ	65
Терешков Д.В., Мицура В.М. Диагностическое значение не прямых маркеров фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В	73
Белопольская М.А., Григорьева Т.Д., Аврутин В.Ю., Потанина Д.В., Дмитриев А.В., Яковлев А.А. Напряженность иммунитета к кори в различных группах населения.....	80
Мирзажанова Д.Б., Гулямов Н.Г. Динамика показателей цитокинов (IL-1, TNF, IL-4, IL-10) в процессе формирования различных исходов брюшного тифа	85
Леонов Д.А., Ножкин М.С., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Характеристика HCV-инфекции у онкогематологических больных	91

Клинический случай

Мелёхина Ю.Э., Шагрина О.В., Фролова Е.В., Борзова Ю.В., Шагилеева Е.В., Богомолова Т.С., Шурпицкая О.А., Климко Н.Н. Тяжелый грипп как фактор риска развития инвазивного аспергиллёза лёгких (клинический случай).....	96
Дунаева Н.В., Чирская М.А., Колпацкова Е.Ю., Романова С.Ю., Лапин С.В., Карев В.Е., Гусев Д.А. Эрадикация вируса гепатита С у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом и наличием мутаций D168E, L31V	104
Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Короид Н.В., Ермакова М.Н., Чебуркин А.А. Редкая форма генерализованной менингококковой инфекции, вызванной <i>Neisseria meningitidis</i> серогруппы W	111
Хроника	119
Правила для авторов	125

СОДЕРЖАНИЕ (№2, 2020)

Передовая статья

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

Обзор

Викторова И.Б., Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы)	12
Мазурина С.А., Гервазьева В.Б., Сверановская В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания	19
Черданцев А.П., Костинов М.П., Шмидт А.Д., Черданцева А.А. Вакцинация беременных против управляемых инфекций респираторного тракта	30

Оригинальное исследование

Домашенко О.Н., Паниева Д.С., Григасов В.А. Везикулёзный риккетсиоз: практические аспекты диагностики и лечения	38
Мартынова Г.П., Протасова И.Н., Кутищева И.А., Овчинникова О.П., Рокатански Н.А., Кончаков М.П. Пневмококковые менингиты у детей: клинико- эпидемиологические особенности, серотиповой пейзаж циркулирующих возбудителей в Красноярском крае	43
Харит С.М., Иоэфович О.В., Фригман И.В., Начарова Е.П., Тихомирова К.К. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения	50
Гусев Д.А., Леонова О.Н., Дугин С.Г., Смирнова Н.Л., Шеломов А.С. Эффективность работы мобильной бригады в комплексной паллиативной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией	58
Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Головачева Е.Г. Сравнительная клиническая эффективность лекарственных средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период сезонного подъема заболеваемости	63
Рубис Л.В. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В	71
Карабак И.А., Лобзин Д.Ю., Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические предикторы неблагоприятного течения хронического гепатита С	79
Зырянова Д.П., Астахова Е.М., Гашикова М.П., Исмаилова Т.Н., Бочаров Е.Ф., Чернов А.С., Тотменин А.В., Гашикова Н.М. Выявление ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам, среди жителей Томской области с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией	88
Епифанцева Н.В. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика и цитокиновый профиль вирусных диарей у взрослых	97
Петрова А.Г., Баянова Т.А., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания	104
Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей	113
Савченко М.А. Предвестники неэффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией	119

Гасилина Е.С., Франк А.А., Китайчик С.М., Кабанова Н.П., Бучина Г.А., Бочкарева Н.М., Борисова О.В., Полежаева Н.С., Санталова Г.В., Целкович Л.С., Балтер Р.Б. Сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейна — Барр и цитомегаловирусной) у детей 125	Хакимзиданова Ж.-К., Ястребова Е.Б., Тимченко В.Н., Гусев Д.А., Булина О.В. Особенности течения и терапии ВИЧ-инфекции у детей на разных стадиях заболевания..... 134
Эпидемиология	
Степенко А.В., Миндлина А.Я. Эпидемиологическая характеристика коклюша в Российской Федерации на современном этапе..... 142	
Рекомендации для врача	
Фригман И.В., Харит С.М., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гришнев А.А. Вакцинация пациентов с внутриутробной инфекцией 151	
Клинический случай	
Бородулина Е.А., Богданова Ю.В., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В., Вдоушкина Е.С., Широбоков Я.Е. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в лечении тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии 156	
Шарабханов В.В., Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В., Куделка Е.Н., Ляшенко Ю.И., Иванов К.С., Буланьков Ю.И., Коваленко А.Н., Яременко М.В., Чепракова В.А., Кувшинова Н.А. Течение генерализованной формы менингококковой инфекции у пациента призывного возраста, отказавшегося от специфической профилактики (клинический случай)..... 161	
Хроника 169	
Правила для авторов 172	

СОДЕРЖАНИЕ (№3, 2020)

Вступительное слово главного редактора академика РАН Лобзина Ю.В. 5
Дискуссионная статья

Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Стукова М.А., Лиознов Д.А. Быть или не быть: прогноз развития эпидемии COVID-19 в России..... 6

Оригинальное исследование

Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улуханова Л.У., Починяева Л.М. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности 12
Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19 ... 21
Гусев Д.А., Вашукова М.А., Федуняк И.П., Мусатов В.Б., Капачина В.А. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19..... 28
Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., Захаренко С.М., Сукачев В.С., Львов Н.И., Мальцев О.В., Лавренчук Д.В., Лапинов И.И., Шарабханов В.В., Мухтаров Р.М., Булыгин М.А., Потапенко В.Г., Маликова Е.А., Непомнящих М.Н., Мурсалов Б.Б., Шералиев А.Р., Первакова М.Ю., Лапин С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией,

вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование) 34
Чепурнов А.А., Шаршов К.А., Казачинская Е.И., Кононова Ю.В., Казачкова Е.А., Хрипко О.П., Юрченко К.С., Алексеев А.Ю., Воевода М.И., Шестопалов А.М. Антигенные свойства изолята коронавируса SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/202, выделенного от пациента в Новосибирске..... 42
Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты 51
Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И., Титова А.В., Вишневская Т.В., Кондратьев В.А., Грязнова И.А., Березина М.В., Золотова М.А., Волжанин В.М. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга 56
Обзор
Лобзин Ю.В., Черкашина И.В., Самойлова И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19... 64
Клинический случай
Ковальчук А.С., Кучерявенко А.Н. Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременной (клинический случай) 75
Пшениснгов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А., Костик М.М., Кондрашев И.А. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда (клинические случаи) 80
Авдошина Д.Д., Дьячков А.Г., Гусев Д.А. Тоцилизумаб в лечении системной воспалительной реакции у пациента с COVID-19 (клинический случай) 90
Уртаева К.К., Сучков В.Н. Случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента, находящегося на лечении программным гемодиализом 94
Хроника 99
Правила для авторов 100

СОДЕРЖАНИЕ (№4, 2020)**Обзор**

Викторова И.Б., Зимина 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., Симованьян Э.М. Иммунопатогенетическая значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей ... 23
Костинов М.П., Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Фейсханова Г.Р., Костинов А.М., Власенко А.Е., Полищук В.Б. Безопасность применения коклюшных вакцин у подростков 29
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 исходы..... 45

<i>Нестерова Ю.В., Орлов А.В., Бабаченко И.В.</i> Гиперреактивность бронхов у детей — реконвалесцентов коклюша.....	51
<i>Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В., Чернова Т.М., Павлова Н.В., Булина О.В., Назарова А.Н.</i> Характеристика противокорревого иммунитета у студентов педиатрического факультета медицинского университета.....	58
<i>Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А., Егер В.А., Барановская И.Л., Клотченко С.А., Токин И.И., Васин А.В.</i> Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017 — 2018 гг. и 2018 — 2019 гг.....	65
<i>Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И., Понировский Е.Н., Ганкина Н.Ю.</i> Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция — актуальная проблема?.....	72
<i>Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П., Пылаева Е.Ю., Коняев К.С., Шамшева О.В.</i> Поражение печени при кори.....	78
Эпидемиология	
<i>Зобов А.Е., Панов А.А., Кузин А.А., Кучеров А.А., Никушинов С.Н., Колосовская Е.Н., Артебякин С.В.</i> Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей.....	87
<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., Жулярова 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> Антенатальная 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.А.</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
СОДЕРЖАНИЕ (№5, 2020)	
Обзор	
<i>Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М.</i> Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины, диагностика.....	5
<i>Начарова Е.П., Харит С.М., Рулева А.А.</i> Судорожный синдром в поствакцинальном периоде: есть ли связь с вакциной?.....	15

Оригинальное исследование

<i>Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Кондратьев С.А., Марковкина И.А., Потемкина Е.Г., Кондратьев А.Н.</i> Частота инфекционных осложнений и особенности системного воспалительного ответа у больных с длительным нарушением сознания.....	21
<i>Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Гусев Д.А., Покровский В.В.</i> Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты.....	29
<i>Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М., Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х.</i> Информативность маркеров метаболизма железа в дифференциальной диагностике анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией.....	40
<i>Козлова О.П., Костик М.М., Кузнецова М.Д., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Шавкин А.А., Лигостаева Е.А., Копчак О.А., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.</i> Тяжелые грибковые инфекции у детей с ревматическими заболеваниями.....	48
<i>Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В.</i> Механизмы формирования постинфекционной гастроэнтерологической патологии у детей — реконвалесцентов ротавирусной инфекции.....	56
<i>Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Бабура Е.А., Михеенко О.П., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Молчанова Ж.Р., Горбатова Я.В., Харитонова М.Н., Зубова А.Н., Погребная Т.Н., Данилова В.И., Кухарчук С.В., Дудинская Е.В., Арбузова Т.В., Ломоносова В.И., Тотолян А.А.</i> Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19.....	62
<i>Самогова О.В., Кригер Е.А., Карамян В.Г., Рогушина Н.Л., Бровкова К.П.</i> Гуморальный иммунитет к коклюшу в диадах «Мать и дитя».....	72
<i>Перепелица С.А., Перминова Л.А., Степанян И.А., Захар Е.В.</i> Ультразвуковая характеристика иммунных органов у детей с инфекционным мононуклеозом.....	78
<i>Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Ножкин М.С., Романова М.А., Горчакова О.В.</i> Влияние вирусных инфекций на результаты трансплантации гемопозитических стволовых клеток у онкогематологических пациентов.....	85
<i>Жданов К.В., Саулевич А.В., Козлов К.В., Захаренко С.М., Сукачев В.С., Карев В.Е., Захаркив Ю.Ф., Потехин И.В., Мухтаров Р.М., Касьяненко К.В., Карякин С.С., Черненко М.Г.</i> Применение бициклола в терапии тяжелого фиброза печени: экспериментальное обоснование.....	93
<i>Личная Е.В., Белопольская М.А., Вербов В.Н., Яковлев А.А., Дмитриев А.В., Калинина О.В.</i> Частота выявления антител к белку core + 1 вируса гепатита С у «наивных» пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени и субтипа вируса гепатита С.....	101
<i>Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Алексеева Л.А., Чупрова С.Н., Бессонова Т.В., Константинова Ю.Е.</i> Роль кардиоферментов в диагностике инфекционных поражений сердца.....	107
<i>Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Мусина А.Р.</i> Инфекция вируса герпеса человека 7 типа у детей. Клинико-лабораторные аспекты.....	114

Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Имамова И.А., Ибрагимова Н.У., Игамбердиева С.Д. Факторы развития острого почечного повреждения при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, у детей	123
Помогаева А.П., Носарева О.Л., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Шахристов Е.В., Краснова Е.И., Васюнин А.В. Варианты течения псевдотуберкулеза у детей и вклад активации перекисного окисления липидов, дисбаланса антиоксидантной системы в их развитие	130
Ключникова И.А., Попов Д.А., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Диарея, ассоциированная с <i>Clostridium difficile</i> , в онкологической клинике	138
Эпидемиология	
Куклев Е.В., Топорков В.П., Мищенко А.И., Сафронов В.А., Иванова А.В., Матросов А.Н., Поспелов М.В., Карнаузов И.Г. Противоэпидемическая эффективность санитарно-просветительской работы с контингентами риска заражения чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы	145
Клинический случай	
Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В., Назарова А.Н., Чернова Т.М., Савенкова Н.Д., Ревнова М.О., Графская И.И., Яковлева Т.В., Булина О.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у ребенка раннего возраста	152
Юбилей	159
Хроника	162
Перечень статей за 2020 год	163
Правила для авторов	170

CONTENTS (№1, 2020)

Review

Vorobyev S.V., Shalepo K.V., Spasibova E.V., Savicheva A.M., Grigor'ev A.N. Infectious agents as a risk factor for Alzheimer's disease.....	5
Kasparov A.A., Marchenko N.R., Kasparova E.A. The acantamoeba lesions of the cornea (diagnosis) (Review of literature).....	14
Grechanyy S.V., Pozdnyak V.V., Khutoryanskaya Yu. V., Kul'bakh O.S., Bagaturiya G.O. Evidential base for lack of association between preventive vaccination and autism spectrum disorders (Literature review) ...	23

Original Research

Fomina M.Yu., Titova M.A. Problems of differential diagnosis of focal brain lesions in patients with HIV infection	35
Zhdanov K.V., Yaremenko M.V., Kozlov K.V., Zhabrov S.S., Sukachev V.S., Lobzin D.Yu., Shakhmanov D.M., Laurenchuk D.V., Karyakin S.S., Saulevich A.V., Potehin I.V., Plotnikov K.P. Non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with CHC and obesity	40
Leonova G.N., Somova L.M., Belikov S.I. Molecular-genetic characteristics of the tick-borne encephalitis virus pathogenicity of far eastern subtype.....	48
Babachenko I.V., Alekseeva L.A., Uskov A.N., Bessonova T.V., Tian N.S., Monakhova N.E., Makarenkova E.V., Grigoryev S.G. Syndrome of system inflammation in the pathogenesis of respiratory syncytial viral infection	56
Doronin N.G., Khoroshkov S.N., Maksimov S.L. Features of choosing the tactics and method of treatment of external joint frequencies of long external bones in people living with HIV.....	65
Tereshkov D.V., Mitsura V.M. The diagnostic value of indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B	73
Belopolskaya M.A., Grigoryeva T.D., Avrutin V.Yu., Potanina D.V., Dmitriev A.V., Yakovlev A.A. Measles immunity in different population groups.....	80
Mirzajanova D.B., Gulamov N.G. Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF), immunoregulatory (IL-4), and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the various outcomes of abdominal fever development.....	85
Lioznov D.A., Nozhkin M.S., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Characteristics of HCV infection in oncohematological patients	91
Clinical Case	
Melekhina Yu.E., Shadrivova O.V., Frolova E.V., Borzova Yu.V., Shagdileeva E.V. Bogomolova, T.S., Schurpitskaya O.A., Klimko N.N. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of severe influenza (case report)	96
Dunaeva N.V., Chirskaya M.A., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu., Lapin S.V., Karev V.E., Gusev D.A. Eradication of hepatitis C virus in patient with cryoglobulinemic vasculitis and mutations D168E, L31V	104
Mazankova L.N., Samitova E.R., Khoroid N.V., Ermakova M.N., Cheburkin A.A. Rare generalized form of meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup W	111
Chronicle	119
Instruction to autor	125

CONTENTS (№2, 2020)

Editorial

Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A.

Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19 5

Review

Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Kravtchenko A.V.

Clinical approach to lung diseases in HIV-infected patients (review) 12

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

Intestinal microbiota and allergic diseases 19

Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Shmitko A.D., Cherdantseva A.A.

Vaccination of pregnant women against controlled respiratory tract infections 30

Original Research

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

Rickettsialpox: practical aspects of diagnosis and treatment 38

Martynova G.P., Protasova I.N., Kutischheva I.A.,

Ovchinnikova O.P., Rokatsky N.A., Konchakov M.P.

Pneumococcal meningitis: clinical and epidemiological features, and circulating pathogens' serotype distribution in Krasnoyarsk territory 43

Kharit S.M., Iosefovich O.V., Fridman I.V., Nacharova E.P., Tikhomirova K.K.

Pertussis vaccination: problems, possible solutions 50

Gusev D.A., Leonova O.N., Dugin S.G., Smirnova N.L., Shelomov A.S.

Mobile team performance in integrated palliative care for patients with HIV infection 58

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

Comparative clinical efficacy of medicine in non-specific prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children during the period of seasonal increase incidence 63

Rubis L.V.

Some results of studying the effectiveness of vaccination against hepatitis B 71

Karabak I.A., Lobzin D.Yu., Karev V.E.

Clinical and immunomorphological predictors of the adverse course of chronic hepatitis C 79

Zyryanova D.P., Astakhova E.M., Gashnikova M.P., Ismailova T.N., Bocharov E.F., Chernov A.S., Totmenin A.V., Gashnikova N.M.

Detection of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among tomsk oblast population with newly diagnosed HIV-infection 88

Epifantseva N.V.

Comparative clinical and epidemiological characteristics and cytokine profile of viral diarrhea in adults 97

Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V.

Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations 104

Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G.

Etiological and epidemiological features of concomitant acute intestinal infections in children 113

Savchenko M.A.

Precursors of the treatment failure of mycobacteriosis in patients with HIV 119

Gasilina E.S., Frank A.A., Kitaychik S.M., Kabanova N.P., Buchina G.A., Bochkareva N.M., Borisova O.V., Polezhaeva N.S., Santalova G.V., Tselkovich L.S., Balter R.B.

Comparative evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy for infectious mononucleosis of mixed etiology (Epstein Barr and cytomegalovirus) in children 125

Hakizmana J.-C., Yastrebova E.B., Timchenko V.N., Gusev D.A., Bulina O.V.

Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease 134

Epidemiology

Stepenko A.V., Mindlina A.Ya.

Current epidemiological characteristics of pertussis in the Russian Federation 142

Recommendation for physician

Fridman I.V., Kharit S.M., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A.

Practical recommendations for vaccination of patients with intrauterine infection 151

Clinical case

Borodulina E.A., Bogdanova Yu.V., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V., Vdoushkina E.S., Shirobokov Ya.E.

Experience in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe viral and bacterial pneumonia 156

Sharabkhanov V.V., Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Lvov N.I., Kozlov K.V., Koudelka E.N., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S., Bulankov Yu.I., Kovalenko A.N., Yaremenko M.V., Cheprakova V.A., Kuvshinova N.A.

The course of a invasive meningococcal disease in a patient of military age from specific prophylaxis (clinical case) 161

Chronicle 169

Instruction to autor 172

CONTENTS (№3, 2020)

Introductory remarks by the Editor in Chief academician of RAS Lobzin Yu.V. 5

Discussion

Danilenko D.M., Komissarov A.B., Stukova M.A., Lioznov D.A.

To be or not to be: forecast of Covid-19 epidemic development in Russia 6

Original Research

Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Babachenko I.V., Fedorov V.V., Ulukhanova L.U., Pochinyaeva L.M.

Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality 12

Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M.A.

Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19 21

Gusev D.A., Vashukova M.A., Feduniak I.P., Musatov V.B., Kapatsyna V.A.

Experience with the use of recombinant humanized monoclonal antibodies to the human receptor for interleukin-6 in patients with COVID-19 28

<i>Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Kas'janenko K.V., Zakharenko S.M., Sukachev V.S., L'vov N.I., Mal'tsev O.V., Lavrenchuk D.V., Lapikov I.I., Sharabhanov V.V., Mukhtarov R.M., Bulygin M.A., Potapenko V.G., Malikova E.A., Nepomnjashchikh M.N., Mursalov B.B., Sheratiev A.R., Pervakova M.Yu., Lapin S.V.</i>	
Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study) ...	34
<i>Chepurinov A.A., Sharshov K.A., Kazachinskaya E.I., Kononova Yu.V., Kazachkova E.A., Khripko O.P., Yurchenko K.S., Alekseev A.Yu., Voevoda M.I., Shestopalov A.M.</i>	
Antigenic properties of SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 coronavirus isolate from a patient in Novosibirsk.....	42
<i>Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu. V.</i>	
Is perinatal COVID-19 possible: first results.....	51
<i>Dondurey E.A., Isankina L.N., Afanasyeva O.I., Titeva A.V., Vishnevskaya T.V., Kondrat'ev V.A., Gryaznova I.A., Berezina M.V., Zolotova M.A., Volzhanin V.M.</i>	
Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg	56
Review	
<i>Lobzin Yu.V., Cherkashina I.V., Samoilova I.G.</i>	
Medical rehabilitation of children undergoing COVID-19.....	64
Clinical case	
<i>Kovalchuk A.S., Kutsheriavenko A.N.</i>	
New coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman (clinical case)	75
<i>Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A., Kostik M.M., Kondrashev I.A.</i>	
Features of current and intensive therapy of new coronavirus infection in children with comorbidities (clinical cases)	80
<i>Avdoshina D.D., Dyachkov A.G., Gusev D.A.</i>	
Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (clinical case)	90
<i>Urtaeva K.K., Suchkov V.N.</i>	
A case of a new COVID-19 coronavirus infection in a patient being treated with programmatic hemodialysis	94
Chronicle	99
Instruction to autor	100

CONTENTS (№4, 2020)

Review

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

Original Research

<i>Bichurina M.A., Voloshchuk L.V., Go A., Pisareva M.M., Guzhov D.A.</i>	
Clinical features of rhinovirus infection in hospitalized adult patients during the epidemic season 2017 – 2018.....	19
<i>Denisenko V.B., Simovanyan E.M.</i>	
Immunopathogenetic significance of activation and apoptosis of immunocompetent cells in children with HIV infection	23
<i>Kostinov M.P., Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Feiskhanova G.R., Kostinov A.M., Vlasenko A.E., Polishchuk V.B.</i>	
Safety of pertussis vaccines for adolescents.....	29

<i>Pozhivil A.S., Shcherbuk A.Yu., Lyapin A.P., Shcherbuk Yu.A.</i>	
Pathogenetic variants of ventriculitis in children	37
<i>Sizova T.D., Khokkanen V.M., Gusev D.A., Boyko E.V.</i>	
Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: course and outcomes	45
<i>Nesterova Yu.V., Orlov A.V., Babachenko I.V.</i>	
Hyperreactivity of the bronchi in children, whooping cough convalescents.....	51
<i>Ivanov D.O., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Barakina E.V., Chernova T.M., Pavlova N.V., Bulina O.V., Nazarova A.N.</i>	
Characteristics of measles immunity in students of the pediatric faculty of a medical university	58
<i>Guzhov D.A., Elpaeva E.A., Egorova M.A., Eder V.A., Baranovskaya I.L., Klotchenko S.A., Tokin I.I., Vasin A.V.</i>	
Epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring in St. Petersburg during the 2017 – 2018 and 2018 – 2019 epidemic seasons	65
<i>Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shahgil'dyan V.I., Ponirovskij E.N., Gankina N.Yu.</i>	
Leishmaniasis and HIV-infection – an actual problem?	72
<i>Sayfullin M.A., Zvereva N.N., Nurmuhametova E.A., Blohina N.P., Pylaeva E.Yu., Konyaev K.S., Shamsheva O.V.</i>	
Liver damage with measles.....	78
Epidemiology	
<i>Zobov A.E., Panov A.A., Kuzin A.A., Kucherov A.A., Nikishov S.N., Kolosovskaya E.N., Artebyakin S.V.</i>	
Features of formation of the military personnel's morbidity of acute respiratory infections of the upper respiratory tract.....	87
<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 infectious 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 caused 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

CONTENTS (№5, 2020)

Review

Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Pokrovskaya E.M.
Prolonged subfebrile condition in children. Possible causes,
diagnostics 5

Nacharova E.P., Kharit S.M., Ruleva A.A.

Convulsive syndrome in the post-vaccination period:
is there a connection with the vaccine? 15

Original Research

*Dryagina N.V., Kondratyeva E.A., Kondratyev S.A.,
Markovkina I.A., Potemkina E.G., Kondratyev A.N.*

Frequency of infectious complications and features
of systemic inflammatory response in patients
with prolonged disorders of consciousness 21

*Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V.,
Kuimova U.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., Gusev D.A.,
Pokrovsky V.V.*

Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvafavirine and the
effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients 29

*Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z.,
Kadyrkhodzhayeva Kh.M., Abdullayeva F.G., Valiyeva N.K.,
Akhmedova A.Kh.*

The informativity of the markers of iron metabolism
in the differential diagnosis of anemia of inflammation
in children with chronic HBV infection 40

*Kozlova O.P., Kostik M.M., Kuznetsova M.D., Dubko M.F.,
Snegireva L.S., Shavkin A.L., Ligostaeva E.A., Kopchak O.L.,
Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Klimko N.N.*

Invasive fungal infections in children with rheumatic diseases.... 48
Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V.

Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms
in children with rotavirus infection 56

*Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Babura E.A.,
Mikheenko O.P., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Molchanova J.R.,
Gorbatova Ya.V., Kharitonova M.N., Zubova A.N., Pogrebnaya T.N.,
Danilova V.I., Kukharchuk S.V., Dudinskaya E.V., Arbuzova T.V.,
Lomonosova V.I., Totolian A.A.*

Herd immunity of SARS-CoV-2 among the population
of Kaliningrad region amid the COVID-19 epidemic 62

*Samodova O.V., Krieger E.A., Karamyan V.G., Rogushina N.L.,
Brovkova K.P.*

Humoral immunity to pertussis among mother-baby
dyads 72

Perepelitsa S.A., Perminova L.A., Stepanyan I.A., Zakhar E.V.

Ultrasonic characteristics of immune bodies in children with
infectious mononucleosis 78

*Antonova T.V., Pobegalova O.E., Nozhkin M.S., Romanova M.A.,
Gorchakova O.V.*

The impact of viral infections on the results of hemopoietic stem cell
transplantation in patients with hematologic malignancies.....85

*Zhdanov K.V., Saulevich A.V., Kozlov K.V., Zakharenko S.M.,
Sukachev V.S., Karev V.E., Zakharkiv Yu.F., Potekhin I.V.,
Mukhtarov R.M., Kasianenko K.V., Karyakin S.S., Chernenok M.G.*

The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis:
experimental rationale..... 93

*Lichnaya E.V., Belopolskaya M.A., Verbov V.N., Yakovlev A.A.,
Dmitriev A.V., Kalinina O.V.*

Detection rate of specific antibodies to the HCV CORE + 1 protein
in "naïve" cronicallly HCV-infected patients
in depends on the stage of liver fibrosis and the HCV subtype.. 101

*Babachenko I.V., Sharipova E.V., Alekseeva L.A., Chuprova S.N.,
Bessonova T.V., Konstantinova Yu.E.*

The role of cardioenzymes in the diagnostics of infectious heart
diseases 107

Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Musina A.R.

Human Herpes virus 7 infections in children.
Clinical and laboratory aspects..... 114

*Tuychiev L.N., Ahkmedova M.D., Imamova I.A., Ibragimova N.U.,
Igamberdieva S.D.*

Predisposing factors contributing to the development
of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with
hemocolitis (AIDH) 123

*Pomogaeva A.P., Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Zhavoronok T.V.,
Shakhristova E.V., Krasnova E.I., Vasyunin A.V.*

Forms of pseudotuberculosis progression in children
and the impact of lipid peroxidation activation and antioxidant
system imbalance on their development..... 130

*Klyuchnikova I.A., Popov D.A., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V.,
Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva N.V.*

Diarrhea associated with *Clostridium difficile* in the oncology
clinic 138

Epidemiology

*Kuklev E.V., Toporkov V.P., Mischenko A.I., Safronov V.A.,
Ivanova A.V., Matrosov A.N., Pospelov M.V., Karnauhov I.G.*

Anti-epidemic effectiveness of sanitary and educational work
with contingents at risk of plague infection in the Gorno-Altai high-
mountain natural plague center 145

Clinical Case

*Ivanov D.O., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Pavlova N.V.,
Nazarova A.N., Chernova T.M., Savenkova N.D., Revnova M.O.,
Grafskaya I.I., Yakovleva T.V., Bulina O.V.*

Hemorrhagic fever with renal syndrome in a child early age 152

Anniversary 159

Chronicle..... 162

List of Papers, 2020 163

Instruction to autor 170

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-тов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds 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 lecheniya 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. *Mikrobiologicheskiy 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: Guerri 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).

НА ВЕРШИНЕ ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

МОЩНЫЙ

Высокая эффективность короткого курса 8 недель даже у пациентов с циррозом печени¹

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ

Короткий курс 8 недель для пациента с любым генотипом вируса гепатита С и любой стадией фиброза печени³

ВЫГОДНЫЙ

В 1,5 раза дешевле 12-недельного курса¹²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАВИРЕТ **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**
ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ: ЛП-004804. МНН: Глекапавир + Пибентаксвир. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**
ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ: ЛП-004804. МНН: Глекапавир + Пибентаксвир. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:**

[illegible]

*Для первичных пациентов всех групп с ТТ 1,2-4 ной функцией печени, а также пациентов с ПТ 1,2-4 цирроза печени с опытом терапии ПегИФН + РБВ софосбувир или софосбувир + РБВ
+ Для препарата Мавирет

ТАБЛ. 1 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГГ 1-6	8 недель	8 недель

Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию	
Без цирроза печени	С циррозом печени
16 недель	16 недель

Популяция пациентов		Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения	
			Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1		Ингибиторы NS5A ⁶ без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4A	16 недель	16 недель
		Ингибиторы протеазы NS3/4A ⁶ без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6		Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пеги-лированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
		Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пеги-лированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	16 недель	16 недель
ГТ 3		Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пеги-лированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	16 недель	

1. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую интерферон и рибавирин.
2. В клинических исследованиях пациенты получали интерферон или рибавирин.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: ООО «ФАСОВЩИК», Фасовщик, Упаковщик, Выпускающий
помещение 1. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ: ФАСОВЩИК, Упаковщик, Выпускающий
поселение Кардигтвихилл, Ко. Корк, Ирландия. Фасовщик, Упаковщик, Выпускающий

КАЧЕСТВА: 966Ви Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия. Клеветы на территории РФ указываются.

Производитель готовой лекарственной формы: Аннгроув, Карригтвотхилл, Ирландия / Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland

Фасовщик (первичная упаковка),
6866 Ви Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / Abvie & Co.
Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen,
Германия)
Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоновое,

АО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Суздаль,
тел./факс (4942) 650-806

Для получения более подробной информации в ООО «Эбви»: 151100, г. Ярославль, ул. Советская, 10, тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

ССЫЛКИ: Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1. Hepatol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.020>

1. Brown RS et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol. 2020; (дата обращения к сайту 31.01.2020). На основании информации, размещенной на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения к сайту 31.01.2020) цена на препарат Мавирет составляет 10 000 руб. (с учетом НДС).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата
обращения к сайту 30.01.2020)

МАВІРЕТ

RU-MAVI-200004, февраль 2020

abbvie

МАВИРЕТ 
глеапревир/пибрентавир

БИЦИКЛОЛ®



БИЦИКЛОЛ

Оригинальный препарат для патогенетической терапии заболеваний печени.

- Неалкогольный стеатогепатит
- Хронический алкогольный гепатит
- Хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный
- Хронический вирусный гепатит В
- Хронический вирусный гепатит С

Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата БИЦИКЛОЛ®

Регистрационный номер: ЛП - 003144. **Химическое название:** метил[5'-(гидроксиметил)-7,7'-диметокси-4,4'-би-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат].

Состав: 1 таблетка содержит: Активное вещество – бициклол - 25 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (65,0 мг), сахароза (40,0 мг), карбоксиметилкрахмал натрия (10,0 мг), магния стеарат (1,0 мг), клейстер крахмальный 10% (25,0 мг, в пересчете на сухое вещество – 2,5 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** A05B.

Фармакологические свойства: *Фармакодинамика.* Действующее вещество препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном.

Применение препарата Бициклол способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО-α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Бициклол угнетает окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Бициклол также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО-α и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению поврежденных ядер и ДНК гепатоцитов.

Показания к применению. Неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит, хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный (в составе комплексной терапии). Хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, сопровождающиеся повышением активности печеночных трансаминаз.

Способ применения и дозы. Внутрь. По 25 – 50 мг 3 раза в день после еды. Курс лечения 12 недель. По рекомендации врача курс лечения (с использованием дозы 25 мг 3 раза в день) может быть продлен до 6 месяцев. Полная информация представлена в инструкции для медицинского применения от 18.08.2015. Изменения внесены 19.08.2020.

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай.
Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivikay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долутегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравiru или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутегравир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранавиром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинической) - 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИНИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ТТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ТТ1А1, УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравиром (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, типранавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИНИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилпивирином для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

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

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

Литература: 1, Hoffmann C, J.Rockstroh, HIV 2015/16; Medizin Fokus Verlag, Hamburg – 2015, 776, 2, Walsley S et al, N Engl J Med, 2013; 369(19):1807-1818, 3, Clotet B et al, on behalf of the ING14915 Study Team, Lancet, 2014; 383(9936):2222-2231, 4, Raffi F et al, Lancet, 2013; 381(9868):735-743, 5, Cahn P et al, Lancet, 2013; 382(9893):700-708, 6, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай, Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020, 7, University of Liverpool, Drug interactions chart, <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019), 8, Shah BM et al, Pharmacotherapy, 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200007 ноябрь 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2020