

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 13 №1, 2021

КСОФЛЮЗА™
(балоксавир марбоксил)

БОРЬБА С ГРИППОМ В ОДИН ПРИЕМ

Всего один прием препарата КСОФЛЮЗА способен остановить репликацию вируса гриппа за 1 день* и достоверно облегчить симптомы в течение 2,3 дней*

*У пациентов с гриппом, не относящихся к группе риска в исследовании CAPSTONE-1. Hayden, et al. N Engl J Med 2018.

КСОФЛЮЗА® (МНН - Балоксавир марбоксил) РУ ЛП-006451

Показания: лечение гриппа у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых симптомы гриппа отмечаются на протяжении не более 48 часов (у которых нет дополнительных заболеваний и которые подвержены высокому риску развития осложнений гриппа).

Основные противопоказания: повышенная чувствительность к веществам препарата; одновременное применение со слабительными средствами или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с пищевыми добавками, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозно-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени. **Способ применения и дозы:** терапию следует начинать в течение 48 часов после начала развития симптомов гриппа, применяется однократно, внутрь, в зависимости от массы тела: от 40 кг до <80 кг - 40 мг, ≥80 кг - 80 мг. **Побочное действие:** частота нежелательных явлений, отмечавшихся в ходе исследований при неосложненном гриппе – диарея (3%), бронхит (3%), тошнота (2%), синусит (2%), головная боль (1%).

Информация предназначена для медицинских работников
M-RU-00000957 октябрь 2020

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглиная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



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

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

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

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

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

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

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

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППТВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

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

Важные моменты

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

Условия хранения и транспортирования

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

УПАКОВКА:

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

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300, 2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Тел./факс: (495) 826-2107, e-mail: info@petrovass.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



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

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





ЭКОлаб

КУПИ СЕБЕ В АПТЕЧКУ!

Входит в стандарты лечения*



НИФУРОКСАЗИД

**СОВРЕМЕННОЕ
ПРОТИВОМИКРОБНОЕ
СРЕДСТВО**

СУСПЕНЗИЯ ОТ ДИАРЕИ
ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
С 1-ГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ

www.ekolab.ru



*Приказ Минздрава России от 09.11.2012 г. № 807н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести».

* Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

БАКТЕРИОФАГИ



антибактериальные препараты
для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

100%

специфичность
к бактериям

100%

совместимость с другими
лекарственными препаратами

100

лет опыта
применения

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

МИКРОГЕН
АО «НПО «Микроген»

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

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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

МАКСКАНД®

Каспофунгин 50, 70 мг.

ЖНВЛП

Терапия инвазивных микозов по оптимальной цене^{1,2,3}

Каспофунгин Др. Редди'с доказал свою эквивалентность оригинальному препарату⁴



Dr.Reddy's 

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел.: +7 (495) 783-29-01

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Максканд. Рег.номер ЛП-005460

2. www.grls.rosminzdrav.ru

3. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Клишко. — 2-е изд. доп. и перераб. — М.: Фармтек, 2015. — 96 с.

4. Silva E. Final Report of the comparative study of the Caspofungin content and in vitro antifungal activity of commercial samples of Kafum and Cancidas. Consulting and Research Laboratory in Pharmaceutical Microbiology. Edition 30 No. 45-03.



ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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 13, № 1, 2021

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 Бабченко 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 Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор 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)

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 Kovelchenov A.Yu.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor 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 Ambrozaitis A. (Lithuania)

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Prati D. (Italy)

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

Лукашев А.Н. COVID-19: год вместе	5
Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.И., В.В. Карасев Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы	13

Обзор

Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Коннов Д.С., Попова А.А. Влияние генетических факторов на эффективность, безопасность и переносимость антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией	21
Харит С.М., Константинова Ю.Е. Международный опыт вакцинации беременных против коклюша (обзор литературы)	29

Оригинальное исследование

Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Камышова Д.А., Фомина В.С., Абович Ю.А., Ловцевич Н.В., Броннов О.Ю., Петрова Л.В., Сысоева Т.С., Василяшко В.И., Шагринова О.В., Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллёз лёгких у больных COVID-19	38
Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Уртиков А.В., Горячева Л.Г., Лобзин Ю.В., Чуланов В.П. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита с у детей в Российской Федерации	50
Фахульзянова А.И., Хусаинова А.К., Ткачева С.В., Якупова Ф.М. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени при хронической HCV-инфекции	58
Передельская Е.А., Сафьянова Т.В., Дручанов М.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у детей 0 – 17 лет в городе Барнауле	66
Гончар Н.В., Марданлы С.Г., Ермоленко К.Д., Раздьяконова И.В., Королева Т.А., Мартенс Э.А., Ковалев В.С., Маклакова А.Е. Эффективность и безопасность применения препарата «нифуроксазид-эко» в терапии эшерихиозов у детей	71
Нечаев В.В., Яровая И.И., Каченя Г.В., Догужиева Е.В., Бунтовская С.С., Егорихина А.Д., Шкурская К.С., Чхинджерия И.Г. Чунаева, Н.Э. Клинико-эпидемиологическая характеристика завозной тропической лихорадки денге	78

CONTENTS

Problem article

Lukashev A.N. COVID-19: One year together	5
Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M., Bekhtereva M.K., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Babachenko I.V., Ivanov D.O., Alexandrovich Yu.S., Konstantinova Yu.E., Dondurei E.A., Konev A.I., Karasev V.V. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues	13

Обзор

Kanestri V.G., Shakhgildyan V.I., Kravchenko A.V., Konnov D.S., Popova A.A. The influence of genetic factors on the effectiveness, safety and tolerability of antiretroviral therapy in patients with hiv infection	21
Kharit S.M., Konstantinova Yu.E. International practice in vaccination of pregnant women against pertussis (a review)	29

Original Research

Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Kamyshova D.A., Fomina V.S., Abovich Yu.A., Lovtsevich N.V., Bronov O.Yu., Petrova L.V., Sysoeva T.S., Vasilashko V.I., Shadrivova O.V., Klimko N.N. Invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients...	38
Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Urtikov A.V., Lobzin Y.V., Chulanov V.P. State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation	50
Fazul'zyanova A.I., Husainova A.K., Tkacheva S.V., Yakupova F.M. Non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in chronic HCV-infection	58
Peredelskaya E.A., Safyanova T.V., Druchanov M.M. Clinical and epidemiological characteristics of chickenpox in children aged 0 – 17 in Barnaul	66
Gonchar N.V., Mardanly S.G., Ermolenko K.D., Razd'yakonova I.V., Koroleva T.A., Martens E.A., Kovalev V.S., Maklakova A.E. Effectiveness and safety of «Nifuroxazide-ECO» in therapy of escherichioses in children	71
Nechaev V.V., Yarovaya I.I., Kachenya G.V., Doguzhieva E.V., Buntovskaya S.S., Egorichkina A.D., Shkurskaya R.S., Chkhindzeria I.G., Chunaeva N.E. Clinical-epidemiological characteristics delivery cases of tropic dengue fever	78

<i>Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В.</i> Этиологические и эпидемиологические особенности инфекционных гемоколитов у госпитализированных пациентов детского возраста	86
<i>Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Беспалов А.В., Жданов К.В., Мурачёв А.А., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.</i> Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты ВИЧ-инфекции у военнослужащих	93
<i>Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.</i> Антропометрические параметры новорожденных с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ	102
Эпидемиология	
<i>Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Чхинджерия И.Г., Шишкина Л.В., Магойн А.Г., Валдайцева Н.В.</i> Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018 – 2019 гг.	108
Клинический случай	
<i>Екатеринчева О.А., Малкова А.М., Карев В.Е., Кудрявцев И.В., Зинченко Ю.С., Потепун Т.Б., Кудлай Д.А., Старшинова А.А.</i> Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19	117
<i>Горишна И.Л., Волянская Л.А., Дывоняк О.Н., Боярчук О.Р., Бурбела Э.И., Мудрык У.М.</i> Синдром «рука-нога-рот», ассоциированный с сочетанной энтеровирусно-стрептококковой инфекцией, у ребенка	124
<i>Самодова О.В., Волкова И.И., Смирнова Г.П., Пятлина Т.В., Сметанина Е.И., Хованова Ю.Л., Морозова А.В.</i> Висцеральный лейшманиоз у ребенка: диагностика и терапия	130
Юбилей	135
Хроника	138
Правила для авторов	150

<i>Klimova O.I., Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Lobzin Yu. V.</i> Etiological and epidemiological characteristics of infectious hemocolitis in hospitalized pediatric patients	86
<i>Bulankov Yu.I., Bulygin M.A., Bepalov A.V., Zhdanov K.V., Murachev A.A., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I.</i> Epidemiological and pharmacoeconomic aspects of HIV infection in military	93
<i>Daminov T.A., Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Khudaykulova G.K., Rakhmatullaeva Sh.B.</i> Anthropometric indices of infants with realized perinatal transmission of HIV	102
Epidemiology	
<i>Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Kanaeva O.I., Chkhindzheriya I.G., Shishkina L.V., Madoyan A.G., Valdaitseva N.V.</i> Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian federation during the period of 2018 – 2019	108
Clinical Case	
<i>Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlai D.A., Starshinova A.A.</i> Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19	117
<i>Horishna I.L., Volyanskaya L.A., Dyvonyak O.N., Boyarchuk O.R., Burbela E.I., Mudryk U.M.</i> Hand, foot and mouth disease associated with streptococcus infection in a child (clinical case)	124
<i>Samodova O.V., Volkova I.I., Smirnova G.P., Pyatlina T.V., Smetanina E.I., Khovanova Yu.L., Morozova A.V.</i> Pediatric visceral leishmaniasis: diagnosis and therapy	130
Anniversary	135
Chronicle	125
Instruction to autor	150

COVID-19: ГОД ВМЕСТЕ

А.Н. Лукашев

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

COVID-19: One year together

A.N. Lukashev

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

Резюме

Пандемия новой респираторной инфекции COVID-19 стала одним из самых значительных событий в истории инфектологии за последние 100 лет. В статье рассматриваются основные этапы развития пандемии и борьбы с ней, наиболее актуальные вопросы, которые стояли перед медицинской наукой в этом году, успехи и ошибки систем здравоохранения и ученых, современное состояние проблемы и ближайшие перспективы.

Ключевые слова: SARS-Cov-2, COVID-19, пандемия.

Abstract

The pandemic of COVID-19, a novel respiratory infection, has become one of the most significant events in the history of infectious diseases over the past 100 years. The article reviews the main stages in the development of a pandemic and the fight against it, the most appealing issues faced by medical science, the successes and mistakes of healthcare systems and researchers, the current state of the problem and the nearest prospects.

Key words: SARS-Cov-2, COVID-19, pandemic.

Возникновение нового коронавируса год назад стало одним из ключевых событий для всей цивилизации в XXI в., оказало и продолжит оказывать сильнейшее влияние на развитие нашего общества. В то же время для вирусологов это не стало неожиданностью. Возможность возникновения такого вируса обсуждалась всегда, а после появления в 2002 г. коронавируса — возбудителя атипичной пневмонии (SARS), ставшего своеобразной «учебной тревогой», в ведущих странах мира, особенно в США, Китае и Германии, шли активные работы по изучению потенциала практически всех вирусов млекопитающих как источника новых патогенов человека. Результатом этих работ стало понимание того, что мир вирусов намного более динамичный, чем считалось в XX в. Даже такие «древние» инфекции, как корь и бешенство, как оказалось, пришли к человеку лишь сотни лет назад [1, 2], а архивные источники, по всей видимости, описывали практически такие же вирусные заболевания, возбудители которых были близкими родственниками, но не являлись непосредственными предками современных вирусов. Затем эти вирусы (в частности, бешенство хищников) исчезали и вновь появлялись из природных резервуаров родственных вирусов, возможно, неоднократно. Поэтому в узком профессиональном сообществе отношение к проблеме возникающих вирусов было более чем серьезным. Следующими возникающими вирусами стали птичий грипп и вызываемый коронавирусами ближневосточный респираторный синдром (MERS). Оба заболева-

ния характеризовались высокой летальностью (до 50%), но сравнительно низкой эффективностью передачи от человека к человеку. Исключением стала вспышка MERS в Южной Корее после завоза вируса единственным больным. В результате ряда факторов, включавших неадекватную систему оказания первичной медицинской помощи и плохую организацию приемных отделений в больницах, а также, возможно, более высокую восприимчивость местного населения и мутации вируса, возникла вспышка пневмонии, включавшая 186 случаев, 38 из которых окончились летальным исходом. Забегая вперед, скажем, что противоэпидемическая служба Кореи оказалась одной из лучших в мире, что позволило предотвратить распространение вируса, иначе эпидемия заболевания с летальностью 30% могла бы иметь намного больший масштаб. Таким образом, эффективность передачи является не менее важной характеристикой пандемического вируса, чем летальность, и вирусы с респираторным путем передачи являются главным источником глобальной угрозы.

В результате изучения истории появления новых вирусов человека и домашних животных в XXI в. было показано, что передача вирусов между видами хозяев не редкий феномен, а перманентный процесс, и способность вирусов менять хозяев является важнейшим приспособительным признаком [3]. Было сформулировано понятие «зоонозной передачи» (zoonotic transfer), когда патоген однократно меняет хозяина и начинает устойчиво циркулировать в его популяции. Имен-

но таким событием стало возникновение вируса SARS-CoV-2, возбудителя COVID-19. Непосредственный источник вируса неизвестен, ближайший родственник найден у летучих мышей, обследованных в провинции Юньнань в Южном Китае. Если экстраполировать скорость накопления мутаций у коронавирусов человека на историю появления SARS-CoV-2 (что вообще-то следует делать очень осторожно), то можно предположить, что общий предок SARS-CoV-2 и вирусов летучих мышей существовал порядка 50 лет назад. Естественно, за это время вирус мог сменить нескольких хозяев (в качестве кандидата предполагался панголин, но полной уверенности нет), однако основной природный резервуар SARS-подобных коронавирусов — именно летучие мыши.

Одним из наиболее обсуждаемых после появления вируса стал вопрос о естественности его происхождения. Изучение молекулярной эволюции сезонных респираторных коронавирусов указывает на то, что они возникли как вирусы человека в недавнем прошлом, несколько сотен, а то и десятков лет назад. Появление SARS и MERS в последние 20 лет также были яркими примерами естественного появления коронавирусов человека. С другой стороны, синтезировать вирус с заданными свойствами, как предполагали сторонники конспирологических теорий (например, «в интересах пенсионного фонда»), сегодняшний уровень развития технологии не позволяет. Чтобы убедиться в этом, достаточно оценить успех многолетних работ по созданию противоопухолевых вирусов и разработки на основе вирусов средств генной терапии — несмотря на потраченные миллиарды долларов, успехи очень скромные. Однако исключить, что новый вирус был результатом экспериментов по адаптации коронавируса летучих мышей к клеткам человека и к рецептору — ангиотензин-превращающему ферменту, практически невозможно. Такие опыты являются стандартным инструментом вирусологии и выглядели бы вполне логично при изучении механизма адаптации новых вирусов к человеку для оценки риска повторения эпидемии SARS [4], при этом четких следов в геноме вируса может и не оставаться.

Анализ скорости накопления мутаций в геноме нового коронавируса указывает, что наиболее вероятным моментом возникновения вируса является ноябрь 2019 г. При этом 95% доверительный интервал простирается от сентября до декабря. В научной литературе есть сообщения, которые могли бы указывать на более раннее возникновение вируса, однако методический уровень этих работ имеет значительные изъяны, а нуклеотидные последовательности якобы найденных в архивных образцах вирусов так и не были представлены. Та-

ким образом, убедительных доводов против возникновения вируса в ноябре 2019 г. нет.

Первые недели после возникновения вируса местные власти в Ухане сделали попытку скрыть появление нового заболевания. Это привело к потере времени и не позволило остановить эпидемию на месте. В начале января 2020 г. ситуация резко изменилась, власти Китая начали принимать энергичные меры и ввели практику максимально открытой политики. Первая полногеномная последовательность вируса была опубликована в первой декаде января, и это позволило другим странам оперативно разработать диагностические тест-системы. Наиболее широко применяющийся протокол ПЦР-диагностики был опубликован 22 января и затем рекомендован ВОЗ [5]. В то же время некоторые национальные протоколы, разработанные в спешке, значительно уступали стандартному протоколу по чувствительности и специфичности. В России разработка методов диагностики COVID-19 была значительно осложнена системой регистрации медицинских изделий, требовавшей проведения клинических исследований на больных, которых практически не было в первые два месяца пандемии. Страны, не имеющие жесткой системы регистрации медицинских изделий и использовавшие международно признанные методы, имели преимущество в экстренных условиях.

Власти Китая приняли беспрецедентные меры по борьбе со вспышкой коронавируса в Ухане. Полное закрытие города было введено 23 января 2020 г. С самого начала пандемии противоэпидемические мероприятия не давали ожидаемого эффекта, и это обескураживало. Сейчас понятно, что это было связано с очень значительной долей бессимптомных случаев и с поздним появлением специфических симптомов (пневмонии): сначала наблюдается широкое распространение вируса при небольшом числе явно заболевших, а затем ответ на противоэпидемические меры занимает не неделю (приблизительное время репродукции инфекции), а 2–4 недели, поскольку заразившиеся до введения карантина продолжают заболевать и передавать вирус в семье, а за медицинской помощью обращаются только через несколько дней после начала заболевания. Несмотря на эти сложности, властям Китая удалось практически полностью ликвидировать заболеваемость в стране, что обеспечило другим государствам как минимум месяц дополнительного времени на подготовку к пандемии.

К сожалению, лишь отдельные страны (например, Южная Корея, Австралия, Сингапур) сумели рационально распорядиться полученной форой и практически предотвратить распространение вируса зимой — весной 2020 г. В большинстве государств повторился практически одинаковый

сценарий: недооценка и игнорирование угрозы, скрытое распространение вируса, затем резкий подъем регистрируемой заболеваемости по мере внедрения диагностики (так, в Европе время удвоения числа заболевших в конце февраля — начале марта составляло 2–3 дня, что вряд ли соответствовало реальной скорости распространения вируса, а скорее отражало улучшение диагностики), далее перегрузка системы здравоохранения и панические противоэпидемические мероприятия, вводимые на несколько недель позже, чем было бы рационально. В России усилия по изоляции прибывающих из эндемичных стран позволили выиграть 1–2 недели в первой половине марта (что имело решающее значение для ограничения масштабов «весенней волны»), но не смогли остановить распространение вируса, как стало понятно позже, из-за преобладания легких и бессимптомных случаев. Введение противоэпидемических мероприятий в России в марте — апреле 2020 г. запоздало всего на неделю. Это является отличным результатом на фоне других стран, но при введении более строгих мер, например, 20 марта и предотвраще-

нии выезда трудовых мигрантов из Москвы в регионы продолжительность «самоизоляции» могла бы быть более короткой, а географический масштаб — более ограниченным. С другой стороны, опыт большинства стран указывает на низкую вероятность понимания и принятия населением противоэпидемических мероприятий при небольшом числе заболевших и отсутствии смертности.

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентной по уровню доступности информации по заболеваемости и смертности во всем мире. К сожалению, анализ данных затрудняется их низким качеством или сомнительностью для многих стран. Оценить качество системы регистрации заболеваемости можно по корреляции между заболеваемостью и смертностью, а также по длительности разрыва между изменениями этих показателей — свидетельством эффективности ранней диагностики, поскольку летальный исход наступает обычно через 14–28 дней после начала заболевания. Примером качественных эпидемиологических данных может быть Южная Корея (рис. 1а). Заболеваемость и смертность изменяются параллельно, но изменения смертно-

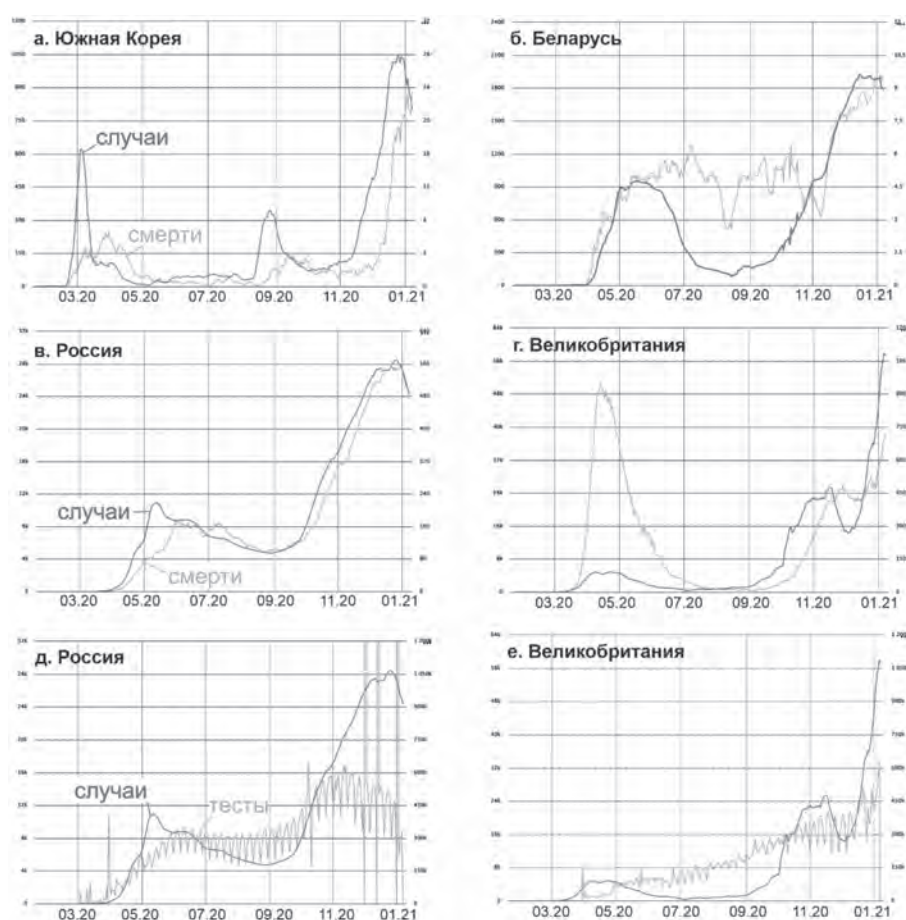


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности в различных странах: а–г — графики заболеваемости COVID-19 и смертности за день (скользящее среднее за 7 дней), ось X — месяц и год; д, е — графики заболеваемости за день (скользящее среднее за 7 дней) и количество выполненных тестов. Графики построены с помощью инструмента Yandex DataLens

сти запаздывают примерно на 3 недели. В Белоруссии — пример данных, практически непригодных для анализа, так как корреляция между заболеваемостью и смертностью во многие периоды пандемии не прослеживается (рис. 1б). В США и в большинстве стран Европы, ярким примером которых является Великобритания (рис. 1г), эффективность выявления заболеваемости весной 2020 г. была крайне низкой, однако осенью эффективность диагностики значительно выросла, что связано с увеличением числа проводимых тестов (рис. 1е). В России удалось обеспечить достаточную эффективность тестирования в весеннюю волну пандемии (рис. 1д), и эффективность выявления легких случаев была одной из лучших в мире, однако осенью этот показатель снизился, и лаг между изменениями заболеваемости и смертности сократился примерно до 1 недели (рис. 1в). В настоящее время сложно оценить, что именно стало причиной этого — истощение ресурсов системы здравоохранения или невозможность поддерживать сотрудничество медицинских служб и общества в регистрации легких случаев и борьбе с пандемией.

Отдельного внимания заслуживает роль ВОЗ в первые месяцы пандемии. Рекомендации сотрудников организации внесли значительный отрицательный эффект в борьбу с распространением вируса. Так, в середине января, за несколько дней до того, как власти Китая закрыли Ухань, представитель ВОЗ в России Мелита Вуйнович в прямом эфире телешоу «Пусть говорят» утверждала, что вирус не передается от человека к человеку. В конце января и феврале ВОЗ утверждала, что закрытие границ (к которому в итоге пришли почти все страны мира) не является необходимым [<https://www.who.int/news-room/articles-detail/updated-who-recommendations-for-international-traffic-in-relation-to-covid-19-outbreak>]. Как раз в это время (а не в марте — апреле) решительное введение таких ограничений могло оказать эффект на распространение вируса. О пандемии ВОЗ объявила только 11 марта, хотя еще в последние дни февраля ученым было понятно, что глобальная пандемия началась, и шансов избежать ее нет. Затем в марте ВОЗ заявила, что маски не рекомендованы для населения. В основе этого заведомо ложного утверждения лежала благородная цель обеспечить достаточное количество средств защиты для работников системы здравоохранения в США, но повторение этого заявления в России и других странах значительно затруднило введение общего масочного режима и внесло вклад в распространение вируса.

Одной из особенностей распространения заболевания в Европе и США весной 2020 г. был очень высокий уровень летальности, который был выше зарегистрированного в Китае (2–3%) и иногда превышал 10%. На тот момент обсуждалось несколько

объяснений этого феномена: большая доля пожилого населения, более высокая патогенность вируса для европеоидного населения, перегрузка системы здравоохранения и выявление только тяжелых случаев. Сейчас понятно, что последний фактор был решающим (рис. 1д, е). Динамика тестирования в феврале — марте значительно отставала от скорости роста заболеваемости, и большая часть случаев не были адекватно диагностированы. Сейчас мы знаем, что соотношение бессимптомных и клинически выраженных случаев как минимум 1:1 (прямые наблюдения в России), но, скорее всего, в весеннюю волну было намного больше — до 10:1 при сравнении числа зарегистрированных весной случаев и доли серопозитивного населения в Нью-Йорке и Северной Италии после весенней волны. Кроме того, при интенсивном распространении вируса до 5% населения могло быть инфицировано в каждый момент времени, и, соответственно, 5% случаев смерти от любых причин могли быть отнесены на счет коронавирусной инфекции.

В апреле — мае уровень заболеваемости в большинстве стран начал снижаться. На тот момент было неизвестно, какой вклад в это внесли противозидемические мероприятия, а какой — окончание «сезона» коронавирусной инфекции, который для респираторных коронавирусов длится в странах с умеренным климатом в Северном полушарии с октября по апрель. Сейчас представляется, что COVID-19 имеет приблизительно такую же сезонность, но тогда резкий спад заболеваемости мог привести к переоценке эффективности противозидемических мероприятий.

Еще одним фактором успешного контроля за вирусом стала прослойка невосприимчивых к вирусу людей. В апреле 2020 г. были получены первые данные по Т-клеточному иммунитету, и оказалось, что треть населения имеет клоны Т-лимфоцитов, которые могут узнавать фрагменты SARS-CoV-2 и появились они, вероятнее всего, после перенесенной инфекции «сезонными» коронавирусами [6]. Мы до сих пор не знаем, насколько в действительности эффективен этот иммунитет — какая часть этих людей не может быть инфицирована вообще, какая переносит инфекцию бессимптомно, а какая болеет в легкой форме. Кроме того, мы сегодня не знаем наверняка, есть ли люди, невосприимчивые к вирусу по генетическим причинам.

К сожалению, мы до сих пор только очень приблизительно представляем себе, сколько людей уже встретились с вирусом. В отличие от большинства инфекций, гуморальный иммунный ответ при COVID-19 (и в ответ на вакцинацию) не очень выраженный, вплоть до трудно детектируемого, высоковариабельный (причем нет убедительных данных о корреляции между тяжестью заболевания и титром антител) и быстро угасает. Поэтому

стандартный подход к оценке числа перенесших инфекцию, изучение серопораженности работают весьма ненадежно. Также ограниченно пригодны классические математические модели эпидемического процесса, основанные на числе восприимчивых, инфицированных и выздоровевших (SIR — susceptible, infected, recovered), и их более сложные вариации. Не все люди одинаково восприимчивы, есть неизвестного размера прослойка невосприимчивых. Не все симптоматически инфицированы, частота бессимптомных или клинически невыраженных форм очень высокая. Кроме того, описаны случаи повторного заражения, иногда практически сразу после перенесенной инфекции [7]. Достаточно регулярное повторное заражение также описано для сезонных респираторных коронавирусов [8]. Учитывая сложность в диагностике и доказательстве повторного заражения (необходимо как минимум молекулярное подтверждение обоих эпизодов, а в идеале — нуклеотидная последовательность от первого и второго случая, доказывающие реинфекцию новым вирусом), вопрос об истинной частоте повторных случаев остается открытым.

Работы по поиску противовирусных препаратов были начаты еще в январе — феврале, но в первые недели получить убедительные результаты не удалось. Интересно, что некоторые ранние работы показали выраженный отрицательный эффект на борьбу с заболеванием. Показателен пример исследований по эффективности кортикостероидов при COVID-19. Из 4 работ, выполненных в Китае в январе — феврале 2020 г., 2 показали негативный эффект противовоспалительных стероидов, одна показала отсутствие эффекта и только одна — положительный эффект [9]. Скорее всего, это было связано с недостаточным пониманием патогенеза заболевания на тот момент и, как следствие, с неправильными критериями начала лечения. В результате широкое применение этих препаратов началось только после завершения международного исследования в июне [10]. До этого момента стандартом иммуносупрессивной терапии при COVID-19 были биологические ингибиторы интерлейкина-6, дорогие и недоступные для большинства больных. Затем в марте было опубликовано исследование по эффективности гидроксихлорохина и азитромицина, которое повлияло на протоколы лечения во всем мире и результаты которого в дальнейшем не были подтверждены. Серьезным прорывом в лечении COVID-19 стало применение антикоагулянтов для борьбы с коагулопатией, вызванной активацией легочных макрофагов [11]. Сейчас антикоагулянты считаются одним из наиболее надежных средств в лечении тяжелых форм заболевания, хотя их эффект на выживание умеренный.

С самого начала пандемии большие надежды возлагались на использование иммунной сыворотки переболевших для лечения больных. Многочисленные клинические исследования показали возможность этого подхода, однако эффект был не столь выраженным, как ожидалось, особенно у больных с тяжелой формой COVID-19 [<https://www.fda.gov/media/141480/download>]. Сейчас этот метод применяется, но не очень широко, что связано, в том числе, со сложностью заготовки плазмы. В ноябре 2020 г. в США закончены клинические исследования двух препаратов на основе синтетических моноклональных антител к SARS-CoV-2. Оба препарата показали очень хороший терапевтический эффект и в 3 раза снижали вероятность развития тяжелых форм заболевания при раннем применении [12].

Особые надежды в борьбе с COVID-19 были связаны с противовирусными препаратами прямого действия. Совсем недавно лекарства с подобным механизмом действия произвели революцию в области лечения гепатита С, и ожидалось, что среди нескольких тысяч зарегистрированных или прошедших первые этапы клинических исследований препаратов найдутся эффективные в отношении SARS-CoV-2. Убедительно доказать клиническую эффективность гидроксихлорохина и мефлохина, которые активны против коронавирусов в культуре клеток, так и не удалось. Фаворитами в разработке препаратов прямого действия стали ремдесевир — препарат, разработанный против лихорадки эбола, и фавипиравир — препарат второго ряда против гриппа, разработанный в Японии. Производство фавипиравира было начато в России, и в клинических исследованиях, выполненных в разных странах, препарат показал эффективность при применении на ранних сроках заболевания [13]. Ремдесевир оказался неэффективен в исследовании Solidarity под эгидой ВОЗ и не был рекомендован у больных с пневмонией, однако в другом вполне достоверном исследовании снижал летальность в два раза и срок госпитализации в полтора раза [14]. Для противовирусных препаратов известно, что раннее начало лечения при острой инфекции является определяющим фактором успеха, а при развитии тяжелых форм COVID-19 размножение вируса уже не является определяющим фактором патогенеза, то есть противовирусная терапия в принципе не может быть эффективной. Успешные исследования фавипиравира проводились на ранних сроках и у больных с легкой и средней тяжестью COVID-19, а неуспешное исследование ремдесевира — у тяжелых больных, госпитализированных с пневмонией. Вероятнее всего, эффективность фавипиравира и ремдесевира сопоставима, а разница в результатах скорее объясняется разными

протоколами исследований, чем истинной эффективностью лекарств. К сожалению, в реальной практике возможность применения этих препаратов будет ограничена, в первую очередь, слишком поздней постановкой диагноза, особенно в сезон ОРВИ, поскольку в первые дни у многих больных нет специфических симптомов коронавирусной инфекции.

Летом 2020 г. в большинстве стран Северного полушария заболеваемость находилась на низком уровне и начала расти в сентябре — октябре. Осенью в большинстве стран повторяли те же ошибки, которые весной делались по незнанию: запоздалая реакция, а затем паническое введение серьезных мер тогда, когда ситуация очевидно вышла из-под контроля. Уже известный лаг в 2–4 недели между противоэпидемическими мерами и соответствующим изменением заболеваемости снова не принимался во внимание. Отличием осенней волны от весенней стала намного меньшая летальность в большинстве стран Европы и в США (1,5–2% против 7–15%). Очевидно, что, в первую очередь, это связано с возросшими возможностями по диагностике и с высокой частотой выявления легких случаев осенью (см. рис. 1 г, е). Поскольку весенние данные по летальности практически неинформативны, оценить эффективность разработанных за год методов лечения на популяционном уровне (т.е. эффект на общую летальность) будет практически невозможно.

Истинное количество зараженных в наиболее пораженных регионах значительно превосходило официально зарегистрированные данные, и прослойка серопозитивного населения по итогам весенней волны позволяет оценить возможную цену коллективного иммунитета при недостаточной эффективности ограничительных мероприятий и отсутствии вакцинации. В отдельных штатах США смертность относительно населения достигала 0,5%. В некоторых случаях это может быть результатом статистических отклонений, однако в областях с большим населением (в частности, в Нью-Йорке) смертность составила порядка 0,3% населения. В осеннюю волну вирус распространялся в этих областях, но смертность была на достаточно низком уровне. Таким образом, ожидаемое число потерь для достижения коллективного иммунитета составляет не менее 0,3–0,5% населения. На сегодня в России от COVID-19, по официальным данным, погибло около 0,04% населения.

Разработка вакцин против SARS-CoV-2 началась практически сразу после появления вируса, в ряде случаев до объявления пандемии. Было предложено более 100 прототипов вакцин, основанных на самых разных принципах [15]. Более 20 вакцин дошли до клинических исследований. Осенью 2020 г. практически одновременно была

завершена третья фаза клинических исследований трех вакцин (РНК-вакцин «Phizer-BioNTech» и «Moderna» и российской векторной вакцины «Sputnik-V»). Еще раньше, летом, две российских и китайская вакцины были зарегистрированы для ограниченного применения по итогам 1–2-й фазы клинических исследований. На сегодня обнародованы результаты третьей фазы клинических исследований двух американских и одной российской вакцины. Принципиальных и статистически значимых отличий в заявленной эффективности этих вакцин нет, все они имели эффективность более 90%. В декабре было объявлено о завершении 3-й фазы клинических исследований китайской инактивированной вакцины производства Sinopharm. Окончательные результаты не опубликованы, по предварительным данным двух исследований, ее эффективность составляет 79–86%.

Клинические исследования эффективности всех вакцин (3-я фаза клинических исследований) были проведены по ускоренной программе, когда срок наблюдения за вакцинированными составил несколько недель. Этого достаточно, чтобы обеспечить регистрацию вакцин, однако при более длительных сроках наблюдения эффективность может оказаться ниже. Нет оснований ожидать от этих вакцин ни полной защиты, ни прекращения циркуляции вируса, особенно с учетом того, что пожизненный иммунитет после инфекции сезонными коронавирусами не формируется. Скорее всего, мы даже не будем знать, с какой частотой развиваются бессимптомная и легкая формы инфекции у вакцинированных, так как не знаем даже истинной доли населения, перенесшего первичную инфекцию. На сегодня также нет данных о сравнительной эффективности защиты от повторной инфекции после вакцинации и перенесенной инфекции. Делать какие-либо выводы о защите от инфекции только на основании титра антител в крови категорически недопустимо, а проведение клинических исследований по частоте повторной инфекции (включая бессимптомные формы) у переболевших и привитых разными вакцинами потребует очень значительных ресурсов и займет длительное время. Очень важным результатом испытания вакцин можно считать отсутствие случаев антител-зависимого усиления инфекции (ADE — antibody dependent enhancement). При разработке вакцин от SARS-CoV-2 это был наиболее значимый риск, поскольку этот феномен хорошо известен для вакцин от первого SARS-CoV и коронавирусов животных [16]. Теоретически для минимизации риска ADE желательны вакцины, вызывающие сильный Т-клеточный иммунный ответ и максимально имитирующие инфекцию вирусом. С этой точки зрения РНК-вакцины и векторные вакцины выглядят предпочтительнее,

однако прямых сравнений иммунного ответа на разные вакцины пока что не проводилось.

Важным фактором распространения вакцин в мире будет не столько эффективность, сколько простота производства и применения (требования к соблюдению холодовой цепи). Оценить возможности масштабирования производства на основе опубликованных данных сложно, а по условиям логистики на сегодня наименее предпочтительной выглядит вакцина «Phizer-BioNTech», требующая транспортировки при -70°C . В любом случае, чтобы вакцины начали вносить заметный вклад в борьбу с коронавирусом, необходимо привить хотя бы 20–30% населения. Темпы прививочных кампаний во всех странах, которые их начали (за исключением Израиля), на сегодня (январь 2021 г.) не позволяют рассчитывать на быстрый результат.

Новым вызовом в борьбе с пандемией в декабре 2020 г. стало появление в Великобритании нового штамма вируса, который обладает в полтора раза большей контагиозностью. Этот вариант вируса быстро вытеснил из циркуляции другие штаммы и обнаружен уже в десятках стран. Молекулярное исследование истории появления этого вируса показало, что перед возникновением он накапливал мутации во много раз быстрее, чем другие варианты SARS-CoV-2, но после возникновения и широкого распространения стал накапливать их с той же скоростью, что и обычные варианты [17]. Одним из объяснений этого феномена может быть несколько межвидовых переходов в истории этого вируса, например, от человека к норкам и обратно, поскольку при этом возрастает скорость мутации вируса [18]. Другим объяснением может быть экспериментальное использование препаратов, повышающих скорость мутаций у коронавируса. Примером является препарат Molnupiravir (известный ранее как EIDD-2801), аналог нуклеозидов, предложенный для борьбы с коронавирусом. В отличие от других препаратов этой группы, которые блокируют работу вирусной полимеразы, этот препарат действует за счет повышения частоты ошибок при копировании генома [19]. В оптимальных условиях это делает невозможным репликацию вируса, но при недостаточной дозировке может вести к ускоренному возникновению новых вариантов вируса. Появление нового более заразного штамма уменьшает вероятность быстрого окончания пандемии. Во-первых, резко снижается общая эффективность ставших уже привычными ограничительных мероприятий (достигнутый уровень разобщения населения и соблюдения масочного режима). Во-вторых, возрастает риск перегрузки системы здравоохранения. Но самая важная проблема заключается в том, что размер иммунной прослойки, которая требуется для прекращения распространения вируса, напрямую зависит от его

контагиозности. Если для контроля вируса с базовым числом репродукции (средним количеством новых случаев на одного больного) 3 теоретически достаточно иммунной прослойки 66%, то для вируса с базовым числом репродукции 5 нужно уже 80%. Таким образом, появление нового варианта вируса отодвигает окончание пандемии и требует дополнительных ресурсов.

Несмотря на огромные социальные и экономические потери, COVID-19 нельзя назвать пессимистичным сценарием пандемии. Возникновение этого вируса более 100 лет назад могло вообще пройти незамеченным по причине низкого количества лиц из «групп риска» и высокой общей смертности. По некоторым оценкам, в природе существует порядка миллиона вирусов млекопитающих, которые потенциально могут перейти к человеку. Вирусы других групп много раз в год переходят от человека к животным и обратно, а затем распространяются по всей Земле. Они не вызывают видимых пандемий, но на их примере видно, что теоретических препятствий для повторения событий 2020 г. нет. В природе обнаружены сотни вирусов, родственных вирусу кори, который имеет у взрослых летальность, сопоставимую с COVID-19, однако на порядок более заразный. С другой стороны, вспышка SARS в 2002–2003 гг. характеризовалась летальностью порядка 10% и по чистой случайности не переросла в полномасштабную пандемию.

Пандемия COVID-19 не только выявила недостатки систем здравоохранения во всем мире, но и показала ограниченную способность стран учиться на чужих (и на своих) ошибках и неготовность большинства общественных институтов к противодействию биологическим угрозам. С другой стороны, пандемия позволила значительно модернизировать медицинские службы и дала новый толчок развитию вирусологии. Кроме того, пандемия доказала ценность научных коллективов, способных быстро переключаться с одного патогена на другой, и огромное значение опыта фундаментальных исследований и разработки средств диагностики, противовирусных препаратов и вакцин даже в тех условиях, когда их коммерческая ценность ранее представлялась сомнительной.

Благодарности

Автор благодарит Г.Г. Карганову за ценные замечания и предложения.

Литература

1. Dux A. et al. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE // *Science* (80-.). 2020. Vol. 368, № 6497.
2. Troupin C. et al. Large-Scale Phylogenomic Analysis Reveals the Complex Evolutionary History of Rabies Virus in Multiple Carnivore Hosts // *PLoS Pathog.* 2016. Vol. 12, № 12.

3. Karesh W.B. et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories // *Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9857.
4. Menachery V.D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, № 12.
5. Corman V.M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // *Eurosurveillance*. 2020. Vol. 25, № 3.
6. Braun J. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // *Nature*. 2020. Vol. 587, № 7833.
7. Tillett R.L. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21, № 1.
8. Galanti M., Shaman J. Direct Observation of Repeated Infections With Endemic Coronaviruses // *J. Infect. Dis.* 2020.
9. Veronese N. et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature // *Front. Med.* 2020. Vol. 7.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report // *N. Engl. J. Med.* 2020.
11. Paranjpe I. et al. Association of Treatment Dose Anti-coagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76, № 1.
12. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
13. Joshi S. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 102.
14. Beigel J.H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, № 19.
15. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development // *Nature*. 2020. Vol. 586, № 7830.
16. de Alwis R. et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 55.
17. Rambaut A. et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations [Electronic resource] // Pre-print. 2020. URL: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (accessed: 09.01.2021).
18. Oude Munnink B.B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans // *Science* (80-.). 2021. Vol. 371, № 6525.
19. Sheahan T.P. et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice // *Sci. Transl. Med.* 2020. Vol. 12, № 541.

Автор:

Лукашев Александр Николаевич — директор Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8 (499)245-35-78, e-mai: alexander_lukashev@hotmail.com

ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.В. Лобзин^{1,2,3}, А.А. Вильниц^{1,4}, М.М. Костик⁴, М.К. Бехтерева^{1,4}, А.Н. Усков¹,
Н.В. Скрипченко^{1,4}, И.В. Бабаченко^{1,4}, Д.О. Иванов⁴, Ю.С. Александрович⁴,
Ю.Е. Константинова¹, Е.А. Дондурей^{5,6}, А.И. Конев^{1,4}, В.В. Карасев⁴

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

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

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

⁵ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues

Yu.V. Lobzin^{1,2,3}, A.A. Vilnits^{1,4}, M.M. Kostik⁴, M.K. Bekhtereva^{1,4}, A.N. Uskov¹, N.V. Skripchenko^{1,4}, I.V. Babachenko^{1,4},
D.O. Ivanov⁴, Yu.S. Alexandrovich⁴, Yu.E. Konstantinova¹, E.A. Dondurei^{5,6}, A.I. Konev^{1,4}, V.V. Karasev¹

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

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

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

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

⁵ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint Petersburg, Russia

⁶ City Children's Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

С марта 2020 г. появились первые сообщения о возрастающем практически повсеместно количестве детей, перенесших новую короновиральную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с симптомокомплексом, напоминающим проявления болезни Kawasaki. Особенностью клинических проявлений при данном синдроме, который получил название «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19», является высокая частота возникновения жизнеугрожающих состояний, обусловленных резким развитием артериальной гипотензии на фоне кардиогенного или вазогенного шока.

В Санкт-Петербурге с конца декабря 2020 г. наблюдается резкий всплеск поступлений в ОРИТ различных стационаров детей с клиникой педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, имеющих лабораторное подтверждение перенесенного COVID-19.

Целью настоящей статьи является привлечение внимания врачей различного профиля для объединения усилий по изучению данной патологии, определения критериев верификации диагноза, оптимальных схем терапии и диспансерного наблюдения за переболевшими.

Ключевые слова: COVID-19, педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, дети.

Abstract

Since March 2020, the first reports have appeared about the increasing, almost everywhere, number of children who have undergone a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 with a symptom complex resembling the manifestations of Kawasaki disease. A special feature of the clinical manifestations of this syndrome, which is called "Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19", is the high incidence of life-threatening conditions caused by the sharp development of arterial hypotension against the background of cardiogenic or vasogenic shock.

In St. Petersburg, since the end of November 2020, there has been a sharp surge in admissions of children to the ICU of various hospitals with the clinic of Pediatric multisystem inflammatory syndrome, who have laboratory confirmation of the transferred COVID-19.

The purpose of this article is to attract the attention of doctors of various profiles, to combine efforts to study this pathology, to determine the criteria for verifying the diagnosis, optimal treatment regimens and dispensary monitoring of patients who have been ill.

Key words: COVID-19, pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2, children.

Прошел год с начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, но, несмотря на накопленные знания об особенностях течения заболевания, проспективного наблюдения за переболевшими, вопросов, касающихся тактики ведения больных, как в остром периоде, так и после выписки из стационара, больше, чем ответов. Это касается и особенностей COVID-19 у детей.

В начале пандемии ситуация с COVID-19 у детей не вызвала особой обеспокоенности педиатрических служб. В многочисленных публикациях, появившихся в первые месяцы 2020 г., «педиатрический» COVID-19 описывался как заболевание, протекающее бессимптомно, в легкой либо, значительно реже, в средне-тяжелой форме [1, 2].

По данным CDC, смертность от COVID-19 у лиц в возрасте 0–24 лет составляла менее 0,1%, частота госпитализаций — 2,5%; доля детей, нуждавшихся в ОРИТ, не превышала 0,8% от числа госпитализированных [3]. Единичные случаи, при которых ребенку с COVID-19 требовалось проведение интенсивной терапии, объяснялись наличием серьезных коморбидных заболеваний. С марта 2020 г., сначала из различных европейских стран, а затем из США стали появляться сообщения об увеличении случаев госпитализации детей и подростков с симптомами, напоминающими болезнь Кавасаки, проявлениями гемофагоцитарного синдрома с клиникой септического/токсического шока либо миокардита с кардиогенным шоком, требующих проведения интенсивной терапии. По данным лабораторных исследований, у таких больных выявлялись признаки гипервоспалительной реакции и активации макрофагов. Общим для всех случаев являлось выявление связи с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (преимущественно по наличию специфических АТ или установленных контактов с больными COVID-19 за 1–6 недель до развития острого состояния). В анамнезе у большинства пациентов, поступивших в ОРИТ, клинически выраженных проявлений острого COVID-19 не отмечалось, и на момент госпитализации результаты исследования мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 методами ПЦР были негативными. Для описания данного синдрома, связанного с перенесенной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, были предложены различные термины: «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасаки-подобное заболевание», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание». Наиболее часто в публикациях данное состояние обозначается как «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS/ПМВС), ассоциированный с COVID-19».

Патогенез ПМВС до настоящего момента не изучен. Наиболее близким состоянием, описанным ра-

нее, является синдром активации макрофагов, чаще всего встречающийся у пациентов с юношеским артритом с системным началом либо реактивным вирус-ассоциированным гемофагоцитирующим лимфогистиоцитозом [4–6]. Есть схожие черты с механизмом возникновения васкулитов при различных иммунно-опосредованных состояниях; гипервоспалительная реакция имеет общие черты, но не идентична «цитокиновому шторму» при острой инфекции, вызванной вирусом COVID-19 у взрослых [7]. У взрослых пациентов иммуно-опосредованная фаза развивается на второй неделе болезни, является отражением тяжелого варианта течения инфекционного процесса у пациентов с большим объемом легочного поражения, тогда как у детей это, по всей видимости, отдельный иммуноопосредованный синдром, спровоцированный вирусом, так как к моменту его развития вирус не идентифицируется на слизистых оболочках носовой полости и ротоглотки [8].

ПМВС характеризуется стойкой фебрильной лихорадкой (100%), поражением кожи (сыпь), слизистых (склерит, конъюнктивит, хейлит) более чем у половины больных, а также невыраженной лимфаденопатией, отеками кистей и стоп. Часто отмечается поражение желудочно-кишечного тракта, проявляющееся рвотой, жидким стулом, болями в животе (более 70% случаев). Признаки поражения респираторного тракта наблюдаются менее чем у половины пациентов [9, 10]. Примерно у четверти больных отмечается вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, протекающее по одному из двух сценариев. У части пациентов — это поражение коронарных артерий, как правило, без миокардита. Изменение коронарных артерий является ультразвуковой находкой и, к счастью, редко сопровождается острым коронарным синдромом. В отличие от болезни Кавасаки, пациенты с ПМВС — это дети более старшего возраста и подростки, тогда как при болезни Кавасаки риски поражения коронарных артерий были обратно пропорциональны возрасту, а самые высокие риски наблюдались у детей первого года жизни [12; 13]. Второй сценарий представлен клиникой острейшего поражения миокарда, которое развивается в течение нескольких дней с проявлениями кардиогенного и вазогенного шока, требующими инотропной и вазопрессорной поддержки; при этом весьма характерно наличие маркеров кардиомиоцитолита [9, 10, 14].

Лабораторным признаком ПМВС является гиперпродукция воспалительных маркеров (С-реактивный белок, тропонин, фибриноген, D-димер, ферритин, прокальцитонин). В гемограмме характерно наличие тромбоцитопении, что также отличает данных пациентов от классического варианта течения болезни Кавасаки. Для пациентов с ПМВС типичны нейтрофилез и лимфопения;

выявляется гипоальбуминемия; повышение ИЛ-6, ИЛ-10. На ЭКГ отмечаются нарушения процессов реполяризации, снижение вольтажа желудочковых комплексов, очаговые ишемические изменения, нарушения ритма и проводимости. При ЭхоКГ регистрируются признаки миокардита в виде увеличения размеров полостей сердца, выраженного снижения сократительной способности, гипокинезии миокарда, экссудативного перикардита, расширения коронарных артерий. На рентгенограмме органов грудной клетки могут выявляться симметричные инфильтративные изменения. УЗИ органов брюшной полости обнаруживает лимфаденопатию, гепатоспленомеглию, асцит, илеит, колит [1;3]. У части пациентов при проведении КТ выявляются интерстициальные изменения, вероятнее всего, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом, недостаточностью кровообращения и геомокоагуляционными нарушениями.

Одним из важных критериев постановки диагноза ПМВС является отсутствие выявленного уча-

стия другого этиологического агента, кроме SARS-CoV-2, способного вызвать подобное заболевание у пациента.

Дифференциальная диагностика ПМВС проводится с сепсисом, стрептококковым или стафилококковым токсическим шоком, поражением миокарда энтеровирусами, синдромом Кавасаки, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (синдромом активации макрофагов), дебютом системных ревматических заболеваний [15]

Учитывая повсеместный стремительный рост ПМВС, ассоциированного с COVID-19, в мае 2020 г. были предложены различные подходы к диагностике вероятного ПМВС, учитывающие анамнестические, клинические и лабораторные показатели, опубликованные на сайтах CDC и WHO, наиболее подробные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ПМВС были предложены консенсусом специалистов Великобритании (табл.)

Таблица

Рекомендации по диагностике ПМВС

Критерии		Показатели
Клинические		Пациент < 21 года + Лихорадка $>38^{\circ}\text{C} \geq 1$ сут + потребность в госпитализации Плюс ≥ 1 из следующих: Гипотензия или шок (кардиогенный либо вазогенный) Признаки серьезного поражения сердца — миокардит, перикардит, вальвулит, высокий тропонин/натрийуретический пептид, коронарные аномалии и т.д. ИЛИ Плюс ≥ 2 из следующих: Макуло-папулезная сыпь 2-сторонний негнойный конъюнктивит Признаки воспаления слизистых полости рта или кожи конечностей
+ 2 и более из следующих лабораторных показателей :		
Лабораторные	Стандартные	Нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, высокий СРБ, ускорение СОЭ, высокий уровень фибриногена, ферритина, D-димера, уровня интерлейкина-6 ИЛИ повышение прокальцитонина
	Вирусологические/серологические	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2: Положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие 4 недели Обнаружение антител классов М или G
+ Указание на 1 и более фактов, имевших место в течение 6 недель до появления данных симптомов		
Эпидемиологические		Близкий контакт с инфицированным пациентом Близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами Covid-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с Covid-19 Поездка или проживание в местности со значительным распространением Covid-19
Определение клинического случая		Подтвержденный — клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные Вероятный — клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные

Диагностика ПМВС представляет большие сложности, особенно на догоспитальном этапе. Начальные проявления ПМВС схожи с дебютом разнообразных инфекционных заболеваний, следствием чего является госпитализация детей в инфекционные отделения стационаров под «масками» респираторных, кишечных инфекций, нейроинфекций и пр. Учитывая высокий риск возникновения жизнеугрожающих состояний, обусловленных гипервоспалительной реакцией и поражением сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся развитием артериальной гипотензии либо шоком, необходимо как можно более раннее выявление больных с предположительным ПМВС для проведения экстренной терапии и предотвращения неблагоприятных исходов.

В настоящий момент статистически достоверных данных, касающихся частоты встречаемости ПМВС как в г. Санкт-Петербурге, так и в Российской Федерации не существует, так как это состояние часто шифруется кодами каких-либо иных состояний/заболеваний. В этой связи интерес представляет предварительный анализ структуры пациентов, поступающих в ОРИТ инфекционных стационаров г. Санкт-Петербурга, с ПМВС, ассоциированным с COVID-19.

По данным Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), единичные случаи госпитализации детей с клиничко-лабораторными проявлениями ПМВС, ассоциированного с COVID-19, стали регистрироваться с апреля — мая 2020 г. В Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 5 первые пациенты с ПМВС начали поступать в июне — через 2 месяца от момента начала госпитализации в данный стационар детей с COVID-19. В период с июня по октябрь 2020 г. было пролечено 12 таких пациентов.

Резкое увеличение числа детей с ПМВС, поступающих в стационары г. Санкт-Петербурга, наблюдается с осени 2020 г. Менее чем за 3 месяца (ноябрь 2020 г. — январь 2021 г.) в ДГКБ № 5 было госпитализировано 25, в клинику СПбГПМУ — 17 пациентов, удовлетворяющих критериям постановки диагноза ПМВС, ассоциированного с COVID-19. И если частота болезни Kawasaki (БК) в «доковидный» период в Санкт-Петербурге не превышала 1,6 на 100 тысяч детей до 18 лет, то ПМВС, ассоциированный с COVID-19, только за последние месяцы 2020 г. составил 5,2 на 100 тыс., а в перерасчете на 12 месяцев может превысить 20/100 тысяч детей в возрасте до 18 лет. Таким образом, даже за эти 3 месяца мы столкнулись с угрозой примерно 10–15-кратного увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного осложнения, вызванного инфекцией COVID-19, а предсказать дальнейшую динамику затруднительно.

По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), до 2018 г. ежегодно под «масками» различных инфекционных заболеваний в клинику Центра госпитализировалось не более 3–5 детей с БК, за период с января 2018 г. до декабря 2020 г. лечение получили 30 детей с БК (10–12 в год), большинство из которых составляли мальчики в возрасте до 5 лет с полным синдромом комплексом болезни по критериям EULAR/PreS, 2006 [16, 17]. Первые пациенты с ПМВС в г. Санкт-Петербурге появились в мае 2020 г., однако ретроспективно следует отметить, что с конца декабря 2019 г. в городе было несколько весьма необычных пациентов с болезнью Kawasaki, что не исключает факта более раннего персистирования вируса в популяции. К августу волна ПМВС сошла на нет, а новая волна, которая началась в конце октября — начале ноября, продолжается до сих пор. Первый пациент с ПМВС, ассоциированным с COVID-19, поступил в ДНКЦИБ в октябре 2020 г., 14 детей — в течение 4 недель с конца декабря 2020 г. до 3-й декады января 2021 г. В отличие от случаев БК, все пациенты были старше 4 лет с незначительным преобладанием девочек 53% ($n=8$). Средний возраст мальчиков с ПМВС составил $11,25 \pm 3,28$ лет, девочек — $8,75 \pm 3,99$ лет. В 100% случаев поводом к госпитализации была стойкая фебрильная лихорадка, продолжавшаяся более 3 суток ($3,77 \pm 2,08$). Одна пятая часть этих пациентов были госпитализированы на 1–2-й день болезни. В 80% случаев госпитализация детей осуществлялась на $4,46 \pm 1,66$ день от появления лихорадки; основными диагнозами направления были острая респираторная инфекция — 53% ($n=8$) и острый гастроэнтерит — 33,3% ($n=5$). У 67% детей экзантема регистрировалась с момента поступления в стационар, диарея была выявлена у трети обследованных. Лабораторные признаки выраженного системного воспаления выявлялись у всех больных уже с момента поступления в клинику: уровни СРБ превышали 150 мг/л у всех пациентов, прокальцитонинный тест был резко положительным у 8 из 10 детей, которым он был выполнен. Во всех случаях выявлялись признаки кардиального поражения.

Лишь у 1 ребенка (7,7%) с ПМВС имелось указание на перенесенную в анамнезе новую коронавирусную инфекцию за 2 месяца до поступления в ДНКЦИБ, у 3 (20%) пациентов имелись сведения о возможном контакте с источником инфекции, при этом у 14 детей (93,3%) были выявлены иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, молекулярно-генетическое исследование на вирус SARS-CoV-2 у всех детей было отрицательным.

Всем пациентам, поступившим в клинику, было проведено тщательное лабораторное обследование для установления этиологии болезни. У 66,67% ($n=10$) детей были верифицированы возбудители,

среди которых доминировали иерсинии и энтеровирусы; в 20% случаев выявлялось наличие 2 и более этиологических агентов, способных привести к заболеванию со схожей симптоматикой. При этом далеко не всегда верификация того или иного возбудителя объясняла выраженность воспалительной реакции, частоту органных, прежде всего, кардиальных нарушений, у исходно здоровых детей.

Несмотря на то, что по критериям, предложенным CDC и WHO, ПМВС рассматривается как диагноз исключения, при отсутствии каких-либо возбудителей, объясняющих развитие заболевания, помимо перенесенного COVID-19, остается открытым вопрос о целесообразности исключения этого диагноза при одновременном выявлении и других этиологических факторов. Нет ясного представления о том, является ли ПМВС самостоятельным заболеванием, развивающимся у детей и подростков, перенесших COVID-19, либо мы сталкиваемся с тем, что переболевшие даже в легкой и бессимптомной форме впоследствии формируют иммунопатологический тип ответа на другие этиологические агенты. Безусловно, для ответа на этот вопрос необходимо накопление данных об особенностях течения различных инфекций у детей и подростков, перенесших COVID-19, с проведением детального лабораторного обследования.

Учитывая, что у большинства детей и подростков COVID-19 протекает бессимптомно, на данный момент мы не можем предугадать, кто из детей находится в группе риска по развитию ПМВС при присоединении какой-либо другой инфекции. Принимая во внимание сегодняшние реалии, столкнуться с пациентом, угрожаемым по развитию ПМВС, может любой врач, прежде всего, педиатры и инфекционисты, от которых зависит своевременность госпитализации пациентов и, соответственно, сроки начала терапии. К сожалению, приходится признать, что, несмотря на всеобщую «сертификацию» по клиническим рекомендациям, посвященным новой коронавирусной инфекции, у многих врачей отсутствует представление о данном синдроме. К сожалению, не разработаны четкие дифференцированные подходы к его терапии. Не доказано преимущество и показания к применению терапии внутривенным иммуноглобулином, как для болезни Кавасаки. Не определены сроки, длительность и показания к использованию антицитокиновых препаратов. В настоящее время способы и подходы к терапии заимствованы из ревматологической/гематологической практики с наиболее близких состояний, таких как болезнь Кавасаки, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

К настоящему моменту нет четких, доступных к реализации рекомендаций по выявлению пациен-

тов с вероятным ПМВС, позволяющих определить тактику ведения пациентов на разных этапах оказания помощи.

Проблема ПМВС является мультидисциплинарной. Учитывая особенности органных поражения, в ведении пациента необходима кооперация инфекционистов, реаниматологов, ревматологов, кардиологов, врачей функциональной и лучевой диагностики. Оснащение клиник, в которые госпитализируются дети с ПМСВ, должно предусматривать наличие реанимационного оборудования и аппаратуры, позволяющей мониторировать состояние сердечно-сосудистой системы, мощной лабораторной службы.

Единого протокола по ведению больных с ПМВС на сегодняшний день не существует. В опубликованных зарубежных и отечественных рекомендациях предлагается перечень препаратов с включением антибиотиков, внутривенных иммуноглобулинов, аспирина, кортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб) [10,11]. Четких критериев, определяющих показания к применению той или иной схемы терапии при лечении больных с ПМВС, к настоящему времени нет.

Высока вероятность того, что по аналогии с болезнью Кавасаки ПМВС, ассоциированный с COVID-19, может приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений не только в остром периоде заболевания, но и в отдаленных исходах, однако информация на этот счет отсутствует. В случаях с БК дети находятся на диспансерном учете кардиолога, в ситуации же ПМВС, ассоциированного с COVID-19, особенно в случаях, когда обнаруживается какой-либо иной возбудитель и ПМВС рассматривается только как осложнение какой-то инфекции, диспансерный учет у специалистов не предусмотрен. Между тем дети, перенесшие ПМВС, вне зависимости от его клинического варианта, после выписки из стационара требуют тщательного диспансерного наблюдения педиатра с определением сроков контрольных обследований (показатели гемостаза, ЭКГ, ЭХО-КГ), при необходимости при наличии поражения соответствующей системы — профильных специалистов (кардиолога, невролога и пр.).

Прогнозировать, как будет складываться эпидемическая ситуация по COVID-19, сложно, однако существенное возрастание численности больных ПМВС с весны 2020 г. в США и в ряде европейских стран, резкое увеличение подобных пациентов в нашей стране с осени прошлого года, наводит на мысль, что число больных ПМВС прямо пропорционально общему числу больных в популяции. Если это действительно так, то единственным до-

ступным способом контроля над ПМВС является контроль над инфекцией COVID-19 при помощи вакцинации взрослых и, в перспективе, детей.

Для решения проблем, связанных с ПМВС, ассоциированного с COVID-19, необходимо проведение многоцентровых исследований при координирующей роли ДНКЦИБ, для накопления данных об эпидемиологии, клинических и патогенетических особенностях, разработки оптимальных схем диагностики и терапии, применимых в практическом здравоохранении, для разработки маршрутизации пациентов в остром периоде заболевания и после выписки из стационара, для обоснования схем диспансерного наблюдения и реабилитации переболевших.

Литература

1. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>. Published 2020.
2. Kelvin, Alyson A., and Scott Halperin. «COVID-19 in children: the link in the transmission chain.» *The Lancet Infectious Diseases* 20.6 (2020): 633-634.
3. Leidman, Eva, et al. «COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—united states, march 1–december 12, 2020.» *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70.3 (2021): 88.14]
4. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.,
5. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation-Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75 (3): 481–489.
6. Брегель, Л.В. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей / Л.В. Брегель [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — № 99 (6). — С. 209–219.
7. Consiglio, Camila Rosat, et al. «The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19.» *Cell* 183.4 (2020): 968-981.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.
9. Daskalakis D. Health Alert # 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 //NYC Health. — 2020. [Internet] URL: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> (data available 24.01.2021)
10. Ahmed, Mubbasheer, et al. «Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review.» *EClinicalMedicine* 26 (2020): 100527.1, 16
11. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Методические рекомендации. Версия 2 /Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. // *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123; Available from: https://stat01.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
12. Jindal AK, Piloni RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (10): 1089–1104
13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–269.
14. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114114
15. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children //New York State of Opportunity. Department of Health. — 2020. [Internet] https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf (data available 24.01.2021)
16. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.,
17. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.

References

1. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>. Published 2020.
2. Kelvin, Alyson A., and Scott Halperin. «COVID-19 in children: the link in the transmission chain.» *The Lancet Infectious Diseases* 20.6 (2020): 633-634.
3. Leidman, Eva, et al. «COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—united states, march 1–december 12, 2020.» *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70.3 (2021): 88.14]
4. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.,
5. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation-Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75 (3): 481–489.
6. L.V. Bregel', M.M. Kostik, L.Z. Fell', O.S. Efremova, M.K. Soboleva, T.S. Krupskaya, A.E. Matyunova. Bolezn' Kawasaki i mul'tisistemny'j vospalitel'ny'j sindrom pri infekcii COVID-19 u detej. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (6): 209–219.
7. Consiglio, Camila Rosat, et al. «The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19.» *Cell* 183.4 (2020): 968-981.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.
9. Daskalakis D. Health Alert # 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 //NYC Health. — 2020. [Internet] URL: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pe>

diatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf (data available 24.01.2021)

10. Ahmed, Mubbasheer, et al. «Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review.» *EClinicalMedicine* 26 (2020): 100527.1, 16

11. Osobennosti klinicheskix proyavlenij i lecheniya zabo-levaniya, vy`zvanogo novoj koronavirusnoj infekciej (CO-VID-19), u detej. Metodicheskie rekomendacii. Versiya 2 / Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. // *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123; Available from: https://stat0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_deti_COVID-19_v2.pdf

12. Jindal AK, Paliana RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Ka-wasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presen-tations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (10): 1089–1104

13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical Characteris-tics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem

Syndrome Temporally Associated With SARSCoV-2. *JAMA.* 2020; 324 (3): 259–269.

14. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From mo-lecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114114

15. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially as-sociated with soronavirus disease (COVID-19) children //New York State of Opportunity. Department of Health. – 2020. [Internet] https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syn-drome.pdf (data available 24.01.2021)

16. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.,

17. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-60-04; e-mail: niidi@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01; e-mail: vilnitz@mail.ru

Костик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)416-52-12; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: mkbechtereva@mail.ru

Усков Александр Николаевич — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по научной работе, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н, профессор; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович — ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)542-39-83, e-mail: doivanov@yandex.ru

Александрович Юрий Станиславович — заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)416-52-25, e-mail: Jalex1963@mail.ru

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных болезней Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующая инфекционным отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; к.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; тел.: 8(812)400-04-34, e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Конев Александр Иванович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Карасев Вадим Викторович — заместитель главного врача Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по медицинской части, к.м.н.; тел.: 8(812)234-24-23, e-mail: zummer_01@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Г. Канестри ^{1,2}, В.И. Шахгильдян ^{1,2}, А.В. Кравченко ¹, Д.С. Коннов ^{2,3}, А.А. Попова ¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

²Университетская клиника «H-Clinic», Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

The influence of genetic factors on the effectiveness, safety and tolerability of antiretroviral therapy in patients with hiv infection

V.G. Kanestri ^{1,2}, V.I. Shakhgildyan ^{1,2}, A.V. Kravchenko ¹, D.S. Konnov ^{2,3}, A.A. Popova ¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²University Clinic «H-Clinic», Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В данной статье представлен обзор существующей литературы по фармакогенетическим детерминантам воздействия и токсичности антиретровирусных препаратов, а также по генетическим маркерам, связанным со скоростью прогрессирования заболевания. Кроме того, рассматриваются текущие возможности в клинической сфере, а также вопросы генетики в разработке лекарств против вируса иммунодефицита человека. Ожидается, что широкомасштабные комплексные подходы к геному в будущем существенно изменят ландшафт знаний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, сопутствующие заболевания, генетика.

Abstract

This article provides an overview of the existing literature on the pharmacogenetic determinants of exposure and toxicity of antiretroviral drugs, as well as on genetic markers associated with the rate of disease progression. In addition, this article looks at current clinical opportunities as well as genetics in HIV drug development. Large-scale, integrated approaches to the genome are expected to significantly change the knowledge landscape in the future.

Key words: HIV infection, opportunistic infections, comorbidities, genetic.

В результате исследований последних лет было признано наличие генетической предрасположенности у ряда больных ВИЧ-инфекцией к неадекватному ответу на лечение различными препаратами при отсутствии мутаций резистентности ВИЧ. Еще в начале 2000-х гг. появились первые данные о связи между генетическими вариантами человека, токсичностью лекарственных средств, действующих на ВИЧ, и вероятностью вирусологического ответа. Однако в научной литературе имеются единичные разрозненные и весьма фрагментарные исследования по изучению влияния генетических факторов на неэффективность антиретровирусных препаратов или с их побочными эффектами.

Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии (АРТ) во многом зависит от фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, а эти процессы, в свою очередь, могут неодинаково происходить у людей с разным набором генов. Если концентрация препаратов становится ниже прогнозируемой, то репликация вируса подавля-

ется не в полной мере. И напротив, при повышении концентрации мы наблюдаем полное подавление размножения ВИЧ, но увеличение частоты побочных эффектов.

Одним из первых препаратов, который был всесторонне изучен со стороны фармакогенетики, стал эфавиренз (EFV). Несмотря на обширный клинический опыт применения эфавиренза, непредсказуемые индивидуальные различия в эффективности и токсичности остаются важными ограничениями, связанными с его применением. Исследования показали, что модификации гена CYP2B6, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью, значительно влияют на фармакокинетику EFV. Но сложность заключается в том, что ген CYP2B6 является высокополиморфным, с многочисленными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и ассоциированными гаплотипами. Более высокая частота этих SNP наблюдалась у чернокожего населения (45%), чем у европейцев (22%) и азиатов (17%), среди которых эти гены не изучались так часто. Sánchez A. et al.

пытались определить дополнительные генетические факторы, влияющие на фармакокинетику EFV, и разработать фармакокинетическую/фармакогенетическую модель в европейской популяции ВИЧ-инфицированных пациентов [1]. Авторы исследовали 869 образцов плазмы от 128 ВИЧ-инфицированных пациентов Университетской больницы Саламанки (Испания), получавших EFV. Все пациенты были генотипированы для 90 SNP в генах, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме и транспорте EFV. Оценивали влияние этих полиморфизмов на фармакокинетику EFV, а также демографические, клинические, биохимические условия, образ жизни и одновременное применение лекарственных препаратов.

В результате исследования в качестве основных факторов, влияющих на клиренс EFV, были определены аллель CYP2B6*6, белок-транспортер 4 (MRP4) 1497C→T и гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ).

Детальный генетический анализ, проведенный в этом исследовании, выявил только 2 из 90 SNP, значительно повлиявших на концентрацию эфавиренза, а именно из всех исследованных последовательностей только 516G→T и 785A→G, составляющие аллель CYP2B6*6, смогли объяснить важную часть индивидуальной изменчивости различий в концентрации EFV.

Среди проанализированных однонуклеотидных полиморфизмов белка MRP4 в финальную модель был включен только 1497C→T. Были также изучены варианты SNP гена MDR1, кодирующего продукцию Р-гликопротеина. Р-гликопротеин является белком-транспортером, который перемещает лекарственные вещества в нужную точку. Очевидно, что от его количества в организме зависит скорость и качество транспортировки. Среди всех SNP гена MDR1, подвергшихся анализу, только 61A G обнаружил тенденцию к увеличению концентрации EFV у носителей аллеля CYP2B6*6 (генотип TT). Авторы отметили, что влияние полиморфизмов в других изоферментах и переносчиках если и было, то также наблюдалось, как правило, у больных, имевших аллель CYP2B6*6.

Логично было и то, что у пациентов с наличием указанных полиморфизмов побочные эффекты EFV (в частности, нейротоксичность) встречались существенно чаще, чем у остальных пациентов [2, 3].

Эти результаты сходны с теми, о которых сообщалось ранее в других работах, описывавших вероятное чрезмерное воздействие EFV у больных ВИЧ-инфекцией, получавших стандартную дозу 600 мг и также имевших генотипы CYP2A6 GT или TT [4]. На сегодняшний день изофермент CYP2A6 мало изучен, хотя его вклад в метаболизм EFV приобретает все большее значение.

По данным Fellay J., вариабельность гена MDR1 влияла на концентрацию не только EFV, но и некоторых ингибиторов протеазы ВИЧ в плазме, а также на скорость восстановления иммунной системы при начале терапии. Исследователи показали, что у пациентов с генотипом MDR1 TT через 6 месяцев после начала лечения число CD4+ -клеток выросло более значительно (257 кл/мкл) по сравнению с пациентами, имевшими генотип CT (165 кл/мкл) и CC (121 кл/мкл) ($p = 0,0048$), а также отмечалось лучшее восстановление наивных CD4+ -лимфоцитов [5].

Данные по влиянию генетики на успех терапии лопинавиром/ритонавиром (LPV/r) неоднозначны. Большинство авторов сходятся во мнении, что полиморфизмы 4 белков-переносчиков могут влиять на фармакокинетику этого препарата: Р-гликопротеина (кодируется MDR1), белка ABCG2, являющегося аналогом Р-гликопротеина (кодируется геном MRP1 и 2), белка OATP1, находящегося на базолатеральной мембране гепатоцитов и обеспечивающего захват печенью препаратов и естественных метаболитов (кодируется геном SLC0), и изоферментов цитохрома P450, вырабатываемых в печени и обеспечивающих метаболизм более половины лекарств (кодируется CYP 3A5, 3A4, 2D6 и др.). Так, Lubomirov R. et al. исследовали 1380 SNP у 638 пациентов европейской расы, получавших LPV/r [6]. На 1-м этапе по базам данных отобрали гены и однонуклеотидные полиморфизмы с доказанной или потенциально важной ролью в фармакокинетике LPV/r, а также выделили образцы с низким (117 пациентов) и высоким (90 пациентов) клиренсом препарата. На втором этапе генотипировали материал от 148 пациентов на наличие отобранных аллелей. Многофакторный анализ учитывал демографические, клинические и экологические факторы. Был подтвержден эффект влияния массы тела и совместного использования ритонавира. Однако генетические варианты объясняли еще 5% вариабельности концентрации LPV. Обнаружено, что полиморфизмы аллелей SLCO1B1*4 (rs11045819), SLCO1B1*5 (rs4149056), ABCG2 (rs717620) и CYP3A (rs6945984) играли существенную роль в метаболизме LPV. Значительная часть расхождений в клиренсе LPV была обусловлена колебаниями уровней ритонавира, но генетические варианты оказали дополнительное влияние на клиренс LPV.

Когортное исследование у 50 детей (4–18 лет) на стабильной антиретровирусной терапии с LPV/r, проведенное Rakhmanina N.Y., напротив, не показало статистически значимого влияния полиморфизмов CYP3A5 (A6986G), ABCB1 (C3435T и G2677T) или SLCO1B1 (A388AG) на фармакокинетику и вирусологический исход LPV/r у ВИЧ-инфицированных детей [7]. Полиморфизм

SLCO1B1 (T521C) достоверно ассоциировался с увеличением концентрации LPV, но не ассоциировался с неопределяемой РНК ВИЧ в течение периода исследования.

Известно, что зидовудин и ламивудин являются субстратами для транспортного белка MRP4, а избыточная его экспрессия связана с нарушением внутриклеточного накопления монофосфатов [8]. Кроме того, зидовудин метаболизируется, главным образом, посредством глюкуронизации в печени с помощью изофермента глюкуронилтрансферазы UGT2B7. Kwaru A. et al. оценили связь между двумя распространенными полиморфизмами UGT2B7 (с.735A>G, маркер для аллеля UGT2B7*1с и с.802C>T, маркер для аллеля UGT2B7*2) и фармакокинетикой зидовудина [9]. Носители гена UGT2B7*1с имели на 57% более низкое среднее значение AUC ($p = 0,029$, непарный t-критерий), на 196% выше среднее значение клиренса ($p = 0,004$, непарный t-критерий) и на 67% меньше период полувыведения ($p = 0,030$, непарный t-критерий) по сравнению с неносителями. Полиморфизм UGT2B7*1с может частично объяснить относительно высокую межиндивидуальную вариабельность клиренса зидовудина. Клиническая значимость связи генетической изменчивости UGT2B7 и метаболизма зидовудина неясна. Зидовудин, как и все НИОТ, требует внутриклеточного фосфорилирования для образования активных трифосфатных фрагментов, которые оказывают клинический эффект. Фармакологическая вариабельность зидовудина влияет на ответ на лечение, однако не было продемонстрировано связи между концентрацией зидовудина в плазме и клиническим эффектом. Вместе с тем, процентное изменение количества CD4⁺-лимфоцитов и скорость снижения РНК ВИЧ в плазме во время зидовудин-содержащей терапии были связаны с внутриклеточными концентрациями зидовудинтрифосфата. Кроме того, более высокая внутриклеточная концентрация фосфорилированных фрагментов зидовудина была связана с повышенной вероятностью снижения уровня гемоглобина [10]. Дальнейшие исследования могли бы помочь расшифровать описанные механизмы, но зидовудин сейчас практически не используется в схемах АРТ, и работа в этом направлении была остановлена.

Поскольку препарат ралтегравир (RAL) метаболизируется также посредством глюкуронизации, в Швейцарии было проведено когортное исследование по зависимости фармакокинетики ралтегравира от генетических особенностей ВИЧ-инфицированных пациентов. UGT1A9*3 был единственным генетическим вариантом, возможно, влияющим на фармакокинетику RAL. Большая часть фармакокинетической изменчивости

RAL пока остается не объясненной генетическими и негенетическими факторами и требует дополнительных исследований [11].

Описаны генетические полиморфизмы, вызывающие нарушения обмена билирубина при использовании атазанавира (ATV), один из которых UGT1A1*28 (rs8175347). Так, в швейцарском когортном исследовании при участии 96 пациентов носители гомозиготного полиморфизма UGT1A1*28, получавшие ATV или индинавир (IDV) и имевшие 2 и более эпизодов гипербилирубинемии в сочетании с желтухой, составили 67%, тогда как гетерозиготные или не имевшие полиморфизма и не получавшие указанные препараты — всего 7% [12].

В 2014 г. в Центральном научно-исследовательском институте (ЦНИИ) эпидемиологии был проведен многофакторный анализ по влиянию генотипа и факторов риска на частоту развития гипербилирубинемии [13]. Было доказано, что, помимо традиционных факторов риска (хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей и т.д.), генотип UGT1A1*28 напрямую влиял на повышение концентрации билирубина.

Фармакокинетическая токсичность тенофовира (TDF) исследована в работе Rodríguez-Nóvoa S. et al. [14]. Известно, что TDF метаболизируется почками благодаря клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Было доказано, что полиморфизмы в генах, кодирующих транспортные белки, участвующие в элиминации TDF (ABCC2 или ABCC4), связаны с повреждением почечных канальцев. Примерами этих полиморфизмов являются гаплотип "CATC" в ABCC2 и генотип CC ABCC2*24. Замедление выведения TDF может быть причиной почечной токсичности, а удлинение времени воздействия TDF может вызвать повреждение клеток почечных канальцев.

Система HLA является одной из наиболее изученных среди всех сложных генетических систем человека. Белки главного комплекса гистосовместимости находятся на поверхности практически всех клеток организма и отвечают за развитие состояний, характеризующихся как гиперчувствительность. Для людей с ВИЧ имеют существенное значение несколько полиморфизмов этих белков.

В ряде работ показана связь между реакцией гиперчувствительности (РГЧ) на невирапин (NVP) и генетическими вариантами HLA [15]. К ним относятся аллель HLA B*3505 и одиночные нуклеотидные полиморфизмы гена CCHCR1. Полиморфизм HLA B*3505 был обнаружен у 18% тайских пациентов с РГЧ после начала приема NVP и лишь у 1% больных без развития РГЧ [16]. Логистический регрессионный анализ подтвердил увеличение вероятности развития сыпи при наличии HLA B*3505 в 49,15 раз (95% ДИ: 6,45 —

374,41, $P=0.00017$). Применение теста на наличие указанных полиморфизмов перед началом приема NVP снижало риск развития РГЧ в целом на 32% [17]. Сообщалось о связях между генотипом MDR1 3435C >T и развитием гепатотоксичности в ответ на ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [15]. Данные другого исследования в Таиланде показали, что у 20,5% пациентов с невирапин-индуцированной сыпью и только у 7,5% больных без сыпи присутствовал аллель HLA-Cw*04 ($p=0,009$) [18]. Напротив, Martin A.M. et al. не выявили значимых ассоциаций РГЧ при приеме невирапина ни с одним из локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C или HLA-DQ, но полиморфизм в гене HLA-DRB1*0101 был связан с развитием сыпи, гепатотоксичности и системных реакций при определенном количестве CD4+ -лимфоцитов. У пациентов с отсутствием HLA-DRB1*0101 частота побочных эффектов невирапина не зависела от иммунного статуса, но наличие гена и доли CD4+ -клеток более 25% увеличивало риск в 17,7 раз ($p=0,0006$) [19]. Этот же аллель был связан с развитием сыпи при приеме EFV [20].

Генетическими маркерами замедления прогрессии ВИЧ-инфекции считаются мутации в генах, кодирующих рецепторы CCR5 и CCR2. Так, S.A. Mulherin et al. показали, что лица, не имеющие мутаций CCR5-Delta32 или CCR2-64I или имеющие только одну или две копии CCR2-64I, обладают на 58% меньшим риском развития СПИДа в течение первых 4 лет после сероконверсии (ОШ 0,42, 95% ДИ: 0,23, 0,76), на 19% — в течение последующих 4 лет (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,59, 1,12) [21]. Механизмы такого воздействия тщательно изучаются. Считается, что основной функционал рецептора CCR2 заключается в специфическом хемотаксисе моноцитов под влиянием цитокина CCL-2 и миграции моноцитов в воспалительный очаг. Гомозиготная мутация CCR-2 64I с заменой валина на изолейцин в положении 64 первого трансмембранного домена CCR-2 приводит к выраженному замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции, особенно на ранних этапах после инфицирования.

Генетические исследования нашли широкое клиническое применение. В реальной практике уже используют тесты на наличие генетического маркера HLA B*5701, обуславливающего высокую вероятность развития РГЧ при приеме абакавира (ABC), и наличие рецептора CCR5 или отсутствие CXCR4, говорящего о чувствительности к препарату маравинок. Так, частота развития РГЧ у пациентов-носителей HLA B*5701 составляет 48–61% по сравнению с пациентами, у которых этот аллель отсутствует (0–4%) [22]. По нашим данным, частота больных ВИЧ-инфекцией с HLA B*5701 составляет 3,7% [13].

Клинический пример

Больной П., 28 лет, находился на амбулаторном учете в центре СПИД с 2006 г. с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 3, бессимптомная. Антитела к ВИЧ впервые обнаружены 23.06.2004 г. При постановке на учет проводилось стандартное обследование. Показаний к АРТ не было. Пациент исчез из поля зрения и пришел на визит только в 2010 г.

При обследовании состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет, ЧСС=PS=72 уд/мин. АД — 115/70 мм рт.ст. Температура тела 36,4°C. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Масса тела 72 кг.

В общем анализе крови: гемоглобин — 134 г/л, эритроциты — $4,15 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $218 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,7 \times 10^9/л$, нейтрофилы — $4,03 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий — прямой билирубин — 8,1–2,3 мкмоль/л, АЛТ — 26 ед/л, АСТ — 35 ед/л, ГГТ — 33 Ед/л. Показатели иммунитета: CD4+ -лимфоциты — 295 клеток/мкл (15%). РНК ВИЧ — 69 300 копий/мл. HBsAg — отр., а-HCV — отр., RW — отр., тест на HLA B*5701 — недоступен в рутинной практике. Была назначена АРТ (эфаविленз, зидовудин, ламивудин).

Через 6 месяцев АРТ: CD4+ -лимфоциты — 375 кл/мкл, РНК ВИЧ — неопределяемая. В связи со снижением уровня гемоглобина (98 г/л) зидовудин был заменен на абакавир.

Через 3 дня у пациента появились розеолезные высыпания по всей поверхности тела, не зудящие. Температура тела 38°C, боли в мышцах и суставах. Учитывая описанные симптомы и невозможность исключения РГЧ к абакавиру, этот препарат был заменен на фосфазид. Был взят образец крови на наличие HLA B*5701.

Через 14 дней температура повышалась до 37°C, явлений интоксикации не было. Однако высыпания стали несколько интенсивнее (стали сливаться) и приобрели полиморфизм (появились папулезные элементы). При опросе пациент сообщил, что уже 2 недели употребляет грейпфруты (по 2 штуки каждый день) для снижения веса. Назначены антигистаминные препараты, диета.

Через 1 месяц: высыпания распространились на слизистую оболочку рта, язык, имеют пятнисто-папулезный характер, не зудят. На кожных покровах сыпь прежней интенсивности. Пациент жалуется на быструю утомляемость, потерю ап-

петита, снижение массы тела на 3 кг, интенсивное выпадение волос. Грейпфруты не ест. CD4⁺-лимфоциты — 354 клетки/мкл. Получен результат теста на HLA B*5701 — отр. С учетом результата теста, был возобновлен прием абакавира вместо фосфазида. Взят ряд дополнительных анализов для исключения другой патологии.

Через 2 недели после смены АРТ: высыпания в прежнем объеме, потеря веса 4 кг, мелкоочаговое облысение, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов до 1,5 см.

В общем анализе крови: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $4,02 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 218×10^9 /л, лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $3,04 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови: общий — прямой билирубин — 6,4–1,6 мкмоль/л, АЛТ — 25 ед/л, АСТ — 30 ед/л. Показатели иммунитета: CD4⁺-лимфоциты — 301 клетка/мкл (17%), РНК ВИЧ — неопределяемая. Рентгенография легких, УЗИ брюшной полости, биопсия лимфатических узлов — без особенностей. Анализ кала на гельминты — отр., ИФА на ЦМВ, иерсиниоз, боррелиоз — отр., ПЦР на герпесвирусы — отр., RW — 4+, РИФ, РИБТ — полож. Последний тест RW проводился 4 года назад (результат отриц.). Поставлен диагноз: вторичный сифилис. Пациент прошел курс специфической терапии, АРТ не прерывал.

В настоящее время состояние удовлетворительное, диагноз сифилиса снят. Пациент продолжает принимать схему АРТ, включающую эфавиренз, абакавир и ламивудин.

Таким образом, генетическое тестирование имеет огромное практическое значение. У описанного пациента отсутствие результата теста на HLA B* 5701 обусловило временную отмену абакавира, которая была полностью обоснована клинической картиной, схожей с реакцией гиперчувствительности. Сейчас этот аллель определяется всем пациентам перед началом АРТ, что позволяет сохранить схему без изменений у ряда больных.

Неблагоприятные метаболические эффекты АРТ стали серьезной проблемой, поскольку повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперлипидемия и липоатрофия связаны с возрастом, мужским полом, снижением количества CD4⁺-клеток менее 200 в мкл и конкретными антиретровирусными препаратами [23, 24]. Применение ритонавира (RTV) и усиленных им ингибиторов протеазы (ИП) является наиболее значимым предиктором гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [24], тогда как применение ставудина (d4T), диданозина (ddI) и в некоторых исследованиях ИП связано с липоатрофией [23]. Однако эти осложнения возникают не у всех пациентов, несмотря на одинаковое воздействие АРТ и сопоставимые демографические, иммунологические и

вирусологические характеристики. Причины такого расхождения могут быть связаны с генетическими факторами хозяина.

Доказано, что аполипопротеины (АРО) влияют на липидный обмен. АРО — это белки, образующиеся преимущественно в клетках печени и частично в клетках тонкого кишечника. Главная их функция состоит в том, что они образуют с липидами растворимые комплексы, активируют ферменты липолиза триглицеридов крови и образования эфиров холестерина, обеспечивают захват липопротеинов эндотелиальными клетками сосудов, а также участвуют в дифференцировке адипоцитов [25]. Таким образом, АРО затрудняют или ускоряют выведение печенью различных фракций холестерина. Например, АРОЕ связывается с рецептором ЛПНП и ускоряет его выведение печенью. Подтвердилась гипотеза о том, что полиморфизмы, возникающие при кодировании секрета этого белка, могут в общей популяции влиять на изменение композиции тела и развитие гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [26]. У больных ВИЧ-инфекцией интерпретация данных ограничена небольшими выборками, противоречивыми данными о связи между генотипом TNF- α , АРОЕ и гиперлипидемией, а также акцентом на лечении мужчин ИП. Например, по данным Maher B. et al., SNP в положении 238 в промоторной области TNF- α был связан с более быстрым началом липоатрофии у пациентов, получавших АРТ, а редкий аллель присутствует чаще у пациентов с ВИЧ, страдающих липоатрофией, чем без нее [27]. Достаточно полный многофакторный анализ влияния указанных полиморфизмов был проведен Tarr P.E. et al. у 329 пациентов, получавших АРТ [28]. Влияние различных аллелей АРОЕ и АРОСЗ на уровни холестерина и триглицеридов в плазме было сопоставимо с теми, о которых сообщалось в общей популяции. Однако лица с неблагоприятными генотипами АРОСЗ и АРОЕ подвергались риску более высокой гипертриглицеридемии при лечении RTV (7,33 ммоль/л по сравнению с 3,08 ммоль/л в отсутствие АРТ). Кроме того, в другой работе говорится о влиянии SNP rs10495712 в гене, кодирующем аполипопротеин В (АРОВ), повышая уровень ЛПНП, и полиморфизмах ABCA1 (rs4149313), LIPC (rs1800588, rs473224, rs261336) и CETP (rs173539, rs3764261), вызывающих снижение уровня ЛПВП при приеме АРВ-препаратов [29].

Заключение

Расширение доступа к современным антиретровирусным препаратам значительно снижает заболеваемость и смертность от ВИЧ/СПИДа, но токсичность лекарств и не всегда 100% их эффективность ограничивают успех лечения у ряда пациентов. Фармакогенетика позволяет определить влияние генетических характеристик человека на

терапевтический ответ при приеме антиретровирусных препаратов, что имеет большую перспективу для разработки новых лекарств. Например, открытие нефункционального варианта гена рецептора ВИЧ CCR5, защищающего от инфицирования ВИЧ, способствовало созданию такого нового класса антиретровирусных препаратов, как антагонисты CCR5 рецепторов. Благодаря постоянным исследованиям фармакогенетика определяет новые терапевтические цели, основанные на индивидуальном назначении препаратов с учетом генетического тестирования человека.

Литература

1. Sánchez A., Cabrera S., Santos D. et al. Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients / *Antimicrob Agents Chemother*, 2011.- V.55 (11).- P.5314-5324
2. Rotger M, Colombo S., Furrer H. et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients / *Pharmacogenet Genomics*, 2005.- V. 15.- P. 1 – 5
3. Haas D.W., Ribaud H.J., Kim R.B., et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study / *AIDS*, 2004.- V. 18.- P.2391 – 2400
4. Haas D.W., Smeaton L.M., Shafer R.W. et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nevirapine: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study / *J Infect Dis*, 2005.- V. 192.- P.1931 – 1942
5. Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R. et al Response to antiretroviral treatment in HIV- 1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study / *Lancet*, 2002.- V. 359.- P.30 – 36
6. Lubomirov R1, di Iulio J, Fayet A. Et al ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir / *Pharmacogenet Genomics*, 2010.- V. 20(4).- P.217-230
7. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., Van Schaik R.H. et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children / *Ther Drug Monit.*, 2011.- V. 33(4).- P.417-424
8. Schuetz J.D., Connelly M.C., Sun D. et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs / *Nat Med.*, 1999.- V. 5.- P. 1048 – 1051
9. Kwara A., Lartey M., Boamah I. et al. Interindividual Variability in Pharmacokinetics of Generic Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in TB/HIV Co-infected Ghanaian Patients: UGT2B7*1C is Associated with Faster Zidovudine Clearance and Glucuronidation / *J Clin Pharmacol.*, 2009.- V. 49(9).- P.1079-1090. doi: 10.1177/0091270009338482
10. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity / *AIDS*, 1994.- V. 8.- P. 763 – 769
11. Arab-Alameddine M., Fayet-Mello A., Lubomirov R. Et al. Population pharmacokinetic analysis and pharmacogenetics of raltegravir in HIV-positive and healthy individuals / *Antimicrob Agents Chemother.*, 2012.- V. 56(6).- P.2959-2966
12. Rotger M., Taffe P., Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. / *J Infect Dis*, 2005; V.192(8).- P.1381 – 1386
13. Канестри, В.Г. Генетические маркеры клинически выраженных нежелательных явлений у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6. – №2. – С.49–57
14. Rodríguez-Nóvoa S., Labarga P., D'Avolio A. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations / *AIDS*, 2010.- V. 24(7).- P. 1064-1066
15. Haas D. W., Bartlett J.A., Andersen J. W. et al. Pharmacogenetics of Nevirapine-Associated Hepatotoxicity: An Adult AIDS Clinical Trials Group Collaboration / *Clinical Infectious Diseases*, 2006; V.43.- P.783-786
16. Chantarangs S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S. et al. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients / *Pharmacogenet Genomics.*, 2009, V.19 (2).- P.139-146.
17. Kiertiburanakul S., Mahasirimongkol S., Rajatanavin N. et al. HLA-B*3505 and CCHCR1 screening reduces nevirapine-associated cutaneous adverse reactions in Thailand: a prospective multicenter randomized controlled trial. / 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013, Abstract WELBB04
18. Likansakul S., Rattanatham T., Feangvad S. et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients / *AIDS Res Ther.*, 2009.- V. 6.- P. 22 – 28
19. Martin A.M., Nolan D., James I. Eeet al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts / *AIDS*, 2005.- V. 19(1).- P. 97-99.
20. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C. et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz / *AIDS*, 2008.- V.22.- P.540 – 541
21. Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Coutinho R.A., Jamieson B.D., Meyer L., Michael N.L., Pantaleo G., Rizzardi G.P., Schuitemaker H., Sheppard H.W., Theodorou I.D., Vlahov D., Rosenberg P. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. / *AIDS*, 2003.-V. 17(3).- P. 377-87. doi: 10.1097/01.aids.0000050783.28043.3e.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата абакавир <http://www.medicines.org.uk/emc/mecine/15707/SPC/Kivexa+film-coated+tablets/>
23. Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C., et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study / *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002.- V. 31(1).- P. 50-55
24. Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? / *J Infect Dis.*, 2004.- V. 189(6).- P. 1056-1074
25. Bastard J.P., Caron M., Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance / *Lancet*, 2002.- V. 359(9311).- P. 1026-1031
26. Mahley R.W., Rall S.C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein / *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 2000.- V.1.- P. 507-537
27. Maher B., Alfirevic A., Vilar F.J. et al. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy / *AIDS*, 2002.- V.16 (15).- P. 2013-2018
28. Tarr P.E., Taffé P., Bleiber G. et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders / *J Infect Dis.*, 2005.- V. 191 (9).- P. 1419-1426
29. Egaña-Gorroño L., Martínez E., Cormand B. et al. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected pa-

tients starting antiretroviral therapy /AIDS, 2013.- V. 27 (4).- P. 529-538

References

1. Sánchez A., Cabrera S., Santos D. et al. Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients / Antimicrob Agents Chemother, 2011.- V.55 (11).- P.5314-5324
2. Rotger M, Colombo S., Furrer H. et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients /Pharmacogenet Genomics, 2005.- V. 15.- P. 1 – 5
3. Haas D.W., Ribaud H.J., Kim R.B., et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study /AIDS, 2004.- V. 18.- P.2391 – 2400
4. Haas D.W., Smeaton L.M., Shafer R.W. et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study /J Infect Dis, 2005.- V. 192.- P.1931 – 1942
5. Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R. et al Response to antiretroviral treatment in HIV- 1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study /Lancet, 2002.- V. 359.- P.30 – 36
6. Lubomirov R1, di Iulio J, Fayet A. Et al ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir /Pharmacogenet Genomics, 2010.- V. 20(4).- P.217-230
7. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., Van Schaik R.H. et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children /Ther Drug Monit., 2011.- V. 33(4).- P.417-424
8. Schuetz J.D., Connelly M.C., Sun D. et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs /Nat Med., 1999.- V. 5.- P. 1048 – 1051
9. Kwara A., Lartey M., Boamah I. et al. Interindividual Variability in Pharmacokinetics of Generic Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in TB/HIV Co-infected Ghanaian Patients: UGT2B7*1C is Associated with Faster Zidovudine Clearance and Glucuronidation /J Clin Pharmacol., 2009.- V. 49(9).- P.1079-1090. doi: 10.1177/0091270009338482
10. Stetcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity / AIDS, 1994.- V. 8.- P. 763 – 769
11. Arab-Alameddine M., Fayet-Mello A., Lubomirov R. Et al. Population pharmacokinetic analysis and pharmacogenetics of raltegravir in HIV-positive and healthy individuals /Antimicrob Agents Chemother., 2012.- V. 56(6).- P.2959-2966
12. Rotger M., Taffe P., Bleiber G. et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. / J Infect Dis, 2005; V.192(8).- P.1381 – 1386
13. Kanestri V.G., Mironov K.O., Kravchenko A.V. i soavt. Geneticheskie markery klinicheski vyrazhennyh nezhelatel'nyh yavlenij u bol'nyh VICH-infekciej, poluchayushchih antiretrovirusnuyu terapiyu /HIV-infekciya i immunosupressii.- 2014.- T.6.- №2.- S.49-57
14. Rodríguez-Nóvoa S., Labarga P., D'Avolio A. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations / AIDS, 2010.- V. 24(7).- P. 1064-1066
15. Haas D. W., Bartlett J.A., Andersen J. W. et al. Pharmacogenetics of Nevirapine-Associated Hepatotoxicity: An Adult AIDS Clinical Trials Group Collaboration / Clinical Infectious Diseases, 2006; V.43.- P.783-786
16. Chantarangs S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S. et al. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients / Pharmacogenet Genomics., 2009, V.19 (2).- P.139-146.
17. Kiertiburanakul S., Mahasirimongkol S., Rajatanavin N. et al. HLA-B*3505 and CCHCR1 screening reduces nevirapine-associated cutaneous adverse reactions in Thailand: a prospective multicenter randomized controlled trial. /7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013, Abstract WELBB04
18. Likansonsakul S., Rattanatham T., Feangvad S. et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients /AIDS Res Ther., 2009.- V. 6.- P. 22 – 28
19. Martin A.M., Nolan D., James I. E et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts /AIDS, 2005.- V. 19(1).- P. 97-99.
20. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C. et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz /AIDS, 2008.- V.22.- P.540 – 541
21. Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Coutinho R.A., Jamieson B.D., Meyer L., Michael N.L., Pantaleo G., Rizzardi G.P., Schuitemaker H., Sheppard H.W., Theodorou I.D., Vlahov D., Rosenberg P. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. /AIDS, 2003.-V. 17(3).- P. 377-87. doi: 10.1097/01.aids.0000050783.28043.3e.
22. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata abakavir <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707/SPC/Kivexa+film-coated+tablets/>
23. Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C., et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study /J Acquir Immune Defic Syndr, 2002.- V. 31(1).- P. 50-55
24. Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? /J Infect Dis., 2004.- V. 189(6).- P. 1056-1074
25. Bastard J.P., Caron M., Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance / Lancet, 2002.- V. 359(9311).- P. 1026-1031
26. Mahley R.W., Rall S.C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein /Annu Rev Genomics Hum Genet., 2000.- V.1.- P. 507-537
27. Maher B., Alfirevic A., Vilar F.J. et al. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy /AIDS, 2002.- V.16 (15).- P. 2013-2018
28. Tarr P.E., Taffé P., Bleiber G. et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders /J Infect Dis., 2005.- V. 191 (9).- P. 1419-1426
29. Egaña-Gorroño L., Martínez E., Cormand B. et al. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy /AIDS, 2013.- V. 27 (4).- P. 529-538

Авторский коллектив:

Канестри Вероника Геннадиевна — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; врач-инфекционист Университетской клиники «H-Clinic», д.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: kanestri@yandex.ru

Шахгильдян Василий Иосифович — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, врач-инфекционист Университетской клиники «H-Clinic», к.м.н.; e-mail: vishakh@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Коннов Данила Сергеевич — главный врач Университетской клиники «H-Clinic»; ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н.; e-mail: kodanila@yandex.ru

Попова Анна Анатольевна — старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; e-mail: asya-med@mail.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ПРОТИВ КОКЛЮША (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.М. Харит^{1, 2}, Ю.Е. Константинова¹

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

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

International practice in vaccination of pregnant women against pertussis (a review)

S.M. Kharit^{1, 2}, Yu.E. Konstantinova¹

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

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

Резюме

Коклюш в России по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, несмотря на проводимую в течение многих десятилетий вакцинацию. Группой высокого риска тяжелого течения коклюша и смерти от него являются дети до 1 года, не получившие плановой вакцинации или не привитые по возрасту (первых месяцев жизни). Всемирная организация здравоохранения признает наиболее эффективным методом профилактики коклюша у детей до того, как они получат три плановые прививки, вакцинацию беременных. Мировой опыт по программам иммунизации беременных женщин против коклюша показывает, что до 91 % детей до 3 месяцев жизни защищены от коклюша в результате трансплацентарной передачи антител, сформированных у матери после ее вакцинации (что соотносится со сроками вакцинации детей против коклюша в России: первая прививка в возрасте 3 месяцев). Максимальный профилактический эффект для ребенка отмечен при иммунизации беременной женщины на 28–32-й неделе гестации. Показана безопасность вакцинации, как для матери, так и для ребенка. Серьезные нежелательные явления, связанные с вакцинацией, зарегистрированы не были. Охват беременных вакцинацией в разных странах достигает 51–70 %. С целью повышения приверженности к вакцинации беременных следует регулярно обучать медицинский персонал основам вакцинопрофилактики, а также проводить активную санитарно-просветительскую работу среди населения.

Ключевые слова: вакцинация беременных, коклюш, дети, новорожденные.

Abstract

Whooping cough is still an urgent health problem in Russia, despite the vaccination that has been carried out for many decades. The group at high risk of severe whooping cough and death from it is children under 1 year old who have not received routine vaccination or are not vaccinated by age (the first months of life). The world health organization recognizes vaccination of pregnant women as the most effective method of preventing whooping cough in children before they receive three routine vaccinations. World experience in immunization programs for pregnant women against pertussis shows that up to 91 % of children under 3 months of life are protected from pertussis as a result of transplacental transmission of antibodies formed in the mother after her vaccination (which corresponds to the timing of vaccination of children against pertussis in Russia: the first vaccination at the age of 3 months). The maximum preventive effect for a child was observed when a pregnant woman was immunized at 28–32 weeks of gestation. The safety of vaccination for both mother and child is shown. No serious adverse events related to vaccination have been reported. Coverage of pregnant women with vaccination in different countries reaches 51–70 %. In order to increase adherence to vaccination of pregnant women, medical personnel should be regularly trained in the basics of vaccination, as well as conduct active health education among the population.

Key words: vaccination, pregnant women, pertussis, whooping cough, infants, newborn, children

До начала проведения массовой вакцинации коклюш был одной из самых распространенных инфекций детского возраста [1]. Возбудителем заболевания является бактерия *Bordetella pertussis*, которая передается от больного человека к здоровому воздушно-капельным путем. Данная инфекция характеризуется преимущественным поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Ведущий клинический

симптом типичной формы болезни — приступообразный судорожный кашель длительностью не менее 2 недель, у детей до 1 года — до 8 недель. Для коклюша характерны грозные осложнения в виде нарушения ритма дыхания (апноэ), нарушения мозгового кровообращения (коклюшная энцефалопатия), коклюшной пневмонии, кровотечения/кровоизлияния (в том числе субарахноидального, внутрижелудочкового), судорожного синдрома,

пупочных/ паховых грыж и других. Последствиями перенесенного коклюша могут быть эпилептиформные припадки, неврозы, задержка психомоторного и речевого развития [2, 3].

В группе наиболее высокого риска по тяжелому течению инфекции, приводящей к госпитализации, развитию осложнений и летальному исходу, относятся дети до 1 года, еще не получившие плановой вакцинации. Чаще всего источником инфекции для них являются родственники из ближайшего окружения — родители или старшие братья и сестры [3, 4]. На современном этапе развития медицины в развивающихся странах уровень летальности от коклюша среди детей до 1 года достигает 4%, среди детей от 1 года до 4 лет — 1% [5]. В России в 2019 г. было зарегистрировано 2 летальных случая среди детей в возрасте до 14 лет [6].

Общепризнано, что наиболее эффективным способом профилактики инфекции является вакцинация. Прививки против коклюша начали проводить в середине XX в., а в 1974 г. вакцинация против этой инфекции вошла в Расширенную программу иммунизации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. 116 миллионов младенцев по всему миру получили 3 дозы вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка; общий охват вакцинацией достиг 85%, в 125 странах еще выше — более 90%, в России — 95% [6, 7]. Однако, несмотря на такие высокие показатели, заболевание продолжает регистрироваться во всех странах и остается одной из основных проблем здравоохранения [1]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано 151 074 случая заболевания коклюшем, при этом 10 423 случая отмечено в России (это 1/15 часть заболеваемости во всем мире!). Такие же значения отмечаются в Австралии (12 555), Германии (12 907), Индии (13 208), Японии (12 103), Нигерии (7897), в 2 раза выше показатели в Китае (22 057) [7]. В нашей стране в 2019 г. отмечался рост коклюшной инфекции на 38,2%, всего было зарегистрировано 14 407 случаев коклюша [6, 8].

По данным государственного доклада, в России максимальная заболеваемость данной инфекцией отмечается в группе детей до 1 года жизни — 148,9 на 100 тыс. детей в 2019 г. Для сравнения, наибольший показатель заболеваемости в общей популяции отмечается в Пензенской области, городах Санкт-Петербурге и Москве — 22–25 на 100 тысяч населения. В 26 регионах данный показатель остается на высоком уровне и превышает 10 на 100 тысяч населения. В 32 субъектах Российской Федерации сохраняется низкий уровень заболеваемости коклюшем — не более 5,0 на 100 тысяч населения. Лишь 10% от всех заболевших составляют дети старше 15 лет и взрослые [6].

Учитывая высокую заболеваемость коклюшем детей первого года жизни, высокий риск развития

специфических осложнений в данной возрастной группе, вероятность инвалидизации пациентов, а также значительный процент летальных исходов, были пересмотрены международные подходы к специфической профилактике коклюшной инфекции. В качестве одного из методов борьбы с распространением данного заболевания была выработана стратегия «кокон-иммунизации», которая предполагает своевременную вакцинацию близкого окружения младенца до его рождения, а также вакцинацию матери в первую неделю после родов [9]. Также источником инфекции для новорожденных могут быть медицинские работники, осуществляющие уход за детьми. С учетом данного фактора, в некоторых странах введена практика иммунизации медицинского персонала [10]. Однако перечисленные мероприятия не привели к должному снижению заболеваемости коклюшем у детей раннего возраста [11, 12].

В середине 2000-х гг. стали появляться публикации о необходимости вакцинации беременных [13, 14]. Тогда была проведена оценка иммунологического фона у беременных и новорожденных детей и доказана трансплацентарная передача противокклюшных антител, представленных иммуноглобулинами класса G (IgG), подтвержден эффект накопления материнских антител у плода в конце беременности [6, 15]. Чтобы понять оптимальные сроки вакцинации женщины, важно было учесть несколько факторов. Выработка антител к коклюшу начинается через 14 дней после проведенной вакцинации [16]. Активный транспорт IgG от матери к плоду не происходит до 30-й недели гестации [17] и усиливается в течение последних 2 недель беременности. Это означает, что недоношенные дети получают меньшую степень защиты [18]. Материнские антитела ослабевают в течение года после иммунизации. Большинство женщин, получивших прививку в первом и втором триместре беременности, имели более низкие уровни антител к концу беременности [19]. Соответственно, в следующую беременность концентрация антител в организме матери минимальная и не обеспечивает достаточной защиты будущему ребенку. Дети, рожденные от матерей с хронической инфекцией, в том числе ВИЧ-инфицированных, также имеют более низкие уровни материнских антител [18].

В 2005 г. управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) лицензировало первую вакцину против дифтерии, столбняка, коклюша для ревакцинации лиц от 10 до 64 лет — Tdap (бесклеточный коклюшный компонент, дифтерийный и столбнячный анатоксины с уменьшенным содержанием антигенов). В 2008 г. Консультативный комитет по практике иммунизации США (ACIP) и Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) допусти-

ли к использованию данной вакцины у женщин сразу после родов с целью профилактики коклюша у матерей и новорожденных. Строгих рекомендаций по вакцинации беременных не было, но указывалось на возможность вакцинации беременных в случае, если женщина относилась к группе риска по заболеванию коклюшем (медицинский работник, проживание в очаге инфекции, наличие в семье подростка 11–18 лет). В период с 1 января 2005 г. по 30 июня 2010 г. Система отчетности о нежелательных явлениях в отношении вакцин США (VAERS) получила в общей сложности 106 573 отчета о нежелательных явлениях у привитых Tdap, из них 132 получены от женщин, вакцинированных во время беременности (0,12%) вакциной против гриппа и Tdap (69 женщин в возрасте от 13 до 42 лет получили только вакцину Tdap на сроке гестации 1–37 недель). Среди всех сообщений от беременных 6 (4,5%) были классифицированы как серьезные побочные проявления после иммунизации, но не имеющие связи с вакцинацией: 2 случая разрыва внематочной беременности, потребовавшие лапаротомии; 1 случай мертворождения на 37-й неделе гестации (у 20-летней женщины ввиду отслойки плаценты; вакцина введена за несколько часов до неблагоприятного события); 1 случай гриппа; 1 случай гастрошизиса у новорожденного (от 15-летней матери, получившей одновременно вакцинацию против вируса папилломы человека и Tdap); 1 случай ларинготрахеомалации, диагностированный у 3-месячного ребенка. Ни один случай не был связан с введенной вакциной. О материнской или младенческой смерти сообщений не было. В 16,7% сообщений указывалось на самопроизвольные аборт, которые также не были связаны с вакцинацией, что подтверждает их частота (15–20%) в общей непривитой популяции. В структуре нормального вакцинального процесса чаще сообщали о местных реакциях (4,5%). У новорожденных отмечали легкую физиологическую желтуху ($n=1$), открытое овальное окно и стеноз легочной артерии ($n=1$), транзиторное тахипноэ и инфильтраты в нижних долях легких ($n=1$), двустороннее гидроцеле ($n=1$). Ни один случай не был связан с введенной вакциной [20].

В 2011 г. ACIP пришел к выводу, что имеющиеся данные не предполагают какой-либо повышенной частоты или необычных нежелательных явлений у беременных женщин, получавших Tdap [21]. В рамках проекта также были проанализированы данные о безопасности повторных доз Tdap при проведении ревакцинации через 5 или 10 лет у здоровых подростков и взрослых (мужчин и небеременных женщин). Это было необходимо для решения вопроса о возможности повторного введения вакцины при последующих беременностях. Из 545 участников в возрасте 15–69 лет 94,2% име-

ли, по крайней мере, одно нежелательное событие после бустерной дозы, в основном, в виде местных реакций: гиперемия (28,6%), отек (25,6%), боль (87,6%). Из общих реакций регистрировали миалгии (61,0%), головную боль (53,2%), недомогание (38,2%) или лихорадку (6,5%). Перечисленные нежелательные явления были более частыми после ревакцинации, чем при первичной иммунизации. Ни одно зарегистрированное серьезное нежелательное явление (смерть в результате инфаркта миокарда, карциноидная опухоль аппендикса, синдром мальнотриции, преднамеренная передозировка ацетаминофена, целлюлит, пиелонефрит, эпизод бронхиальной астмы) не было связано с вакциной [22].

Munoz F.M. (2014 г.) et al. по инициативе ACIP исследовали безопасность и иммуногенность вакцинации Tdap у 33 беременных. Не было выявлено повышенного риска нежелательных явлений среди женщин или их младенцев. Чаще отмечались местные реакции (78,8%). Из общих реакций в 3% случаев отмечалась лихорадка, в 33,3% — головная боль, в 12,1% — недомогание. Иммунизация матерей с помощью Tdap приводила к значительно более высоким концентрациям антител ко всем антигенам у детей в возрасте до 2 месяцев жизни и существенно не изменяла иммунные реакции младенцев на первую плановую вакцинацию против коклюша [23].

После проведенных исследований в 2011 г. ACIP рекомендовал вводить данную вакцину всем беременным. За период с 2000 по 2011 г. в США среднегодовое количество случаев коклюша у детей до 1 года составляло 2746 человек (с ежегодным приростом), регистрировалось около 18 смертей в год. В 2012 г. зафиксировано рекордное количество случаев инфекции — 41 880 человек и 14 смертей среди детей до 1 года. ACIP рекомендовал женщинам получать прививку против коклюша в каждую следующую беременность независимо от предыдущего вакцинального анамнеза, предпочтительно с 27-й по 36-ю неделю гестации. Однако строгих ограничений по срокам введения вакцины не было. Если женщина не вакцинировалась во время беременности, прививка проводилась сразу после родов. Женщин с неизвестным прививочным анамнезом или не привитых ранее предлагалось вакцинировать против дифтерии, столбняка, коклюша по схеме 0–1–6 месяцев, при этом для первых двух доз использовать вакцину против дифтерии и столбняка с уменьшенным содержанием антигенов, без коклюшного компонента, а для ревакцинации — Tdap (против дифтерии, столбняка и коклюша) предпочтительно в третьем триместре [21, 24, 48].

С 2012 г. некоторые страны принимают решение об иммунизации беременных женщин против ко-

клюша. Одной из первых стран, внедривших программу иммунизации беременных против коклюша, была Великобритания. Во втором квартале 2011 г. в этой стране отмечался рост заболеваемости коклюшем, количество лабораторно подтвержденных случаев росло с каждым днем среди подростков и взрослого населения. В апреле 2012 г. в стране была объявлена вспышка коклюшной инфекции — нужно отметить, что число случаев составляло 18 на 100 000 населения. В разгар эпидемии возросло число заболевших среди детей раннего возраста, самое большое количество зарегистрированных случаев было отмечено у детей до 3 месяцев, зафиксированы летальные исходы. В связи с возникшей ситуацией 1 октября 2012 г. Управление здравоохранением Великобритании объявило об утверждении временной программы иммунизации беременных против коклюша. Вакцинацию следовало проводить женщинам в третьем триместре беременности с 28-й по 32-ю недели, допускалось введение вакцины до 38-й недели беременности. В 2014 г. данную программу продлили еще на 5 лет [25]. В апреле 2016 г. в регламент начала иммунизации беременных против коклюша были внесены изменения: теперь вакцину можно было вводить с 16 недель гестации после проводимого на этом сроке ультразвукового исследования (обычно с 20 недель).

В настоящее время уровень заболеваемости в Великобритании колеблется на цифрах 5–7 на 100 000 населения. Охват вакцинацией беременных достигает 70% в целом по стране. Эффективность вакцинации достигает 91% у детей до 3 месяцев жизни.

С самого начала программа положительно зарекомендовала себя, позволяя защищать младенцев до первого получения ими вакцины против коклюша согласно календарю. В последующем в клинические рекомендации Великобритании были внесены уточнения и дополнения. Во-первых, оптимальный срок иммунизации установлен с 16-й по 32-ю неделю, так как в таком случае будущий ребенок получит максимальную концентрацию материнских антител. Во-вторых, в случае, если женщина не получила плановую прививку во время беременности, но имела контакт с больным коклюшем после 32-й недели беременности, ее следует также вакцинировать (при условии, что она не была привита против коклюша в течение предыдущих 5 лет). В-третьих, беременные женщины, имевшие контакт с больным коклюшем, не должны получать курс постэкспозиционной химиопрофилактики, если они были вакцинированы как минимум за неделю до контакта. Исследования по безопасности вакцинации беременных, проведенные в Великобритании, не выявили никаких рисков [26–30].

В статье Donegan K. et al. (2014) в общей сложности проанализированы данные от 17 560 вакци-

нированных беременных от 26 до 34 лет на сроке гестации 29–35 недель в сравнении с непривитыми беременными, а также сравнивалось состояние здоровья рожденных детей в обеих группах. Частота мертворожденности не отличалась у женщин, получивших прививку за 2 недели до родов или на более раннем сроке, всего зарегистрированы 17 случаев мертворождения, что не отличалось от популяционной частоты (1 на 500 родов). Преэклампсия отмечалась у 26 женщин, эклампсия — у 1, зафиксированы 3 случая предродового кровотечения, у 3 — предлежание плаценты и у 1 — дистресс-синдром плода. У 126 новорожденных диагностирована задержка внутриутробного развития или низкий вес при рождении (менее 2500 г), однако средний вес детей от матерей, привитых против коклюша, при рождении составил 3500 г (3100–3800 г) по сравнению с 3500 г (3200–3800 г) от невакцинированных матерей. Данные исследования о частоте указанной патологии согласуются с данными в общей популяции (беременные, не получающие вакцинацию). Не было получено доказательств о связи проведенной прививки и случаев мертворождения, материнской или младенческой смертности [31–33].

Аналогичные наблюдения отмечены и в других странах. В феврале 2012 г. Аргентина стала первой страной в Латинской Америке, разработавшей универсальную стратегию вакцинации беременных женщин против коклюша вакциной Tdap, начиная с 20 недель беременности. В национальный календарь прививок вакцина была включена в 2014 г. Введению плановой вакцинации беременных против коклюша в Аргентине способствовала вспышка данной инфекции в 2011 г., когда было зафиксировано максимальное количество смертей — 76 детей, из которых 74 — в возрасте до 1 года. В 2011 г. национальный охват вакцинацией беременных женщин Tdap достиг 50,9%; к 2013 г. охват превысил 67,1%; в 2014 г. — 56,9%. В период с 2011 по 2013 г. наблюдалось снижение летальности среди детей на 69,9% и на 83,7% среди детей в возрасте до 2 месяцев. В 2014 г. было зарегистрировано самое низкое число смертей от коклюша за предшествующие 40 лет — 6 случаев [34]. В период 2012–2014 гг. было использовано 1 258 723 дозы вакцин и зарегистрировано 20 случаев побочных проявлений (показатель 1,59 на 100 000 введенных доз). Из них 7 (35%), связанные с вакцинацией (2 эпизода сыпи и 5 местных реакций с болью, покраснением и отеком в месте инъекции), были несерьезные. Никаких серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, зарегистрировано не было [34, 35].

Проанализировав опыт ряда стран, в 2014 г. глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ (GACVS) подтвердил профиль

безопасности для беременных и их младенцев следующих вакцин: инактивированные вакцины против гриппа; менингококковые полисахаридные и конъюгированные вакцины; вакцины, содержащие столбнячный анатоксин; коклюш-содержащие комбинированные вакцины (Tdap). Теперь, согласно рекомендации ВОЗ, вакцинация беременных может входить в национальные программы и проводиться во втором и третьем триместре беременности, но не позднее чем за 15 дней до окончания беременности [9, 32].

На сегодняшний день программы вакцинации беременных против коклюша внедрены во многих странах, в частности, в Великобритании, США, Канаде, Австралии, Аргентине, Израиле, Бельгии, Ирландии, Новой Зеландии и др. Основная цель заключается в стимуляции материнского иммунитета и выработки антител к коклюшу, которые трансплацентарно передаются плоду и впоследствии защищают новорожденного в первые месяцы жизни.

В Австралии вакцинацию детей против коклюша стали проводить с 1953 г. цельноклеточной коклюшной вакциной: уровень заболеваемости резко сократился с 767 случаев на 100 тысяч человек в 1930-е гг. до 1 случая на 100 тысяч человек в 1970-е гг. Однако ввиду регистрации серьезных побочных проявлений в стране стали использовать ацеллюлярные коклюшные вакцины в качестве ревакцинации с 1997 г. и для первичной иммунизации с 2000 г. С 2003 г. введена ревакцинация взрослых из групп риска (медицинских работников, сотрудников сферы работы с детьми), а также рекомендована кокон-иммунизация. В 2008–2012 гг. в Австралии была отмечена продолжительная эпидемия. В разгар вспышки в 2011 г. было зарегистрировано 174 случая заболевания на 100 тысяч человек. Летальность среди детей, не достигших возраста вакцинации, достигала 0,5%. Затем последовала меньшая, но также значительная эпидемия в 2014–2017 гг. с пиком в 95 случаев на 100 тысяч человек в 2015 г. [36, 37, 38]. В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией с апреля 2015 г. в национальный календарь Австралии введена вакцинация беременных с 28 недель гестации [39, 40]. К 2016 г. вакцину получили более полу-миллиона беременных женщин. Наблюдение более чем за 40 000 беременных женщин не выявило неблагоприятных исходов родов или увеличения числа нежелательных явлений после вакцинации. Местные реакции отмечались в течение недели после прививки в 11% случаев у ревакцинированных и в 6% случаев у привитых первично [41].

В Израиле также наблюдался рост коклюша на 325% с 2002 по 2014 г., что также связали с переходом на бесклеточную вакцину, несвоевременным охватом вакцинацией детей и появлением

мутированных штаммов коклюшной палочки. Несмотря на добавление двух бустерных доз в 2006 г. (2-й класс) и 2008 г. (8-й класс), заболеваемость коклюшем росла. Langsam D. et al. (2020) разработали статистическую модель, которая показала четырехлетнюю периодичность заболеваемости коклюшем за последние два десятилетия, которая идентична той, которая наблюдалась в эпоху до вакцинации. Однако многолетние тенденции были прерваны вскоре после введения плановой иммунизации вакциной Tdap беременных женщин в 2015 г., после чего отмечено снижение заболеваемости коклюшем на 59,7% и снижение госпитализаций на 49,5% по сравнению с прогнозом, составленным этой моделью. Более резкое снижение заболеваемости на 71,2% и 58,4% было у младенцев в возрасте до 2 месяцев жизни [42].

В Ирландии вакцинация против коклюша началась в 1952–1953 гг., количество случаев инфекции снизилось с 5000 до нескольких сотен в год, но в 1970-е гг. охват вакцинацией снизился, и в 1980-е годах была отмечена вспышка коклюша. Несмотря на введение бесклеточной коклюшной вакцины для детей и увеличение охвата прививками, в 2012 г. вновь начался подъем заболеваемости. Была также принята программа иммунизации беременных женщин с 16-й по 36-ю неделю беременности. Не запрещено вводить вакцину после 36-й недели беременности, хотя это может быть менее эффективным в отношении создания пассивного иммунитета будущего ребенка. Одновременно предлагалась и «кокон-иммунизация» [43].

Таким образом, на основании проведенных исследований было доказано, что вакцинация беременных женщин является безопасной для матери и ребенка, эффективной и наиболее экономически выгодной стратегией профилактики коклюша у детей, которые еще не достигли возраста вакцинации.

Сегодня многие развитые страны мира признали, что вакцинация против коклюша во время беременности является приоритетом общественного здравоохранения.

Учитывая заболеваемость коклюшем в России, защита детей до начала вакцинации против данной инфекции для нашей страны является чрезвычайно актуальной. Необходимо перенимать опыт других стран и вводить прививку против коклюша в график вакцинации беременных. Однако приверженность населения к вакцинации беременных не сформирована, о чем свидетельствует низкий процент вакцинации беременных против гриппа, несмотря на то, что эта прививка включена в Национальный календарь РФ.

Отечественными исследователями было проанкетировано на различных территориях РФ 1126 беременных на разных сроках беременности и 447

медработников. Среди опрошенных беременных планировали или уже вакцинировались против гриппа лишь 8% женщин. Наиболее частые причины отказа от вакцинации против гриппа во время беременности: сомнение в безопасности, незнание о ее необходимости; уверенность, что прививка не нужна. Среди медицинских работников 73% опрошенных не рекомендовали беременным вакцинацию против гриппа в связи с тем, что считают нежелательным вмешательство в иммунитет беременной, 33% сомневаются в безопасности вакцинации, 13% вообще не знают о возможности вакцинации против гриппа беременных, 6% имеют личный негативный опыт вакцинации против гриппа, а 4% не видят необходимости в вакцинации от гриппа [44].

По данным зарубежной литературы, наиболее распространенной причиной отказа беременных от вакцинации является низкая осведомленность женщин о необходимости прививки (ее безопасности, эффективности) из-за того, что акушеры-гинекологи, в свою очередь, недостаточно информируют своих пациенток по вопросам вакцинопрофилактики. При этом опрос показал, что женщины более склонны к вакцинации против коклюша, чем против гриппа, поскольку они воспринимают вакцинацию против коклюша как направленную на благо их ребенка по сравнению с вакциной против гриппа, которую они воспринимают как необходимую исключительно для обеспечения собственной защиты [41]. Так, в исследовании Van Buyneder P.G. et al. (2019) 85,2% опрошенных беременных женщин (864 из 1014) получили вакцинацию против коклюша, причем большинство из тех, кто не был иммунизирован, были привиты во время прошлой беременности. И только 36,7% респондентов (355 из 968) вакцинировались против гриппа [45].

Существенное влияние на позитивное отношение к вакцинации могут оказать социальные сети, так как они являются платформой для распространения личных историй болезни и гораздо более доступны для общества, чем традиционные источники информации [41].

В международной практике предлагаются стратегии повышения охвата вакцинацией беременных женщин. Во-первых, следует обеспечить медицинский персонал знаниями и уверенностью в области вакцинопрофилактики с помощью курсов повышения квалификации. Во-вторых, необходимо побуждать медицинских работников обсуждать вакцинацию с женщинами во время беременности. Это должно быть включено в системы дородового патронажа. В-третьих, акушерско-гинекологическая служба и кабинеты иммунопрофилактики должны работать сообща, чтобы акушеры и гинекологи могли вакцинировать беременных во время планового визита. В-четвертых, важно обес-

печить беременных женщин актуальной информацией о вакцинации в поликлиниках, женских консультациях и детских учреждениях [46, 41].

Важными предпосылками для успешного внедрения программы иммунизации беременных являются приверженность и адекватные ресурсы: достаточное количество обученных медицинских работников; тесная интеграция программ иммунизации в стандарты оказания дородовой помощи. Для продвижения программы вакцинации беременных против коклюша необходимо обоснование экономической эффективности, разработка нормативной базы, информационного обеспечения, организация работы на местном уровне с учетом международного опыта [47].

Таким образом, в Российской Федерации существует эпидемиологическое обоснование необходимости изменения стратегии профилактики коклюша у детей раннего возраста, что может быть обеспечено введением вакцинации беременных зарегистрированными бесклеточными коклюшными вакцинами с уменьшенным содержанием антигенов. Безопасность и эффективность этой меры доказана практически 10-летним мировым опытом. Первым этапом реализации такой программы может быть изменение инструкции к зарегистрированной вакцине и включение в показания вакцинации беременных, а также внесение этой меры в календарь по эпидемическим показаниям для реализации в региональных программах, а в дальнейшем в Национальный календарь профилактических прививок нашей страны. Однако уже сейчас необходимо проводить активную санитарно-просветительскую работу с медицинскими работниками и населением с привлечением средств массовой информации, чтобы сделать востребованной эту вакцинацию, когда она станет практически доступной.

Литература

1. Pertussis vaccines: WHO position paper [Internet]. Weekly epidemiological record; 2015 Aug [cited 31.08.2020]. Available from: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
2. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая эволюция коклюша / И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 1, № 2, 3. — С. 52—57.
3. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко. — СПб., 2014.
4. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine*. 2007 Oct;25(41):7224-7232.
5. Summary of the Pertussis Vaccines: WHO position paper [Internet]. September 2015 [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_summary.pdf?ua=1
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.

7. Immunization coverage [Internet]. WHO [updated 2020 Jul 15; cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
9. Summary of Key Points. WHO Position Paper on Vaccines against Pertussis [Internet]. WHO [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_presentation.pdf?ua=1
10. Bryant KA, Humbaugh K, Brothers K, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2006 Jun;27(6):541-5.
11. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015 Jan;34(1):22-6.
12. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, et al. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):713-20.
13. Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*. 2009 Sep;27(42):5709-18.
14. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *The Lancet*. 2006 Jun;367(9526):1926-36.
15. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, et al. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *European journal of pediatrics*. 2020 Jan;1-8.
16. Halperin BA., Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clinical infectious diseases*. 2011 Nov;53(9):885-92.
17. Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *Journal of comparative pathology*. 2007 Jul;137:S16-9.
18. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science*. 2020 May;368(6491):612-5.
19. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clinical infectious diseases*. 2013 Oct;56(4):539-44.
20. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Jul;207(1):59.e1-7.
21. Sawyer M, Liang JL, Messonnier N, et al. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2013 Feb;62(7):131.
22. Halperin SA, McNeil S, Langley J, et al. Tolerability and antibody response in adolescents and adults revaccinated with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine adsorbed (Tdap) 4–5 years after a previous dose. *Vaccine*. 2011 Oct;29(46):8459-65.
23. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014 May;311(17):1760-9.
24. Merritt TA, Rasmussen SA, Bright MA, et al. Variation in Tdap and influenza vaccination coverage among pregnant women by insurance type — Florida, 2016–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Jan; 69(3):72.
25. Immunisation news Vaccination rates for children up to five years old maintained at high levels [Internet]. Public Health England; 2014 Jul/Aug [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/341170/8960_PHE_VU_217_July_2014_11__Accessible.pdf
26. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England [Internet]. Public Health England [updated 2020 May 3; cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/762766/Guidelines_for_the_Public_Health_management_of_Pertussis_in_England.pdf
27. Pertussis vaccination programme for pregnant women: vaccine coverage in England, January to March 2020 and 2019-20 annual coverage [Internet]. Health Protection Report, 2020 May 26;14(10) [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/887216/hpr1020_ptss-vc.pdf
28. Immunisation against infectious disease [Internet]. Public Health England, 'Pertussis', Chapter 24. London; 2016 [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf
29. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. 2014 Oct;384(9953):1521-8.
30. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Oct;60(3):333-7.
31. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *Bmj*. 2014 Jul;349:g4219.
32. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines [Internet]. WHO, 2014 Aug 26-27. Geneva, Switzerland [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1 (12.09.2020)
33. McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Mar;129(3):560-573.
34. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, et al. Maternal immunization in Argentina: a storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine*. 2015 Nov;33(47):6413-9.
35. Lackritz EM, Stepanchak M, Stergachis A. Maternal immunization safety monitoring in low- and middle-income countries: a roadmap for program development. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2017 Dec.
36. Pertussis [Internet]. CDNA national guidelines for public health unit. 2015 Apr [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/whoopingcough/Documents/pertussis_guidelines_2013.pdf
37. Luu LDW. Pathogen adaptation to vaccination: the Australian *Bordetella pertussis* story. *Microbiology Australia*. 2019 Nov;40(4):177-80.
38. Pillsbury A, Quinn HE, McIntyre PB. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis. *Commun Dis Intell*. 2014;38(3):E179-94.
39. McHugh L, Marshall HS, Perrett KP, et al. The safety of influenza and pertussis vaccination in pregnancy in a cohort of Australian mother-infant pairs, 2012–2015: the FluMum study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Feb;68(3):402-8.

40. Mohammed H, McMillan M, Roberts CT, et al. A systematic review of interventions to improve uptake of pertussis vaccination in pregnancy. *PloS one*. 2019 Mar;14(3):e0214538.

41. Krishnaswamy S, Wallace E, Buttery J, et al. Antenatal pertussis vaccination: Are we implementing best evidence into practice? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016 Oct;56(6):552-5.

42. Langsam D, Anis E, Haas EJ, et al. Tdap vaccination during pregnancy interrupts a twenty-year increase in the incidence of pertussis. *Vaccine*. 2020 Mar;38(12):2700-6.

43. Immunisation Guidelines: Chapter 15, Pertussis [Internet]. The National Immunisation Advisory Committee, Ireland. 2016 Sep [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcinfo/guidelines/>

44. Брико Н. И. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа/ Н.И. Брико, Т. С. Салтыкова, А. Н. Герасимов, А. А. Поздняков, Е. Б. Брусина, Л.П. Зуева и др. //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16. — №. 1 (92). — С. 55-61.

45. Van Buynder PG, Van Buynder JL, Menton L, et al. Antigen specific vaccine hesitancy in pregnancy. *Vaccine*. 2019 May;37(21):2814-20.

46. Bisset KA, Paterson P. Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review. *Vaccine*. 2018 May;36(20):2751-9.

47. Kochhar S, Edwards KM, Alvarez AMR, et al. Introduction of new vaccines for immunization in pregnancy – Programmatic, regulatory, safety and ethical considerations. *Vaccine*. 2019 May;37(25):3267-77.

48. Havers F. P. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019 //MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69.

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper [Internet]. Weekly epidemiological record; 2015 Aug [cited 31.08.2020]. Available from: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>

2. Babachenko I. V. Kliniko-jepidemiologicheskaja i mikrobiologicheskaja jevoljucija kokljusha //Zhurnal infektologii. — 2014;1(2, 3):52-7 (in Russian).

3. Babachenko I. V. Whooping cough in children. Saint-Petersburg; 2014 (in Russian).

4. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine*. 2007 Oct;25(41):7224-7232.

5. Summary of the Pertussis Vaccines: WHO position paper [Internet]. September 2015 [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_summary.pdf?ua=1

6. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka, 2020. — 299 s (in Russian).

7. Immunization coverage [Internet]. WHO [updated 2020 Jul 15; cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

8. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka, 2019. — 254 s (in Russian).

9. Summary of Key Points. WHO Position Paper on Vaccines against Pertussis [Internet]. WHO [cited 2020 Aug 31].

Available from: https://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_presentation.pdf?ua=1

10. Bryant KA, Humbaugh K, Brothers K, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2006 Jun;27(6):541-5.

11. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015 Jan;34(1):22-6.

12. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, et al. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):713-20.

13. Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*. 2009 Sep;27(42):5709-18.

14. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *The Lancet*. 2006 Jun;367(9526):1926-36.

15. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, et al. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *European journal of pediatrics*. 2020 Jan;1-8.

16. Halperin BA., Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clinical infectious diseases*. 2011 Nov;53(9):885-92.

17. Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *Journal of comparative pathology*. 2007 Jul;137:S16-9.

18. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science*. 2020 May;368(6491):612-5.

19. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clinical infectious diseases*. 2013 Oct;56(4):539-44.

20. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Jul;207(1):59.e1-7.

21. Sawyer M, Liang JL, Messonnier N, et al. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012.MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2013 Feb;62(7):131.

22. Halperin SA, McNeil S, Langley J, et al. Tolerability and antibody response in adolescents and adults revaccinated with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine adsorbed (Tdap) 4–5 years after a previous dose. *Vaccine*. 2011 Oct;29(46):8459-65.

23. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014 May;311(17):1760-9.

24. Merritt TA, Rasmussen SA, Bright MA, et al. Variation in Tdap and influenza vaccination coverage among pregnant women by insurance type — Florida, 2016–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Jan; 69(3):72.

25. Immunisation news Vaccination rates for children up to five years old maintained at high levels [Internet]. Public Health England; 2014 Jul/Aug [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/341170/8960_PHE_VU_217_July_2014_11__Accessible.pdf

26. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England [Internet]. Public Health England [updated 2020

May 3; cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/762766/Guidelines_for_the_Public_Health_management_of_Pertussis_in_England.pdf

27. Pertussis vaccination programme for pregnant women: vaccine coverage in England, January to March 2020 and 2019-20 annual coverage [Internet]. Health Protection Report, 2020 May 26;14(10) [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/887216/hpr1020_ptss-vc.pdf

28. Immunisation against infectious disease [Internet]. Public Health England, 'Pertussis', Chapter 24. London; 2016 [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf

29. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. 2014 Oct;384(9953):1521-8.

30. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Oct;60(3):333-7.

31. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *Bmj*. 2014 Jul;349:g4219.

32. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines [Internet]. WHO, 2014 Aug 26-27. Geneva, Switzerland [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1 (12.09.2020)

33. McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Mar;129(3):560-573.

34. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, et al. Maternal immunization in Argentina: a storyline from the perspective of a middle income country. *Vaccine*. 2015 Nov;33(47):6413-9.

35. Lackritz EM, Stepanchak M, Stergachis A. Maternal immunization safety monitoring in low- and middle-income countries: a roadmap for program development. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2017 Dec.

36. Pertussis [Internet]. CDNA national guidelines for public health unit. 2015 Apr [cited 2020 Aug 31]. Available from:

https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/whoopingcough/Documents/pertussis_guidelines_2013.pdf

37. Luu LDW. Pathogen adaptation to vaccination: the Australian *Bordetella pertussis* story. *Microbiology Australia*. 2019 Nov;40(4):177-80.

38. Pillsbury A, Quinn HE, McIntyre PB. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis. *Commun Dis Intell*. 2014;38(3):E179-94.

39. McHugh L, Marshall HS, Perrett KP, et al. The safety of influenza and pertussis vaccination in pregnancy in a cohort of Australian mother-infant pairs, 2012–2015: the FluMum study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Feb;68(3):402-8.

40. Mohammed H, McMillan M, Roberts CT, et al. A systematic review of interventions to improve uptake of pertussis vaccination in pregnancy. *PloS one*. 2019 Mar;14(3):e0214538.

41. Krishnaswamy S, Wallace E, Buttery J, et al. Antenatal pertussis vaccination: Are we implementing best evidence into practice? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016 Oct;56(6):552-5.

42. Langsam D, Anis E, Haas EJ, et al. Tdap vaccination during pregnancy interrupts a twenty-year increase in the incidence of pertussis. *Vaccine*. 2020 Mar;38(12):2700-6.

43. Immunisation Guidelines: Chapter 15, Pertussis [Internet]. The National Immunisation Advisory Committee, Ireland. 2016 Sep [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/>

44. Briko N. I. Attitude of pregnant women and health workers to flu vaccination. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2017;16(1;92):55-61.

45. Van Buynder PG, Van Buynder JL, Menton L, et al. Antigen specific vaccine hesitancy in pregnancy. *Vaccine*. 2019 May;37(21):2814-20.

46. Bisset KA, Paterson P. Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review. *Vaccine*. 2018 May;36(20):2751-9.

47. Kochhar S, Edwards KM, Alvarez AMR, et al. Introduction of new vaccines for immunization in pregnancy – Programmatic, regulatory, safety and ethical considerations. *Vaccine*. 2019 May;37(25):3267-77.

48. Havers F. P. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019 //MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69.

Авторский коллектив:

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

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных болезней Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ COVID-19

В.Г. Гусаров¹, М.Н. Замятин¹, Д.А. Камышова¹, В.С. Фомина¹, Ю.А. Абович¹, Н.В. Ловцевич¹, О.Ю. Броннов¹, Л.В. Петрова¹, Т.С. Сысоева¹, В.И. Василашко¹, О.В. Шадринова², Н.Н. Климко²

¹ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

Invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients

V.G. Gusarov¹, M.N. Zamyatin¹, D.A. Kamyshova¹, V.S. Fomina¹, Yu.A. Abovich¹, N.V. Lovtsevich¹, O.Yu. Bronov¹, L.V. Petrova¹, T.S. Sysoeva¹, V.I. Vasilashko¹, O.V. Shadrivova², N.N. Klimko²

¹ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

Резюме

Провели ретроспективный анализ медицинских данных 12 больных COVID-19. Для диагностики инвазивного аспергиллеза использовали международные критерии ECMM/ISHAM, 2020. Проанализировали данные научной литературы, посвященной диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у больных COVID-19.

Результаты. Из 12 обследованных пациентов с тяжелым течением COVID-19 инвазивный аспергиллез был диагностирован у 5 больных, из них 4 пациента (80 %) находились на лечении в ОРИТ. Глюкокортикостероиды или ингибиторы интерлейкина-6 применяли у 80 % пациентов. Выраженная лимфоцитопения была у 80 % больных, нейтропения — у 20 %. Рефрактерную к антибиотикотерапии лихорадку отмечали у 80 % пациентов, нарастание дыхательной недостаточности — у 60 %, острый респираторный дистресс-синдром — у 60 %. У всех пациентов выявляли отрицательную динамику изменений в легких при компьютерной томографии. Инвазивный аспергиллез был подтвержден положительным результатом теста на галактотоманн в бронхоальвеолярном лаваже и/или сыворотке крови в 100 % случаев. Все больные получали антимикотическую терапию вориконазолом и/или каспофунгином. Общая 12-недельная выживаемость составила 80 %.

Заключение. У пациентов в ОРИТ с тяжелым течением COVID-19 и прогрессирующими симптомами поражения легких следует исключить инвазивный аспергиллез. Необходимо исследование материала из нижних отделов респираторного тракта (БАЛ, трахеальный аспират или небронхоскопический лаваж), которое должно включать микроскопию, посев и тест на галактотоманн. Вориконазол и изавуконазол — препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных COVID-19.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus spp.*, COVID-19, CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis).

Abstract

A retrospective analysis of the medical data of 12 patients with COVID-19 was performed. For the diagnosis of invasive aspergillosis the international criteria ECMM/ISHAM 2020 were used. We analyzed the scientific literature data on the diagnosis and treatment of invasive aspergillosis in patients with COVID-19.

Results. Among the 12 examined patients with a severe course of COVID-19, invasive aspergillosis was diagnosed in 5 patients. Four patients (80 %) were treated in the ICU. Steroids or interleukin-6 inhibitors were used in 80 % patients. Severe lymphocytopenia was in 80 % patients, neutropenia — 20 %. A fever refractory to antibiotic therapy was noted in 80 % patients, an increase in respiratory failure — 60 %, acute respiratory distress syndrome — 60 %. All patients showed negative dynamics of changes in the chest CT scan. Invasive aspergillosis was confirmed with a positive test for galactomannan in bronchoalveolar lavage and / or serum in 100 % of cases. All patients received antifungal therapy with voriconazole and/or caspofungin. The overall 12-week survival rate was 80 %.

Conclusion. In ICU patients with severe COVID-19 and progressive pulmonary symptoms invasive aspergillosis should be excluded. Examination of substrates from the lower respiratory tract (BAL, tracheal aspirate, or non-bronchoscopic lavage) is necessary. Laboratory examination should include microscopy, culture and test for galactomannan. Voriconazole and isavuconazole are drugs of choice for the treatment of invasive aspergillosis in patients with COVID-19.

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus spp.*, COVID-19, CAPA.

Введение

В последние годы отмечено увеличение частоты возникновения инвазивного аспергиллеза (ИА) у больных без типичных факторов риска, в том числе пациентов с тяжелым гриппом в ОРИТ [1]. В этом году появились публикации о ИА у больных COVID-19 (COVID-ИА) [2]. У получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) больных COVID-19 показана высокая частота развития ИА, которая может достигать 30% среди интубированных пациентов [3–6]. Учитывая, что у 14–40% госпитализированных больных COVID-19 развивается тяжелая дыхательная недостаточность, требующая интенсивной терапии, проблема COVID-ИА становится все более актуальной [7, 8].

Мы впервые в РФ описали группу больных COVID-19 с лабораторно подтвержденным ИА. Представленные клинические случаи имеют практический интерес, демонстрируя неспецифичность клинических проявлений и радиологических признаков, что создает трудности в своевременной диагностике COVID-ИА.

Выполнен анализ баз данных PubMed, в статье приводится обзор литературы, посвященной диагностике и терапии ИА у больных COVID-19, на декабрь 2020 г. При анализе доступной литературы мы не встретили публикаций, описывающих клинические случаи ИА у пациентов с инфекцией COVID-19 в российских стационарах.

Материалы и методы

Представлено описание клинических случаев ИА с поражением легких у больных COVID-19. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с COVID-19 и ИА, находившихся на лечении в центре оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией Национального медико-хирургического центра (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова.

Верификацию диагноза COVID-19 проводили согласно критериям, представленным во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Вероятный COVID-19 определяли при наличии клинической картины в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) вне зависимости от результатов лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза; подтвержденный COVID-19 — при наличии клинической картины и положительного результата исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Исследование выполняли в лаборатории

Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора с использованием тест-системы «АмплиСенс CoV-Bat-FL» методом ПЦР.

Клинически значимую нейтропению определяли как количество нейтрофилов в периферической крови $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитопению — как количество лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) в режиме высокого разрешения.

Вследствие неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией, у госпитализированных пациентов в ряде случаев наблюдали развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), что требовало применения иммуносупрессивной терапии — глюкокортикостероидных средств (ГКС) и/или ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6). Использовали следующие критерии для её назначения: прогрессирующее течение заболевания (значительный объем поражения легких (КТ 3–4 ст.); СРБ $> 65 \text{ мг/л}$ и прогрессирующее нарастание в динамике; абсолютная лимфопения $< 1 \times 10^9/\text{л}$; стойкая лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$; SpO_2 на воздухе $< 93\%$ или необходимость проведения оксигенации потоком кислорода 4 л/мин.

Назначение антибактериальной терапии (АБТ) пациентам с COVID-19-инфекцией проводили при наличии следующих признаков бактериальной инфекции: повышение ПКТ $> 0,5 \text{ нг/мл}$, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, появление гнойной мокроты. Однако после применения генно-инженерных биологических препаратов, особенно у реанимационных пациентов на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), клиническое ухудшение состояния на фоне отсутствия лихорадки или субфебрилитета, низких (или незначительно повышенных) показателей маркеров воспаления также может свидетельствовать о дебюте септического осложнения и требует назначения антибиотиков.

При отсутствии положительной динамики на фоне АБТ широкого спектра и длительного нахождения в условиях отделения реанимации, наряду с другими диагностическими процедурами, для диагностики аспергиллеза применяли иммуноферментный метод с использованием тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO–RAD Laboratories, США) для определения содержания галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). При исследовании сыворотки крови или БАЛ диагностически значимым считали индекс оптической плотности $\geq 0,5$ $\geq 1,0$, согласно инструкции.

Всем пациентам данной группы с признаками поражения легких проводили фибробронхоскопию (ФБС) с взятием БАЛ.

Представленные пациенты с COVID-ИА соответствуют клиническим и лабораторным критериям, подготовленным экспертами Европейской конфедерации медицинской микологии (European Confederation for Medical Mycology – ECMM) и Международного общества медицинской и ветеринарной микологии (International Society for Human and Animal Mycology – ISHAM) [9].

Проводили анализ данных научной литературы в базах PubMed (на декабрь 2020 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *invasive aspergillosis*, *Aspergillus* spp., COVID-19, CAPA.

Результаты и обсуждение

В июне 2020 г. в центре оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на коронавирусную инфекцию НМХЦ им. Н.И. Пирогова (да-

лее – Госпиталь COVID-19) была внедрена методика определения ГМ в сыворотке крови и БАЛ. Исследование было выполнено 12 пациентам с тяжелым течением COVID-19, находившимся на момент реализации диагностической методики на лечении в Госпитале COVID-19. Все больные имели прогрессирующую дыхательную недостаточность, несмотря на проводимое патогенетическое лечение COVID-19 и адекватную АБТ и в связи с этим подозрение на развитие ИА. Положительный результат теста на ГМ был выявлен у 5 пациентов (41,6%), что повлияло на тактику их дальнейшего лечения. Ниже представлены краткие описания клинических случаев (табл. 1).

Пациент Б., 53 лет (см. табл. 1, №1), был переведен в Госпиталь COVID-19 из медицинского учреждения г. Москвы для продолжения лечения. В рамках предыдущей госпитализации пациенту

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациент	№ 1 Б.	№ 2 Г.	№ 3 К.	№ 4 П.	№ 5 С.
Пол	Мужской	Женский	Мужской	Женский	Мужской
Возраст	53	68	57	55	36
Пребывание в ОРИТ (дни)	6	30	33	19	Не находился
ОРДС	Нет	Тяжелый	Тяжелый	Средней тяжести	Нет
Нарастание дыхательной недостаточности	Да	Да	Да	Нет	Нет
Лихорадка > 3 с, рефрактерная к антибактериальной терапии	Да	Да	Да	Да	Да
ГКС или ингибиторы ИЛ-6	Да	Нет	Да	Да	Да
Лимфоцитопения ($\leq 1 \times 10^9/\text{л}$)	Нет	>20 суток	>20 суток	7 суток	>20 суток
Нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Нет	Нет	Нет	Нет	5 суток
Отрицательная динамика на КТ	Да	Да	Да	Да	Да
Тест на ГМ в БАЛ	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный
Тест на ГМ в сыворотке крови	Не проводили	Не проводили	Отрицательный	Отрицательный	Положительный
Противогрибковая терапия	Вориконазол, затем вориконазол + каспофунгин	Каспофунгин	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол
Исход	Выписан с улучшением	Летальный исход	Перевод в другой стационар с улучшением	Перевод в другой стационар с улучшением	Перевод в другой стационар с улучшением
12-недельная выживаемость	Да	Нет	Да	Да	Да

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ГКС – глюкокортикостероиды; ГМ – галактотоманнан, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

проводили терапию внебольничной двусторонней вирусной пневмонии, степень тяжести КТ-3 (объем поражения 50–75%) иммуносупрессивными препаратами: тоцилизумаб по 600 мг дважды с интервалом в 1 сут, затем системная терапия метилпреднизолоном (сведений о кратности использования и дозах не предоставлено). На контрольной КТ ОГК на фоне нормотермии и удовлетворительных показателей оксигенации была выявлена отрицательная динамика поражения легких с формированием микроабсцессов. Была назначена эмпирическая антибактериальная и антифунгальная терапия: линезолид, меропенем и каспофунгин. Через 10 дней пациент был переведен в Госпиталь COVID-19 с жалобами на кашель с мокротой бурозеленого цвета, боль в грудной клетке, повышение температуры тела до фебрильных значений. При поступлении КТ-картина в легких соответствовала

изменениям при вирусной пневмонии (в том числе вызванной COVID-19), поражение по объему более 50% (соответствует КТ-3). Появление округлых образований в нижних долях правого и левого легких не позволяли исключить наличие грибкового поражения. При исследовании БАЛ был получен положительный результат теста на ГМ. К терапии добавили вориконазол, антибактериальные препараты отменили. Учитывая сохранение лихорадки на фоне терапии вориконазолом, на 9-е сутки к терапии добавили каспофунгин. Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием спонтанного левостороннего отграниченного пневмоторакса, дважды выполняли дренирование левой плевральной полости. На 12-е сутки противогрибковой терапии отмечали положительную клиническую динамику, по данным КТ ОГК (рис. 1) — значительное повышение воздушности легочной

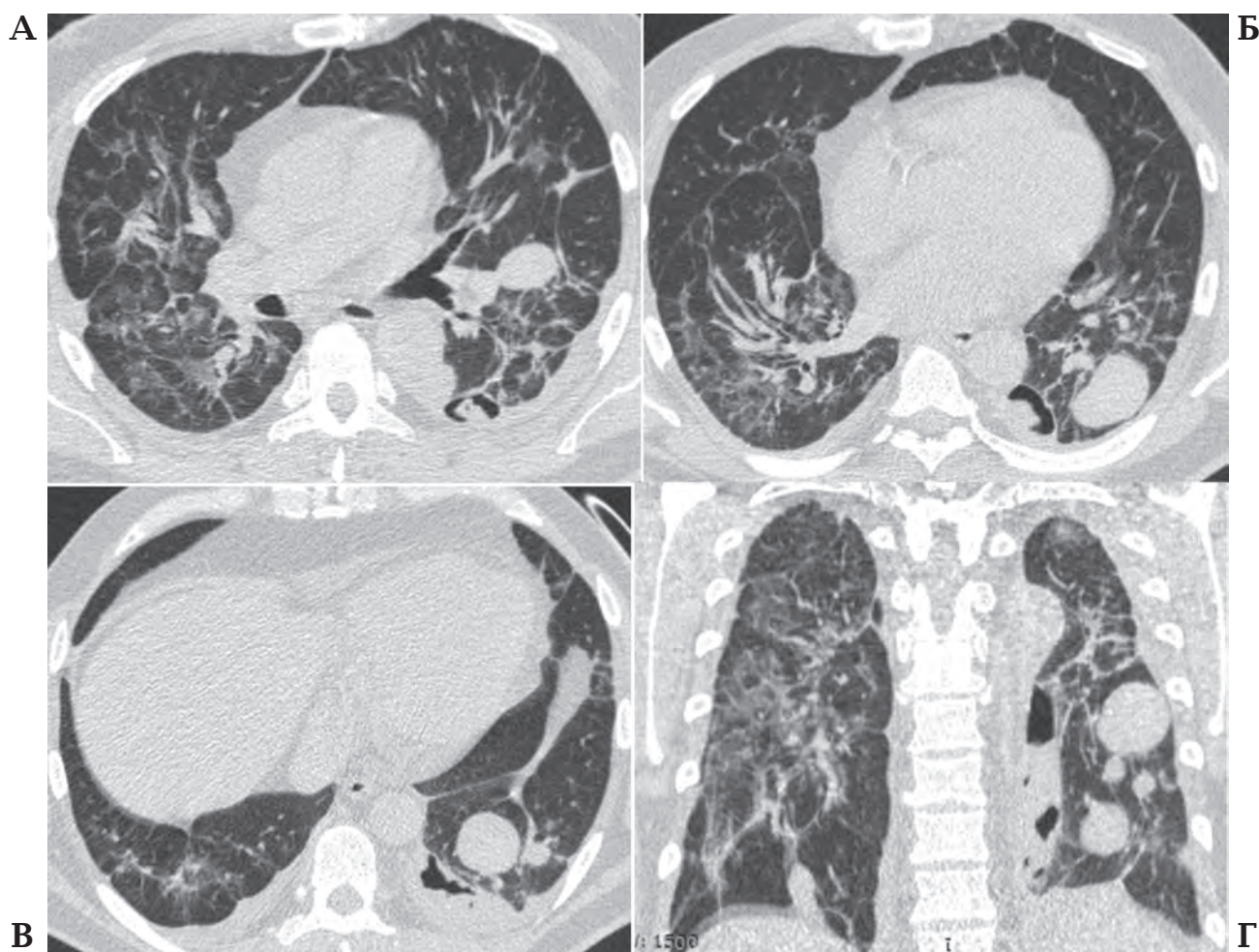


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В — аксиальная проекция; Г — корональная реконструкция. В обоих легких определяются распространенные зоны матового стекла неправильной вытянутой формы, а также перибронхиальные участки консолидации с неровными контурами, местами сливающиеся между собой. На этом фоне преимущественно в нижней доле левого легкого определяются множественные образования с четким ровным контуром правильной округлой формы, часть из которых представляет собой воздушные полости с пристеночным мягкотканым компонентом (симптом «погремушки»). В окружающей образования легочной паренхиме зоны матового стекла не визуализируются

паренхимы и уменьшение объема консолидации легочной паренхимы с сохранением остаточных изменений в обоих легких.

Длительность госпитализации составила 26 дней. Пациент был выписан домой с рекомендациями продолжить комбинированную противогрибковую терапию с дальнейшим решением вопроса о целесообразности хирургического лечения инвазивного аспергиллеза легких.

Пациентка Г., 68 лет (см. табл. 1, № 2), поступила в ОРИТ Госпиталя COVID-19 в тяжелом состоянии с диагнозом: внебольничная двусторонняя вирусная (COVID-19 подтвержденная) пневмония, степень тяжести КТ-4 (объем поражения 80%) (рис. 2).

ПЦР на SARS-CoV-2 был положительным на амбулаторном этапе. За 2 дня до поступления была выписана из другого стационара, где около месяца находилась с диагнозом: ИБС. Стенокардия 2–3 ФК. В связи с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) проводили инвазивную ИВЛ. У пациентки диагностировали присоединение бактериальной суперинфекции, вызванной карбапенем-резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, проводили терапию антибиотиками широкого спектра действия. Им-

муносупрессивную терапию не получала. На 19-е сутки нахождения в ОРИТ был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ, инициировали терапию каспофунгином. Дальнейшее течение заболевания имело крайне тяжелый характер с развитием множественных осложнений: острый вирусный миокардит, пароксизм фибрилляции предсердий, купированный электроимпульсной терапией; синдром полиорганной дисфункции; остановка сердечной деятельности с успешными реанимационными мероприятиями; постреанимационная болезнь; острый артериальный тромбоз правой нижней конечности; острая артериальная ишемия IIIA степени (необратимая). Несмотря на проводимую терапию, на 30-й день госпитализации наступил летальный исход.

Пациент К., 57 лет (см. табл. 1, № 3), поступил в инфекционное отделение Госпиталя COVID-19 с внебольничной двусторонней вирусной (COVID-19 подтвержденной) пневмонией, КТ-2 (объем поражения по КТ – 25%). На 7-е сутки госпитализации, учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности и отрицательную динамику по КТ (объем поражения увеличился до 75%), была назначена иммуносупрессивная те-

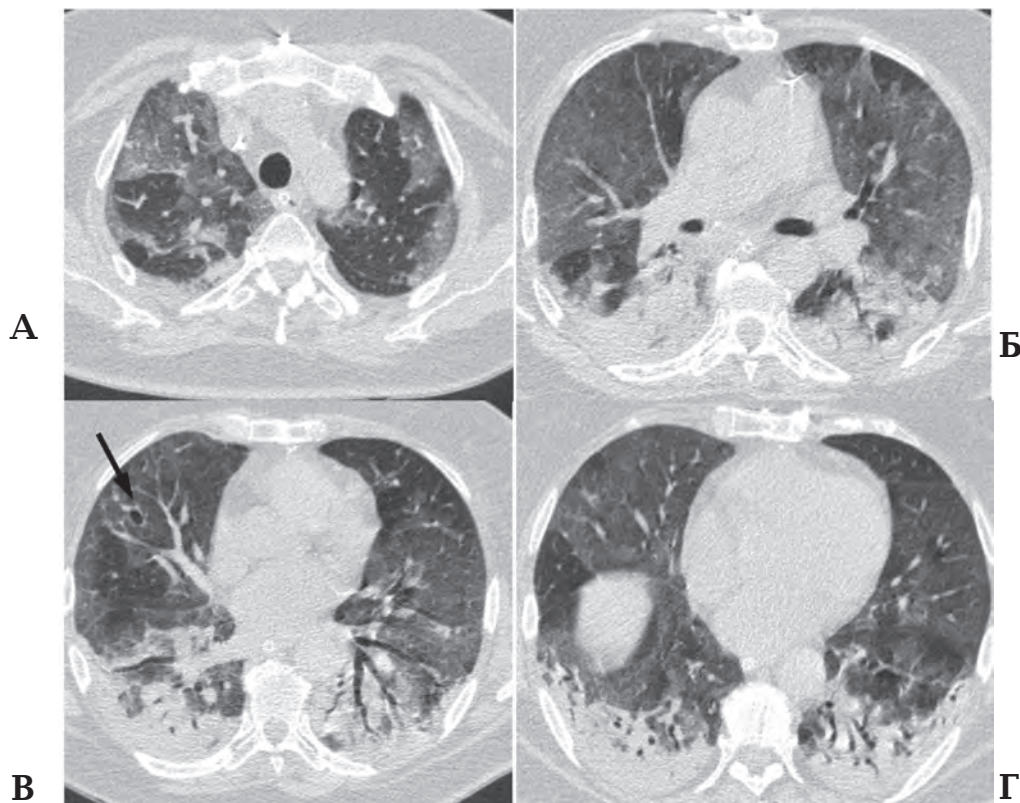


Рис. 2 Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г — аксиальная проекция. На всем протяжении паренхимы правого и левого легкого определяются распространенные диффузные участки матового стекла средней интенсивности с признаками ретикулярной исчерченности на его фоне — симптом «бульжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации неправильной формы, на фоне которых прослеживаются воздушные просветы бронхов. Изменения нарастают по направлению к базальным отделам. В средней доле правого легкого — единичный бронхоэктаз (стрелка)

рапия: метилпреднизолон 40 мг/сут внутрь. В течение последующих 4 дней развилось ухудшение состояния в виде появления острой дыхательной недостаточности (ОДН), снижения сатурации O_2 до 60%. Пациент был переведен в ОРИТ, начато проведение ИВЛ. Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием тромбоэмболических осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности, анемического синдрома. На 19-е сутки пребывания в ОРИТ был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ. Учитывая клинические и КТ-данные, пациенту был выставлен диагноз «инвазивный аспергиллез легких» и инициирована терапия каспоfungином, через 4 дня в связи с отсутствием клинического эффекта и дальнейшим нарастанием дыхательной недостаточности добавили вориконазол. На КТ ОГК в динамике: тотальный объем поражения легких (рис. 3).

Проводили антибактериальную, антикоагулянтную терапию, гемодиализ, выполнен сеанс плазмообмена. Общая длительность противогрибковой терапии в стационаре составила

16 суток. Пациент был выписан на 45-е сутки госпитализации в связи с обратным перепрофилированием стационара в стабильном состоянии, с регрессом дыхательной недостаточности (на вспомогательном режиме вентиляции), без признаков системного воспалительного ответа для продолжения лечения в другом инфекционном стационаре. На контрольном КТ-исследовании: картина двусторонней вирусной пневмонии, КТ-4 (объем поражения — 90%); положительная динамика в виде практически полного рассасывания зон консолидации, уменьшения интенсивности диффузных зон матового стекла. Катанез: пациент выписан из инфекционного стационара, прошел курс II этапа медицинской реабилитации, в настоящее время приступил к работе и продолжает курс III этапа реабилитации в домашних условиях.

Пациентка П., 55 лет (см. табл. 1, № 4), поступила в Госпиталь COVID-19 на 8-е сутки от начала заболевания с внебольничной двусторонней вирусной (COVID-19 подтвержденной) пневмонией, КТ-3 (объем поражения — 75%) (рис. 4).

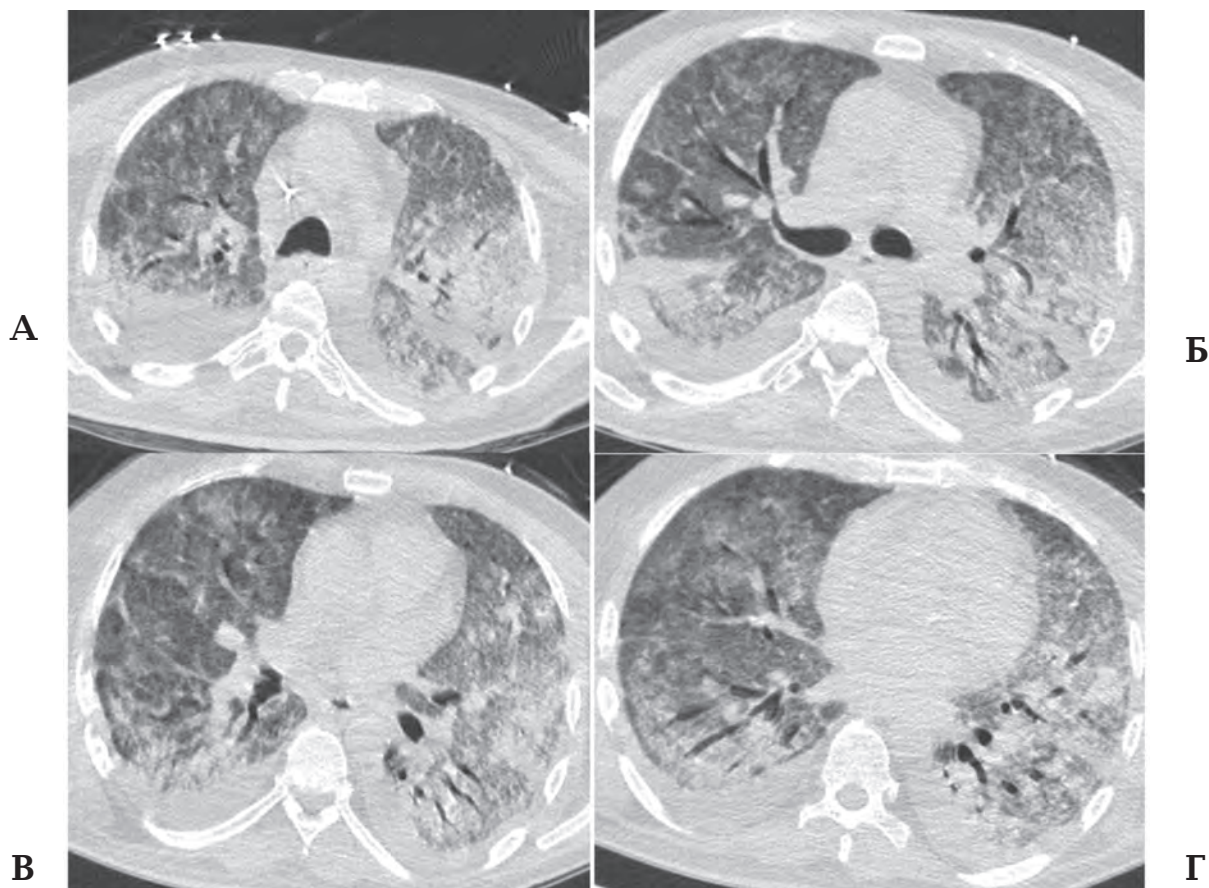


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г — аксиальная проекция. Воздушность паренхимы обоих легких практически на всем протяжении диффузно снижена по типу матового стекла средней и высокой интенсивности с признаками ретикулярной исчерченности на его фоне — симптом «булыжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации с воздушными просветами бронхов на фоне уплотнения. В плевральных полостях справа и слева — умеренное скопление жидкости

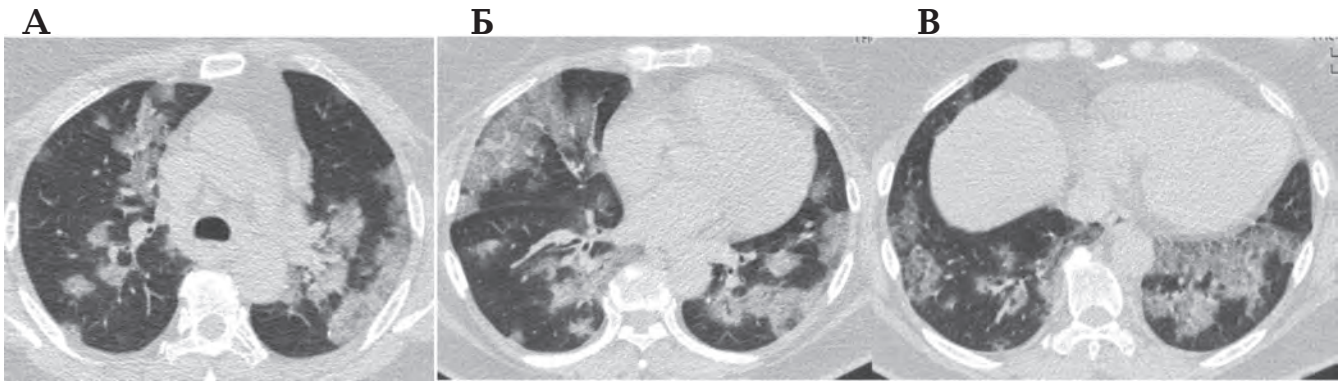


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В — аксиальная проекция. В правом и левом легком определяются множественные участки матового стекла преимущественно высокой интенсивности с тенденцией к слиянию и формированию участков консолидации. На фоне матового стекла выраженные интерстициальные изменения — проявления симптома «буллезной мостовой». Изменения в большей степени представлены в субплевральных отделах, нарастают по направлению к базальным сегментам обоих легких

В связи с наличием фебрильной лихорадки, нарастанием дыхательной недостаточности и признаков вторичного гемофагоцитарного лимфогистоцитоза по данным лабораторных анализов, КТ-картины в легких была инициирована терапия блокаторами ИЛ-6: р-р сарилумаб 199,6 мг в/в. На 3-е сутки госпитализации было отмечено нарастание дыхательной недостаточности, пациентку перевели в ОРИТ, где провели сеанс плазмафереза и повторно ввели сарилумаб в/в. Проводили респираторную поддержку (высокопоточная назальная оксигенация), антимикробную терапию (цефтаролин), противогрибковую профилактику (флуконазол), ГКС (метилпреднизолон 500 мг — 3 дня, затем по 250 мг в/в — 2 дня), антикоагулянтную и посиндромную терапию. Течение заболевания осложнилось развитием вирусного миокардита, окклюзивного тромбоза вен нижних конечностей. По данным МСКТ легких в динамике через 8 дней выявлено увеличение объема поражения, признаки развития ОРДС на фоне тяжелой двусторонней вирусной пневмонии, КТ-4 (объем поражения — 95%) (рис. 5).

Учитывая отрицательную динамику на фоне антибактериальной терапии, эмпирически был добавлен каспофунгин, повторно начата терапия ГКС (дексаметазон 24 мг/сут с последующим снижением дозы — 8 дней). Пациентке дважды выполняли исследование БАЛ на наличие ГМ: на 11-е сутки после поступления в ОРИТ результаты теста были отрицательные, на 16-е сутки был получен положительный результат. К терапии каспофунгином добавили вориконазол. На 19-е сутки госпитализации пациентка была переведена в другое медицинское учреждение в связи с обратным перепрофилированием Госпиталя COVID-19. Состояние при переводе с положительной динамикой в виде улучшения оксигенации легких (кислородная поддержка через лицевую маску потоком O_2

8–10 л/мин), отсутствия лихорадки и лабораторных признаков системного воспалительного ответа. В дальнейшем пациентка выписана из инфекционного стационара на амбулаторное лечение.

Пациент С., 36 лет (см. табл. 1, № 5). С 2018 г. получил несколько курсов полихимиотерапии по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы с высокой пролиферативной активностью, поражением шейных лимфоузлов и глоточной миндалины. Поступил в Госпиталь COVID-19 из отделения гематологии, где ему провели курс высокодозной полихимиотерапии. Диагноз при поступлении: двусторонняя вирусная пневмония (COVID-19 подтвержденная), степень тяжести по КТ — 1. На фоне симптоматической терапии сохранялась лихорадка до фебрильных значений без проявлений дыхательной недостаточности. Данных за реактивацию цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и рецидив лимфомы не было получено. Учитывая наличие агранулоцитоза, не исключалось присоединение бактериальной инфекции в рамках фебрильной нейтропении, в связи с чем проводили антибактериальную терапию без клинического эффекта. В течение месяца по данным МСКТ ОГК отмечали постепенное увеличение объема поражения легких (до 75%) (рис. 6), а также прогрессирование панцитопении.

Терапию ГКС пациенту не проводили в связи с риском развития септических осложнений на фоне вторичного иммунодефицита. В ходе диагностического поиска вероятной инфекции был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ и сыворотке крови. К терапии добавили вориконазол, в дальнейшем в сочетании с каспофунгином, однако стойкой нормотермией достичь не удалось. На 48-е сутки госпитализации пациент был переведен в другой стационар в стабильном состоянии, в связи с обратным перепрофилированием госпиталя COVID-19. При выписке: КТ-картина двусто-

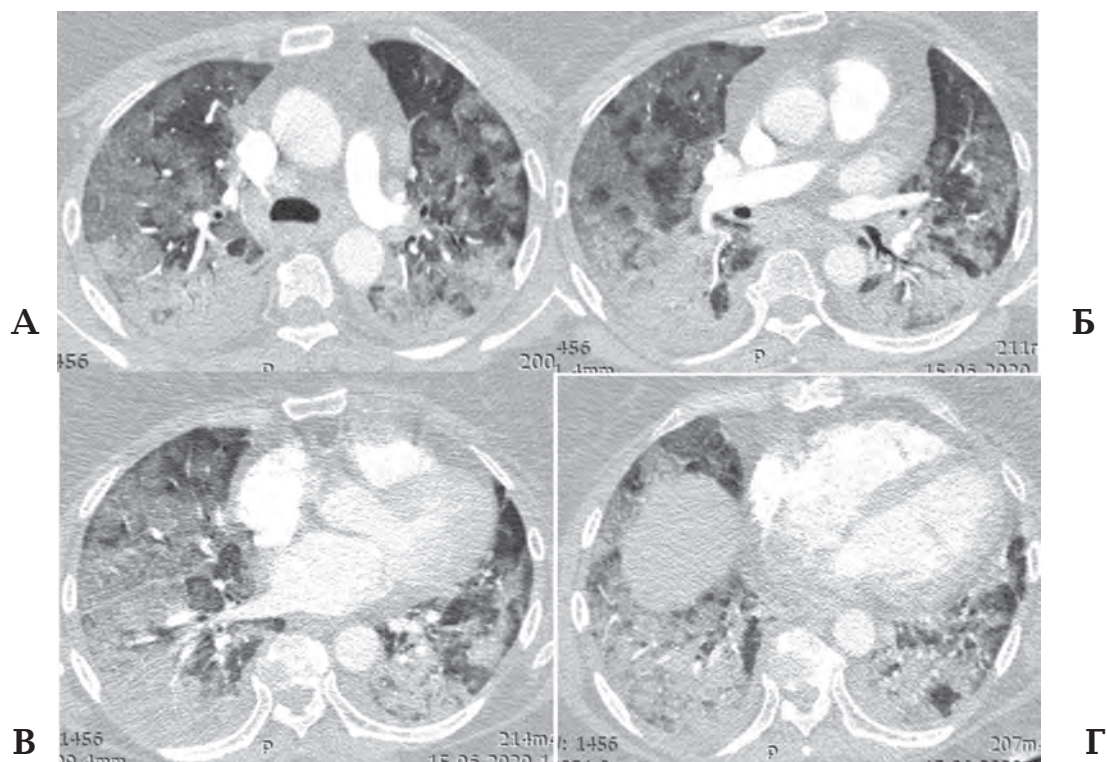


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением: А, Б, В, Г — аксиальная проекция. Воздушность паренхимы обоих легких практически на всем протяжении диффузно снижена по типу матового стекла средней и высокой интенсивности с выраженными признаками ретикулярной исчерченности на его фоне — симптом «булыжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации достаточно однородной структуры. В плевральных полостях справа и слева — минимальное скопление жидкости

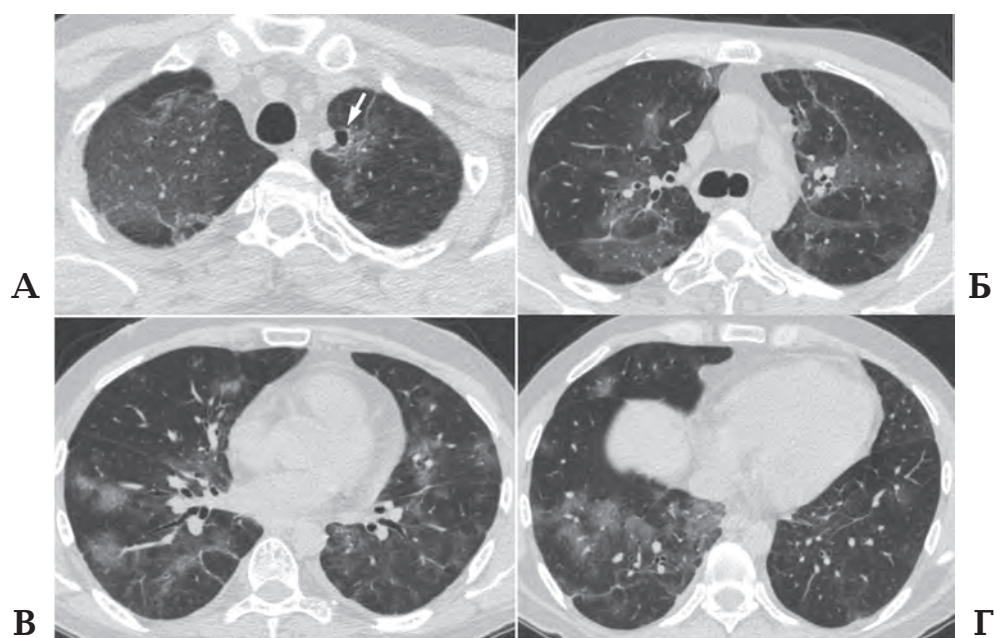


Рис. 6. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г — аксиальная проекция. На всем протяжении паренхимы правого и левого легкого определяются распространенные сливные участки матового стекла средней интенсивности, поражающие как периферические, так и центральные отделы легочных полей. Зоны консолидации не представлены. В верхней доле правого легкого — единичный бронхоэктаз (стрелка)

ронней вирусной пневмонии, КТ-3. В динамике отмечали уменьшение объема поражения легких до 55–60%. Рекомендовали продолжение комбинированной противогрибковой терапии. Из катамнеза известно, что в последующие месяцы пациент несколько раз был госпитализирован в инфекционные стационары по поводу новой коронавирусной инфекции, в октябре 2020 г. наступил летальный исход.

У больных тяжелой COVID-19 выявлены выраженные нарушения местного (повреждение эпителия, цилиарного клиренса и пр.) и системного иммунитета (лимфоцитопения, CD⁴-цитопения и пр.), обусловленные как самой вирусной инфекцией, так и применением ГКС и иммуносупрессоров, что сопровождается высокой частотой бактериальных и грибковых суперинфекций, в том числе ИА [10–13].

Ассоциированный с коронавирусной инфекцией COVID-ИА возникает у пациентов в ОРИТ со средним или тяжелым ОРДС [9]. Опубликованные результаты обследования свидетельствуют о высокой частоте COVID-ИА у данной категории больных в Нидерландах (31 пациент на ИВЛ, 19% COVID-ИА) [4], Франции (27 пациентов на ИВЛ, 33% COVID-ИА) [5] и Германии (19 пациентов на ИВЛ, 26% COVID-ИА) [3]. При ретроспективном анализе 366 больных в ОРИТ COVID-ИА был выявлен у 6%, а при прогрессировании дыхательной недостаточности — у 19% из 108 больных. При развитии COVID-ИА отмечено повышение летальности пациентов на 35% [14]. По данным крупного (n = 509) французского многоцентрового исследования MY-CO-VID, у получающих ИВЛ больных COVID-19 в ОРИТ частота COVID-ИА составила 22% [15]. Таким образом, частота ИА у больных COVID-19 в ОРИТ составила 6% [14], у получающих ИВЛ пациентов — 19–35% [3], что сравнимо с частотой ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ [1]. Мы обследовали 12 пациентов с тяжелым течением COVID-19 и подозрением на развитие ИА, частота COVID-ИА составила 41,6%, что сравнимо с данными литературы.

У 4 из 5 представленных пациентов COVID-ИА развился после применения ГКС, иммуносупрессоров для лечения коронавирусной инфекции (см. табл. 1). Большинство описанных случаев COVID-ИА также возникло на фоне длительного применения ГКС, а также тоцилизумаба [9, 16, 17]. Выраженная лимфоцитопения была у 80% описанных больных, нейтропения — у 20% (см. табл. 1), что совпадает с опубликованными данными [9]. Кроме того, по данным многоцентрового исследования MY-CO-VID, факторами риска развития COVID-ИА были возраст старше 62 лет, масса тела более 80 кг, трансплантация органов и иммуносупрессия до ОРИТ, длительная ИВЛ и высокие показатели SOFA [15].

У представленных пациентов клинические проявления COVID-ИА были неспецифическими: фебрильная лихорадка, нарастание дыхательной недостаточности на фоне стандартной терапии (см. табл. 1). По данным других авторов, клинические признаки COVID-ИА также были неспецифическими, чаще отмечали рефрактерную к АБТ лихорадку и нарастающую дыхательную недостаточность [9].

Установлено, что развитие ИА приводит к повышению летальности больных COVID-19 на 16–35%, при этом у умерших больных COVID-ИА чаще применяли стероиды [16, 17]. По данным многоцентрового исследования MY-CO-VID, развитие COVID-ИА было независимым фактором риска летального исхода, наряду с возрастом старше 62 лет и трансплантацией органов до поступления в ОРИТ [15]. Нам удалось спасти 4 из 5 пациентов с COVID-ИА (см. табл. 1).

Европейская конфедерация медицинской микологии (European Confederation for Medical Mycology — ECMM) и Международное общество медицинской и ветеринарной микологии (International Society for Human and Animal Mycology — ISHAM) разработали рекомендации по диагностике и лечению COVID-ИА (табл. 2) [9].

Согласно этим рекомендациям, COVID-ИА следует заподозрить у больных тяжелой инфекцией COVID-19 в ОРИТ при наличии:

- рефрактерной лихорадки ≥ 3 дней или нового эпизода лихорадки после нормализации t тела ≥ 2 дней, несмотря на АБТ (при отсутствии других причин);
- $\uparrow$ дыхательной недостаточности (тахипноэ, $\uparrow$ потребности в O_2);
- кровохарканья;
- боли в груди или шума трения плевры.

Любой из указанных клинических признаков является показанием для диагностики COVID-ИА у пациентов с рефрактерной дыхательной недостаточностью $\geq 5–14$ дней, несмотря на все рекомендованные методы лечения тяжелой инфекции COVID-19 в ОРИТ. Однако COVID-ИА может быть уже при госпитализации или переводе в ОРИТ [9].

Наш опыт свидетельствует, что КТ-признаки COVID-ИА неспецифичны. По рекомендациям ECMM/ISHAM 2020, КТ легких (повторная) необходима для дифференциальной диагностики предполагаемого COVID-ИА с другими причинами ухудшения состояния пациента (легочная тромбоэмболия, патология сердца и пр.). При выявлении на КТ легких инфильтративных изменений или инфильтрата с полостью деструкции (не связанных с другой причиной) в сочетании с предполагаемыми клиническими признаками необходимо заподозрить COVID-ИА (см. табл. 2) [9].

Таблица 2

Критерии диагностики ИА у больных COVID-19 в ОРПТ [Kohler et al.].

Диагноз	Факторы риска	Клинические проявления	Диагностика	Комментарии
«Доказанный» ИА (адаптированные для COVID-19 критерии EORTC/MSGERC)	Пациент с COVID-19 в ОРПТ	—	Обнаружение гифов гриба при прямой микроскопии в гистологическом препарате, указывающее на инвазивный рост с сопутствующим повреждением тканей При исследовании стерильного аспирата или биоптата легкого: — получение культуры <i>Aspergillus</i> при посеве, — или положительный результат ПЦР — или положительная микроскопия	
Трахеобронхит «вероятный»	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Трахеобронхит, на который указывают трахеобронхиальные язвы, узелки, псевдомембраны, бляшки или струп, обнаруженные при бронхоскопии	По крайней мере, одно из нижеследующего: — обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии БАЛ; — положительная культура в БАЛ — «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> ; — ГМ сыворотки крови > 0,5 — ГМ в БАЛ $\geq 1,0$	
Другие легочные формы («вероятный» ИА)	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Легочный инфильтрат, желательно подтвержденный КТ ОГК; или инфильтрат с полостью деструкции (не связанный с другой причиной)	По крайней мере, одно из нижеследующего: — обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии БАЛ; — положительная культура в БАЛ; — ГМ сыворотки > 0,5; — ГМ в БАЛ $\geq 1,0$; — более 2 «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в плазме, сыворотке или цельной крови; — «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в БАЛ; — один «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в плазме, сыворотке или цельной крови + любое подтверждение в БАЛ	В случае наличия у пациентов ХОБЛ или хронического заболевания респираторного тракта результаты ПЦР или посева должны быть подтверждены тестом на галактоманнан, чтобы исключить колонизацию или хронический аспергиллез легких
Другие легочные формы («возможный» ИА)	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Легочный инфильтрат, желательно подтвержденный КТ ОГК; или инфильтрат с полостью деструкции (не связанный с другой причиной)	По крайней мере, одно из нижеследующего при исследовании неbronхоскопического лаважа: — обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии; — положительная культура <i>Aspergillus</i> ; — ГМ сыворотки > 0,5; — ГМ > 4,5 при однократном исследовании; — ГМ > 1,2 при двукратном и более исследованиях — ГМ > 1,2 + другое микологическое подтверждение (не-bronхоскопический лаваж, ПЦР, LFA)	Неbronхоскопический лаваж: 10–20 мл физиологического раствора, полученного путем аспирации через закрытую аспирационную систему у интубированного пациента

Мы установили диагноз COVID-ИА на основании клинических данных, результатов КТ легких, а также выявления положительного результата те-

ста на ГМ в БАЛ у всех пациентов и сыворотке крови у одного (см. табл. 1). Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, для лабораторного подтверж-

дения COVID-ИА необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта, с соблюдением правил инфекционного контроля. При наличии предполагаемых клинических признаков COVID-ИА и/или инфильтративных изменений на КТ показана бронхоскопия с получением БАЛ или КТ-биопсия, если предполагаемая польза превышает риск. При интубации пациента возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ) (9). При проведении бронхоскопии возможно выявление специфического аспергиллезного трахеобронхита, но у наших пациентов мы его не обнаружили.

По рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать микроскопию, посев и тест на галактоманнан (ГМ). Следует учитывать, что у больных без нейтропении, включая пациентов с COVID-ИА, тест на ГМ в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, поэтому возможны ложноотрицательные результаты. Кроме того, тест на ГМ валидирован для сыворотки крови и БАЛ, но не для НБЛ и ТА. Поскольку критерии интерпретации результатов тестов для НБЛ и ТА пока не определены, такие результаты следует оценивать с осторожностью (см. табл. 2) [9].

Для лечения COVID-ИА мы использовали вориконазол и каспофунгин. Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, препараты выбора для лечения COVID-ИА — вориконазол и изавуконазол [9]. По сравнению с вориконазолом, изавуконазол отличается более широким спектром активности, меньшей частотой побочных эффектов (в частности, гепатотоксичности) и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в отличие от вориконазола и липидных форм амфотерицина В, изавуконазол можно безопасно применять внутривенно у пациентов со сниженной функцией почек [18, 19]. Эти особенности изавуконазола следует учитывать при лечении COVID-ИА у больных в ОРИТ.

Липосомальный амфотерицин В и каспофунгин — альтернативные препараты для лечения COVID-ИА при непереносимости азольных антимикотиков или риске значимых лекарственных взаимодействий. Липосомальный амфотерицин В обладает широким спектром активности, но нефротоксичен. Каспофунгин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, может использоваться при почечной недостаточности и гемодиализе. Комбинированную терапию применяют при тяжелом течении COVID-ИА. Лечение следует продолжать до исчезновения клинических, КТ- и лабораторных признаков инфекции, а также до завершения периода иммуносупрессии. Предлагаемая средняя продолжительность лечения COVID-ИА — 6 недель [9].

Выводы

1. На фоне сопровождающей COVID-19 иммуносупрессии возможно развитие инвазивного аспергиллеза лёгких.

2. Инвазивный аспергиллез легких следует исключить у пациентов в ОРИТ с тяжелым течением COVID-19, прогрессирующими симптомами поражения легких и выраженной лимфоцитопенией.

3. При наличии предполагаемых клинических признаков COVID-ИА и/или инфильтративных изменений на КТ легких необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта с помощью бронхоскопии с БАЛ или получение трахеального аспирата или небронхоскопического лаважа. Кроме того, возможно проведение КТ-биопсии, если предполагаемая польза превышает риск.

4. Микробиологическое исследование материала из нижних отделов респираторного тракта должно включать микроскопию, посев и тест на галактоманнан. Следует учитывать возможность ложноотрицательных результатов теста на галактоманнан в сыворотке крови.

5. Препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов с COVID-19 — вориконазол или изавуконазол. Применение альтернативных препаратов (липосомального амфотерицина В и каспофунгина) возможно как в форме монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом или изавуконазолом.

Литература

1. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. 2018. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 6(10):782–92
2. Marr K, Platt A, Tornheim J, et al. 2021. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg. Infect. Dis.* J. 27(1):
3. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. 2020. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 63(6):528–34
4. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. 2020. COVID-19—associated Pulmonary Aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202(1):132–35
5. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, et al. 2020. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 8(6):e48–49
6. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, et al. 2020. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses.* 63(8):766–70
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 323(20):2052
8. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. 2020. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 323(16):1545
9. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. 2020. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis:

the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.*, p. S1473309920308471

10. Clancy CJ, Nguyen MH. 2020. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin. Infect. Dis.* 71(10):2736–43

11. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. 2020. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi.* 6(2):91

12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71(15):762–68

13. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. 2020. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*, p. S2666524720300276

14. Delli re S, Dudoignon E, Fodil S, et al. 2020. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* S1198743X20307564

15. Jean-Pierre G, Eric D, Arnaud F, et al. Characterization of fungal infections in COVID-19 infected and mechanically ventilated patients in ICU The MY-CO-VID clinical trial. , p. 13

16. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. 2020. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, p. ciaa1065

17. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. 2020. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019—Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.*, p. ciaa1298

18. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, et al. 2018. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 24:e1–38

19. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, et al. 2018. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* Volume 12:1033–44

Авторский коллектив:

Гусаров Виталий Геннадьевич — профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный врач стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., доцент; тел.: +7-926-527-55-36, e-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

Замятин Михаил Николаевич — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный специалист (анестезиолог-реаниматолог) Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-922-16-67, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

Камышова Дарья Андреевна — врач — клинический фармаколог группы клинических фармакологов стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-926-702-94-57, e-mail: kamyshovada@pirogov-center.ru

Фомина Валерия Сергеевна — начальник службы клинической лабораторной диагностики, врач клинической лабораторной диагностики Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-109-16-32, e-mail: fominavs@pirogov-center.ru

Абович Юлия Александровна — врач-рентгенолог отделения рентгенологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-118-73-28, e-mail: abovichua@pirogov-center.ru

Ловцевич Николай Викторович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации (интенсивной терапии) Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-916-376-74-52, e-mail: lovtsevichnv@pirogov-center.ru

Бронов Олег Юрьевич — заведующий отделением рентгенологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-024-19-34, e-mail: bronovou@pirogov-center.ru

Петрова Людмила Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией службы клинической лабораторной диагностики стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, врач-бактериолог; тел.: +7-926-614-53-93, e-mail: petrovalv@pirogov-center.ru

Сысоева Татьяна Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-915-061-04-69, e-mail: sisoevats@pirogov-center.ru

Василашко Виктор Иванович — заведующий отделением торакальной хирургии стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н., доцент; тел.: +7-926-601-26-30, e-mail: vasilashkovi@pirogov-center.ru

Шагринова Ольга Витальевна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: olshadr@mail.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

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Фомичева¹, Н.А. Мамонова¹, Н.Н. Пименов¹, С.В. Комарова¹, А.В. Уртиков¹, Л.Г. Горячева², Ю.В. Лобзин^{2,4}, В.П. Чуланов^{1,3}

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия*

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

³ *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

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

State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation

A.A. Fomicheva¹, N.A. Mamonova¹, N.N. Pimenov¹, S.V. Komarova¹, A.V. Urtikov¹, Y.V. Lobzin^{2,4}, V.P. Chulanov^{1,3}

¹ *National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia*

² *Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia*

³ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

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

Резюме

Цель. Установить количество детей, больных хроническим гепатитом С, в Российской Федерации, в том числе получивших противовирусное лечение, с учетом их возраста, генотипа вируса, а также используемых схем терапии

Материалы и методы. Проведен анализ специально разработанных статистических отчетных форм, заполнение которых осуществлялось в сентябре 2020 г. специалистами 268 медицинских организаций из 37 субъектов РФ, входящих в состав 8 федеральных округов.

Результаты. В сентябре 2020 г. в 268 медицинских организациях под наблюдением находились 2160 детей с хроническим гепатитом С в возрасте от 0 до 17 лет, в том числе 50,7% женского и 49,3% мужского пола. Количество детей в возрастной группе от 12 до 17 лет включительно составило 42,9%, от 6 до 11 лет – 34,5%, от 3 до 5 лет – 16,2% и от 0 до 2 лет – 6,4%. Генотип вируса был определен у 1388 (64,3%) детей. Доля детей с генотипом 1 составила 58,6%, с генотипом 3 – 37,2%, с генотипом 2 – 4%. Противовирусную терапию получал 141 (8,8%) ребенок. Лечение 1465 (91,2%) детей не проводилось, однако было отмечено, что 153 (9,5%) из них получали терапию ранее, без достижения устойчивого вирусологического ответа. Лечение препаратами прямого противовирусного действия проводилось 120 детям (8,5%), из них глекапревир + пибренмасвир получали 85 детей (70,8%) в 20 регионах, софосбувир + ледипасвир – 14 детей (11,7%) в 6 регионах, софосбувир – 14 детей (11,7%) в 6 регионах, даклатасвир – 7 детей (5,8%) в 4 регионах. В 26 регионах РФ (70,3%) дети снимались с наблюдения после достижения устойчивого вирусологического ответа в соответствии с действующими нормативными документами.

Заключение. Противовирусную терапию хронического гепатита С в РФ в 2020 г. получали менее 10%

Abstract

Aim. To determine the number of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation, including, who have received antiviral treatment, taking into account their age, the genotype of the virus, as well as the therapy regimens used.

Materials and methods. The analysis of specially developed statistical reporting forms was carried out, the filling of which was carried out in September 2020 by specialists from 268 medical organizations from 37 constituent entities of the Russian Federation, which are part of 8 federal districts.

Results. In September 2020, 2,160 children with chronic hepatitis C virus infection aged 0 to 17 years were under observation in 268 medical organizations, including 50.7% females and 49.3% of males. The number of children in the age group from 12 to 17 years was 42.9%, from 6 to 11 years – 34.5%, from 3 to 5 years – 16.2% and from 0 to 2 years – 6.4%. The genotype of the virus was determined in 1388 (64.3%) children. The proportion of children with genotype 1 was 58.6%, with genotype 3 – 37.2%, with genotype 2 – 4%. Only 141 (8.8%) children with chronic hepatitis C virus infection have been received antiviral therapy. 1465 (91.2%) children were not treated, but 153 (9.5%) of them received therapy earlier, without achieving a sustained virological response. Direct-acting antiviral agents treatment was carried out to 120 children (8.5%), of whom glecaprevir + pibrentasvir was received by 85 children (70.8%) in 20 regions, sofosbuvir + ledipasvir – 14 children (11.7%) in 6 regions, sofosbuvir – 14 children (11.7%) in 6 regions, daklatasvir – 7 children (5.8%) in 4 regions. Children are removed from dispensary observation after achieving a stable virological response in accordance with the current regulatory documents in 26 regions of the Russian Federation (70.3%).

Conclusion. In 2020, less than 10% of children under management received antiviral therapy for chronic hepatitis

детей, находившихся под наблюдением. Необходимо утверждение долгосрочной государственной программы лечения вирусных гепатитов, одним из направлений которой должно стать обеспечение всех детей с хроническим гепатитом С современными высокоэффективными противовирусными препаратами. Также необходимо проведение клинических исследований в РФ для оценки безопасности и эффективности препаратов прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С с целью обеспечения возможности их более раннего назначения.

Ключевые слова: гепатит С, дети, лечение, препараты прямого противовирусного действия, интерферон.

Введение

Гепатит С входит в перечень социально значимых заболеваний, что обусловлено в том числе его тяжелыми осложнениями. Хроническое течение инфекции связано с развитием таких жизнеугрожающих состояний, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Как правило, они формируются на поздних стадиях инфекции, и раннее, успешное лечение хронического гепатита С (ХГС) предотвращает их развитие. Эта терапия может существенно уменьшить потребность в трансплантации печени и снизить показатели смертности от заболеваний, ассоциированных с вирусом гепатита С (ВГС) [1–4]. Терминальная стадия заболевания печени и ГЦК вследствие ХГС в детском возрасте встречается крайне редко. Однако у 4,5% детей с ХГС все же регистрируются продвинутой стадии фиброза печени (F3–F4), а у 23% — начальные стадии (F1–F2), прогрессирование которых может наблюдаться с течением времени. Литературные данные указывают на то, что треть взрослых больных с ХГС и выраженным фиброзом печени были инфицированы ВГС в раннем детстве. То есть дети с ХГС, не получившие противовирусную терапию, имеют высокий риск развития тяжелых осложнений еще в молодом трудоспособном возрасте, которые могут привести не только к инвалидизации, но и к летальному исходу [5, 6].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире насчитывался 71 млн человек с ХГС (что составляет 1% населения Земли) [7]. Распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), отличалась между регионами и странами, а соотношение детей и взрослых варьировало в зависимости от социально-экономического статуса: 54% в странах с низким уровнем дохода, 28% — в странах со средне-низким уровнем, 21% — в странах со средним уровнем и 4% — в странах с высоким уровнем дохода. Расчетное число детей с ХГС составляло 5 млн [8].

C virus infection in the Russian Federation. It is necessary to approve the state program for the treatment of viral hepatitis, one of the directions of which should be the provision of all children with chronic hepatitis C virus infection with modern highly effective antiviral drugs. It is also necessary to conduct clinical trials to assess the safety and efficacy of direct-acting antiviral agents for children with chronic hepatitis C virus infection in order to ensure the possibility of their earlier prescription.

Key words: hepatitis C, children, treatment, DAA, interferon.

В последние годы в РФ наблюдается постепенное снижение заболеваемости острыми и хроническими формами гепатита С как среди совокупного населения, так и среди детей до 17 лет включительно [9]. Заболеваемость острым гепатитом С в группе детей до 17 лет снизилась с 2010 по 2019 г. в 6 раз (с 0,6 до 0,1 на 100 тысяч детей), а заболеваемость ХГС — в 2,2 раза (с 2,8 до 1,3 на 100 тысяч детей) [10, 11]. Согласно экспертным оценкам, в РФ проживает более 4 тысяч детей с ХГС.

Наступление эры новых высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) радикально изменило терапевтический сценарий для пациентов с ХГС. Их применение допустимо у всех категорий взрослых пациентов, независимо от характеристик ВГС, тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, и результатом этого применения, как правило, является излечение от инфекции практически всех больных [12]. Наиболее полный охват лечением пациентов с ХГС — одна из главных задач, озвученных ВОЗ, благодаря решению которой в будущем возможно достичь элиминации гепатита С [13]. Эта задача стала реальной для исполнения благодаря современным терапевтическим возможностям, что, однако, в меньшей мере справедливо для детской популяции, поскольку спектр доступных ПППД по-прежнему очень мал, а немногочисленные схемы разрешены к применению в первую очередь у пациентов старше 12 лет [14]. Эти трудности наблюдаются повсеместно, в том числе в РФ, и масштаб проблемы остается неясным в связи с отсутствием информации о числе детей с ХГС, которым назначается противовирусная терапия (ПВТ).

Цель исследования — установить количество детей, больных хроническим гепатитом С в Российской Федерации, в том числе получивших противовирусное лечение, с учетом их возраста, генотипа вируса, а также используемых схем терапии.

Материалы и методы

Проведен анализ специально разработанных статистических отчетных форм, заполнение которых осуществлялось в сентябре 2020 г. специалистами 268 медицинских организаций из 37 субъектов Российской Федерации, входящих в состав 8 федеральных округов. Анкета включала сведения о количестве детей до 17 лет, находящихся под наблюдением в настоящее время, проходящих лечение и не ответивших на лечение, их пол и возраст. Также были собраны данные о числе пациентов с моно- или ко-инфекцией (ВИЧ, вирусом гепатита В (ВГВ)), распределении по генотипам ВГС, применяемых препаратах для лечения гепатита С и тактике ведения после излечения заболевания. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы MS Excel 2010.

Результаты и обсуждение

По состоянию на сентябрь 2020 г. в 37 российских регионах под наблюдением в 268 медицинских организациях находились 2160 детей от 0 до 17 лет включительно. Большинство детей были в возрасте 12–17 лет (42,9%). Количество детей в возрастных группах 6–11 лет, 3–5 лет и 0–2 года составило 34,5%, 16,2% и 6,4% соответственно. Соотношение мальчиков (49,3%) и девочек (50,7%) было сопоставимым (рис. 1). У 6,6% детей выявлена ко-инфекция ВИЧ/ВГС, у 0,8% — ВГС/ВГВ.

Противовирусные препараты для лечения ХГС получал 141 (8,8%) ребенок. На момент заполнения отчета ПВТ 1465 (91,2%) детей не проводилась, однако было отмечено, что 153 (9,5%) из них получали терапию ранее, не достигнув устойчивого вирусологического ответа (УВО).

ПППД применяют для лечения детей в возрасте 12 лет и старше в 26 регионах (70,3%). На момент проведения опроса лечение ПППД проводилось 120 детям (85,1%) (рис. 2), из них глекапревир + пибрен-тасвир получали 85 детей (70,8%) в 20 регионах, софосбувир + ледипасвир — 14 детей (11,7%) в 6 регионах, софосбувир — 14 детей (11,7%) в 6 регионах, даклатасвир — 7 детей (5,8%) в 4 регионах (рис. 3).

Лечение препаратами интерферона альфа (ИФНа) проводилось в 29 регионах (78,4%), в том числе в 9 регионах (24,3%) применялись только препараты ИФНа, в 20 регионах (54,1%) — как препараты ИФНа, так и ПППД (рис. 4).

В 3 регионах (10,3%) для лечения ХГС у детей использовали только не пегилированный ИФНа (не ПегИФНа), в 12 (41,4%) — только пегилированный ИФНа (ПегИФНа), в 14 (48,3%) — обе модификации ИФНа.

В 26 регионах РФ (70,3%) дети снимаются с диспансерного наблюдения после достижения УВО в соответствии с действующими нормативными документами.

Проведенный анализ распределения генотипов ВГС показал, что доля детей с генотипом 1 в целом по стране составила 58,6%. Частота выявления генотипа 3 составила 37,2%, а генотипа 2 — 4% (рис. 5).

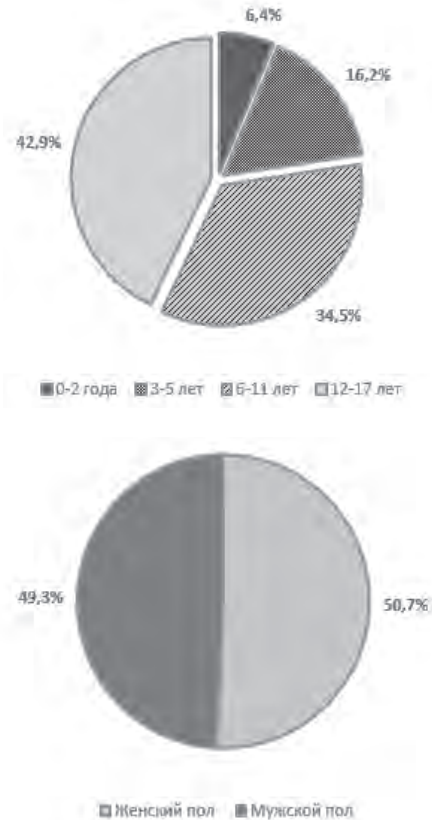


Рис. 1. Возрастно-половая структура детей с ХГС, находящихся под наблюдением в медицинских организациях 37 субъектов РФ в 2020 году.

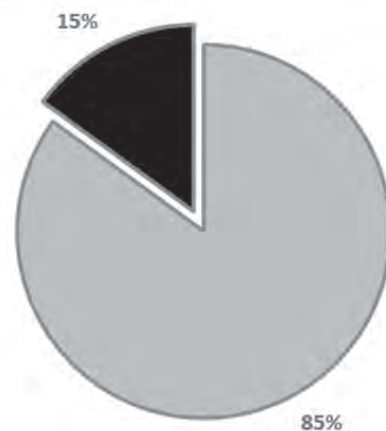


Рис. 2. Доля детей, получающих в настоящее время ПППД и ИФНа.

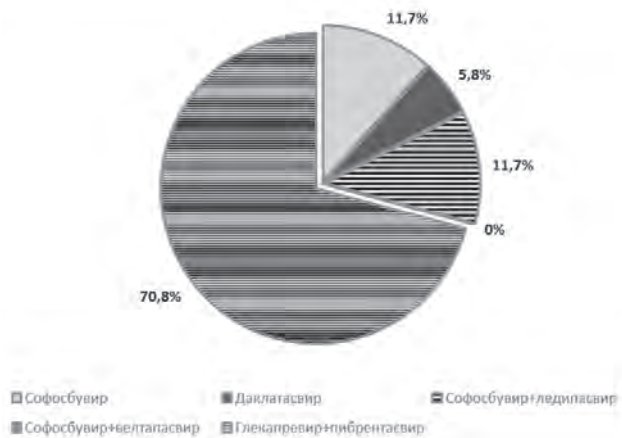


Рис. 3. ПППД, применяемые для лечения детей с ХГС в РФ.

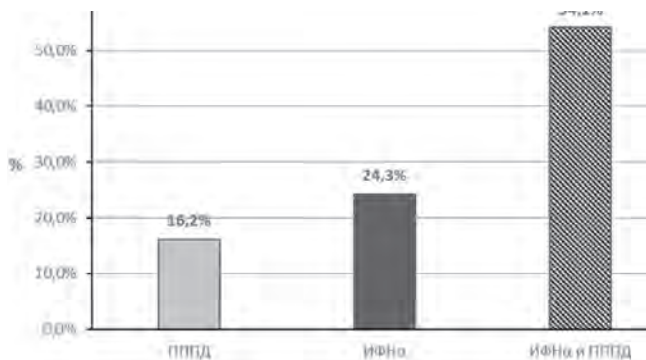


Рис. 4. Доля регионов, в которых применяют различные препараты для лечения детей с ХГС.

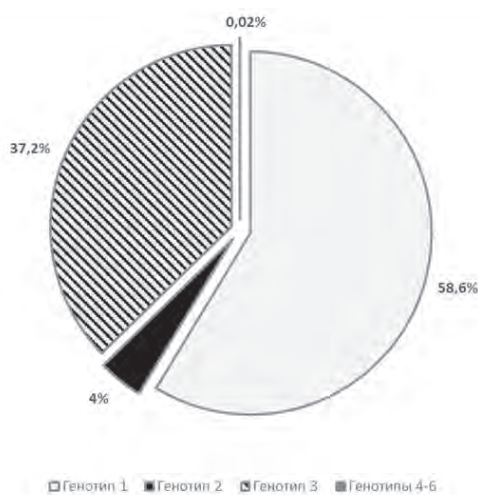


Рис. 5. Структура генотипов ВГС у детей в РФ.

У 2 детей были выявлены генотипы 5 и 6. В 6 регионах (Костромская, Свердловская и Курганская области, Республика Крым, Удмуртская Республика, Ямало-Ненецкий автономный округ) доля детей, инфицированных генотипом 3 ВГС, составляла более 50%. В целом, генотип вируса был определен у 1388 (64,3%) детей, находящихся под наблюдением.

Полученная характеристика детской популяции пациентов с ХГС имеет ряд особенностей, среди которых можно выделить следующие:

Очень низкое число пациентов, которым назначалась ПВТ (менее 20%).

Между тем в детской популяции, равно как и во взрослой, доступность и своевременность ПВТ позволяет предотвратить развитие ЦП и ГЦК и снизить интенсивность передачи ВГС. Кроме того, наличие инфекции, вызванной ВГС, влияет на качество жизни пациентов. В частности, в литературе описаны когнитивные нарушения у детей с ХГС [15], а исследование A. Nydegger et al. показало, что физические и психосоциальные показатели были значительно ниже у инфицированных детей в сравнении с таковыми у здоровых [16].

Для достижения целевых показателей ВОЗ по элиминации гепатита С в РФ необходимо обеспечение всех больных ХГС современными эффективными противовирусными препаратами. Европейская и Американская ассоциации по изучению болезней печени (EASL и AASLD) рекомендуют проводить ПВТ ХГС всем пациентам, не получавшим ранее лечения и не имеющим противопоказаний к назначению лечения [17, 18]. ВОЗ рекомендует лечить всех пациентов с ХГС старше 12 лет пангенотипными ПППД [19].

До 2018 г. единственной рекомендуемой ВОЗ схемой лечения ХГС у детей старше 2 лет была комбинация ПегИФНа и рибавирина [20]. AASLD рекомендует назначать терапию ПППД (8-недельный курс глекапревира (300 мг) в комбинации с пибрентасвиром (120 мг)) детям с 12 лет и старше или массой тела выше 45 кг, не получавших ранее противовирусного лечения с любым генотипом ВГС, без ЦП или с компенсированным ЦП. Кроме того, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило схемы лечения ХГС с использованием ПППД пациентов в возрасте от 3 до 11 лет. Для данной группы пациентов с 1, 4, 5 или 6 генотипами ВГС без ЦП или с компенсированным ЦП, не проходивших ранее лечения или принимавших ИФНа, AASLD рекомендуют 12-недельный курс комбинации ледипасвир + софосбувир. Тем детям, у которых ХГС вызван 2 или 3 генотипом ВГС, FDA рекомендует назначать софосбувир в комбинации с рибавирином [18]. Интересно, что возраст, по-видимому, влияет на исход терапии: по данным мета-анализа, эффективность ПППД была ниже у

детей в возрасте от 3 до 6 лет по сравнению с детьми старшего возраста и подростками [21].

ПППД продемонстрировали ряд преимуществ по сравнению с терапией ИФНа/ПегИФНа, включая лучший профиль безопасности, более короткую продолжительность терапии и неинвазивный способ введения (пероральная терапия). Нежелательные явления отмечаются менее чем у 5% пациентов, наиболее частыми являются головная боль и утомляемость [21]. Стоит отметить, что, несмотря на явные преимущества перед интерферон-содержащими схемами лечения, ПППД на данный момент малодоступны для многих стран за счет их высокой стоимости [22] и отсутствия разрешения к применению у детей.

Согласно позиции Комитета по гепатологии Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, все дети с ХГС старше 12 лет подлежат лечению [23]. В РФ пока такого решения не сформулировано, и это подтверждают полученные нами данные.

ИФНа-содержащие схемы по-прежнему применяются для лечения детей с ХГС в РФ. В четверти регионов РФ применялись только препараты ИФНа и рибавирина, причем в некоторых из них даже не пегилированная форма.

До недавнего времени назначение комбинации ПегИФНа и рибавирина детям 3–17 лет с ХГС было стандартной общемировой практикой. Особенности ПВТ ХГС препаратами ПегИФНа и рибавирином хорошо изучены, в том числе в детской популяции. Она отличается плохой переносимостью, зависимостью от тяжести поражения печени и низкой частотой достижения УВО [21, 23, 24]. Так, у детей с генотипом 1 ВГС после 48 недель лечения частота УВО составляет от 30% до 50%, а

для генотипов 2 и 3 ВГС эта цифра достигает 80% после 24 недель ПВТ [25]. Помимо генотипов 2 и 3 ВГС, предикторами УВО также являются величина вирусной нагрузки у пациентов с генотипом 1 ВГС (<600 000 МЕ/мл) и быстрый вирусологический ответ [26].

Поскольку в мире доминирует генотип 1 ВГС (около 46% случаев), представители западных сообществ утвердили схемы для лечения ХГС без участия ИФНа как единственно возможные для детей старше 12 лет. С 2017 г. использование ИФНа у этих пациентов не рекомендуется [23], что соответствует современному подходу к лечению ХГС во взрослой популяции. В РФ, несмотря на аналогичное доминирование генотипа 1 ВГС (52,6%) [9], такой подход пока отсутствует.

Среди применяемых в РФ ПППД для лечения детей преимущественной схемой выбора является глекапревир + пибрентасвир (на ее долю приходится 71% пациентов).

По данным Государственного реестра лекарственных средств, список ПППД для лечения детей с ХГС в РФ представлен препаратом софосбувир, разрешенным к применению в 2019 г., и комбинациями препаратов глекапревир + пибрентасвир, велпатасвир + софосбувир и ледипасвир + софосбувир (табл.), которые были одобрены лишь в 2020 г. и разрешены к использованию у детей старше 12 лет. Возможность применения ПППД для лечения ХГС у детей младше 12 лет в РФ в настоящее время отсутствует. В то же время в США с 2017 г. одобрено 3 схемы ПВТ для детей, одна из которых может применяться у пациентов младше 12 лет (табл.).

Учитывая отдельные аспекты течения ХГС у детей и отсутствие средств специфической про-

Таблица

ПППД для лечения ХГС у взрослых и детей, одобренные в РФ и в США

Препараты	Дата государственной регистрации (РФ)	Категория пациентов	Дата одобрения FDA (США)	Категория пациентов
Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир	21.04.2015	Взрослые	22.07.2016	Взрослые
Даклатасвир	14.07.2015	Взрослые	24.07.2015 Выпуск прекращен	Взрослые
Софосбувир	25.03.2016	Взрослые	06.12.2013	Взрослые
	04.06.2019	Дети >12 лет	07.04.2017	Дети >12 лет
Глекапревир + пибрентасвир	13.04.2018	Взрослые	03.08.2017	Взрослые
	04.02.2020	Дети >12 лет	30.04.2019	Дети >12 лет
Гразопревир + элбасвир	21.09.2018	Взрослые	28.01.2016	Взрослые
Велпатасвир + софосбувир	08.08.2019	Взрослые	28.01.2016	Взрослые
	28.10.2020	Дети >12 лет	19.03.2020	Дети >6 лет
Ледипасвир + софосбувир	19.02.2020	Взрослые	10.10.2014	Взрослые
	19.02.2020	Дети >12 лет	07.04.2017	Дети >12 лет

филактики заболевания, важным является доступность и своевременность ПВТ для данной возрастной группы, что позволит предотвратить развитие ЦП и ГЦК и снизить коллективный риск передачи ВГС среди населения. Все вышеперечисленные особенности значительно затрудняют, если не делают невозможным, достижение элиминации гепатита С в детской популяции РФ.

Заключение

Противовирусную терапию ХГС в РФ получали менее 10% детей, находившихся под наблюдением в 2020 г. Для предотвращения развития тяжелых неблагоприятных исходов у пациентов с ХГС необходимо утверждение долгосрочной государственной программы лечения вирусных гепатитов в РФ, одним из направлений которой должно стать обеспечение всех детей современными высокоэффективными противовирусными препаратами. Также необходимо проведение клинических исследований в РФ для оценки безопасности и эффективности ПППД у детей с ХГС в возрасте от 3 до 18 лет с целью обеспечения возможности их более раннего назначения.

Литература

- Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals / E.G. Giannini, M. Crespi, M. Demarzo [et al.] // *European journal of clinical investigation*. — 2019. — Vol. 49, №3. — e13056.
- Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication / G. Perricone, C. Duvoux, M. Berenguer [и др.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. — 2018. — Т. 38, №12.
- Effect of direct-acting antivirals on future occurrence of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhotic patients / A. Cucchetti, G. D'Amico, F. Trevisani [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. — 2018. — Vol. 50, №2. — P.156–162.
- Recurrence of hepatocellular carcinoma after direct acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection / M. Guarino, L. Viganò, F.R. Ponziani [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. — 2018. — Vol. 50, №11. — P.1105–1114.
- Karnsakul, W. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents / W. Karnsakul, K.B. Schwarz // *Journal of viral hepatitis*. — 2019. — Vol. 26, №9. — P.1034–1039.
- Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С при фиброзе печени различной степени тяжести / А.В. Рудакова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 93–101.
- WHO. Global hepatitis report, 2017 / WHO. — [Geneva, Switzerland]: World Health Organization, 2017. — 1 online resource (ix, 68).
- Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2014. — Vol. 61, №1 Suppl. — S45-57.
- Гепатит С и его исходы в России / Н.Н. Пименов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2018. — Т. 16, № 3. — С. 37–45.
- Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — Москва, 2011.
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва, 2020.
- Chung, R.T. A watershed moment in the treatment of hepatitis C / R.T. Chung // *The New England journal of medicine*. — 2012. — Vol. 366, №3. — P.273–275.
- ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. / ВОЗ. — <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>.
- WHO. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019 / WHO. — <https://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/progress-report-2019/en/>.
- Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers / J.R. Rodrigue, W. Balistreri, B. Haber [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2009. — Vol. 48, №3. — P.341–347.
- Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life / A. Nydegger, A. Srivastava, M. Wake [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2008. — Vol. 23, №2. — P.226–230.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *Journal of hepatology*. — 2018. — Vol. 69, №2. — P.461–511.
- Ghany, M.G. Hepatitis C Guidance 2019 Update / M.G. Ghany, T.R. Morgan // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. — 2020. — Vol. 71, №2. — P.686–721.
- WHO. Hepatitis C / WHO, 2020. — <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection / WHO. — <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
- Systematic review with meta-analysis / G. Indolfi, S. Giometto, D. Serranti [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2020. — Vol. 52, №7. — P.1125–1133.
- Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs / I. Andrieux-Meyer, J. Cohn, E.S.A. de Araújo, S.S. Hamid // *The Lancet Global Health*. — 2015. — Т. 3, №11. — e676-e677.
- Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children / G. Indolfi, L. Hierro, A. Dezsofi [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2018. — Vol. 66, №3. — P.505–515.
- Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal / N.G. Kim, R. Kullar, H. Khalil, S. Saab // *Journal of viral hepatitis*. — 2020. — Vol. 27, №8. — P.762–769.
- El Sherbini, A. Systematic review with meta-analysis / A. El Sherbini, S. Mostafa, E. Ali // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2015. — Vol. 42, №1. — P.12–19.
- Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children / R.P. González-Peralta, D.A. Kelly, B. Haber [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. — 2005. — Vol. 42, №5. — P.1010–1018.

References

1. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals / E.G. Giannini, M. Crespi, M. Demarzo [et al.] // European journal of clinical investigation. — 2019. — Vol. 49, №3. — e13056.
2. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication / G. Perricone, C. Duvoux, M. Berenguer [и др.] // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. — 2018. — T.38, №12.
3. Effect of direct-acting antivirals on future occurrence of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhotic patients / A. Cucchetti, G. D'Amico, F. Trevisani [et al.] // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. — 2018. — Vol. 50, №2. — P.156–162.
4. Recurrence of hepatocellular carcinoma after direct acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection / M. Guarino, L. Viganò, F.R. Ponziani [et al.] // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. — 2018. — Vol. 50, №11. — P.1105–1114.
5. Karnsakul, W. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents / W. Karnsakul, K.B. Schwarz // Journal of viral hepatitis. — 2019. — Vol. 26, №9. — P.1034–1039.
6. Cost-effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C in liver fibrosis of varying severity / A.V. Rudakova, D.A. Gusev, A. N. Uskov [et al.] // Journal of Infectology. — 2017. — Vol.9, No. 4. — S.93-101.
7. WHO. Global hepatitis report, 2017 / WHO. — [Geneva, Switzerland]: World Health Organization, 2017. — 1 online resource (ix, 68).
8. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach [et al.] // Journal of hepatology. — 2014. — Vol. 61, №1 Suppl. — S45-57.
9. Hepatitis C and its outcomes in Russia / N.N. Pimenov, S.V. Komarova, I.V. Karandashova [и др.] // Infekcionnye bolezni. — 2018. — T.16, №3. — C.37–45.
10. Federalnyj centr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2010 godu: Gosudarstvennyj doklad / Federalnyj centr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora. — Moscow, 2011.
11. Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2019-godu: Gosudarstvennyj doklad / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. — Moscow, 2020.
12. Chung, R.T. A watershed moment in the treatment of hepatitis C / R.T. Chung // The New England journal of medicine. — 2012. — Vol. 366, №3. — P.273–275.
13. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 / WHO. — <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>.
14. WHO. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019 / WHO. — <https://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/progress-report-2019/en/>.
15. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers / J.R. Rodrigue, W. Balistreri, B. Haber [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2009. — Vol. 48, №3. — P.341–347.
16. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life / A. Nydegger, A. Srivastava, M. Wake [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology. — 2008. — Vol. 23, №2. — P.226–230.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // Journal of hepatology. — 2018. — Vol. 69, №2. — P.461–511.
18. Ghany, M.G. Hepatitis C Guidance 2019 Update / M.G. Ghany, T.R. Morgan // Hepatology (Baltimore, Md.). — 2020. — Vol. 71, №2. — P.686–721.
19. WHO. Hepatitis C / WHO, 2020. — <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
20. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection / WHO. — <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
21. Systematic review with meta-analysis / G. Indolfi, S. Giometto, D. Serranti [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. — 2020. — Vol. 52, №7. — P.1125–1133.
22. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs / I. Andrieux-Meyer, J. Cohn, E.S.A. de Araújo, S.S. Hamid // The Lancet Global Health. — 2015. — T.3, №11. — e676-e677.
23. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children / G. Indolfi, L. Hierro, A. Dezsofi [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2018. — Vol. 66, №3. — P.505–515.
24. Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal / N.G. Kim, R. Kullar, H. Khalil, S. Saab // Journal of viral hepatitis. — 2020. — Vol. 27, №8. — P.762–769.
25. El Sherbini, A. Systematic review with meta-analysis / A. El Sherbini, S. Mostafa, E. Ali // Alimentary pharmacology & therapeutics. — 2015. — Vol. 42, №1. — P.12–19.
26. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children / R.P. González-Peralta, D.A. Kelly, B. Haber [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). — 2005. — Vol. 42, №5. — P.1010–1018.

Авторский коллектив:

Фомичева Анастасия Александровна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495)688-41-85, e-mail: anastasia.fomichova@yandex.ru

Мамонова Нина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генетических технологий и трансляционных исследований Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495) 688-41-85, e-mail: nina.mamonova@mail.ru

Пименов Николай Николаевич — заведующий лабораторией эпидемиологии инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; тел.: 8(495)688-41-85, e-mail: n.pimenov@mail.ru

Комарова Светлана Васильевна — научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8 (495) 688-41-85, e-mail: komarovasv@nmrc.ru

Уртиков Александр Валерьевич — научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495) 688-41-85, e-mail: urtikovav@mail.ru

Горячева Лариса Георгиевна — руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: ylobzin@mail.ru

Чуланов Владимир Петрович — заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: 8 (495)688-41-85, e-mail: vladimir@chulanov.ru

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

А.И. Фазульзянова, А.К. Хусаинова, С.В. Ткачева, Ф.М. Якупова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in chronic HCV-infection

A.I. Fazul'zyanova, A.K. Husainova, S.V. Tkacheva, F.M. Yakupova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Резюме

Цель: изучение показателей индексов фиброза и транзистентной эластометрии у пациентов с хронической HCV-инфекцией, получивших противовирусную терапию.

Материалы и методы: в исследование были включены 64 пациента с хронической HCV-инфекцией, получивших противовирусную терапию препаратами с прямым противовирусным действием или комбинацией пегинтерферона и рибавирина.

Индексы фиброза AAR, APRI и FIB-4 рассчитывались до начала терапии и через 6 месяцев после ее завершения. Значения $AAR > 1$, $APRI \geq 1,5$ и $FIB-4 \geq 1,45$ считались показателями выраженного фиброза. Были изучены динамика индексов фиброза и показателей эластометрии в зависимости от схемы лечения, их корреляция и прогностическая значимость индексов фиброза по отношению к эластометрии.

Результаты. Среди пациентов, получивших терапию препаратами с прямым противовирусным действием, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 100 %, пегинтерферон-содержащую схему — у 85 %. Показатели эластометрии и индексов APRI и FIB-4 уменьшились в обеих группах. У пациентов без цирроза печени средние показатели эластометрии после лечения с $9,5 \pm 1,7$ кПа снизились до $6,7 \pm 1,4$ кПа ($p=0,0006$). У пациентов с циррозом печени медиана значений эластометрии уменьшилась с 20 до 11,7 кПа ($p=0,0006$), медиана значений APRI уменьшилась с 2,09 до 0,61 ($p=0,005$), FIB-4 — с 3,95 до 2,22 ($p=0,022$). Прогностическая значимость FIB-4 по отношению к эластометрии до лечения составила 81 %, после — 82 %.

Заключение. Успешная этиотропная терапия приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и транзистентной эластометрии у пациентов с HCV-инфекцией, в том числе и при циррозе печени, независимо от схемы лечения. Индекс FIB-4 показал наивысшую чувствительность и прогностическую значимость в определении тяжелого фиброза.

Ключевые слова: хронический гепатит C, фиброз печени, цирроз печени, транзистентная эластометрия, AAR, APRI, FIB-4.

Abstract

Objective: to study the values of fibrosis indices and transient elastometry in patients with chronic HCV infection who received antiviral therapy.

Materials and methods: The study included 64 patients with chronic HCV infection who received antiviral therapy with direct-acting antiviral drugs or a combination of peginterferon and ribavirin.

The fibrosis indices AAR, APRI and FIB-4 were calculated before the start of therapy and 6 months after its completion. Values of $AAR > 1$, $APRI \geq 1,5$, and $FIB-4 \geq 1,45$ were considered indicators of severe fibrosis. We studied the dynamics of fibrosis indices and elastometry values depending on the treatment regimen, their correlation and the prognostic significance of fibrosis indices in relation to elastometry.

Results. Among patients treated with direct-acting antiviral drugs, a sustained virologic response was achieved in 100 %, and peginterferon-containing regimen — in 85 %. Elastometry and APRI and FIB-4 indices decreased in both groups. In patients without liver cirrhosis, the average elastometry after treatment decreased from $9,5 \pm 1,7$ kPa to $6,7 \pm 1,4$ kPa ($p = 0,0006$). In patients with liver cirrhosis, the median of elastometry decreased from 20 to 11,7 kPa ($p = 0,0006$), the median of APRI decreased from 2,09 to 0,61 ($p = 0,005$), FIB-4 from 3,95 up to 2,22 ($p = 0,022$). The prognostic significance of FIB-4 in relation to elastometry before treatment was 81 %, after — 82 %.

Conclusion. Successful etiotropic therapy leads to an improvement in values of liver fibrosis indices and transient elastometry in patients with HCV infection, including liver cirrhosis, regardless of the treatment regimen. The FIB-4 index showed the highest sensitivity and prognostic significance in determining severe fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, cirrhosis, transient elastometry, AAR, APRI, FIB-4.

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) по-прежнему остается самой частой причиной развития хронического гепатита [1], у каждого пятого пациента с хроническим гепатитом С (ХГС) развивается цирроз печени (ЦП) [2], что обуславливает до 60% летальных исходов при этой инфекции [3].

ЦП представляет собой терминальную стадию фиброза печени (ФП), являющегося ответной реакцией ткани печени на хроническое воспаление. Главная роль в этом процессе принадлежит звездчатым клеткам, или клеткам Ито. Повреждение гепатоцитов приводит к выбросу цитокинов и факторов роста [4] и, как следствие, к активации звездчатых клеток и синтезу ими компонентов внеклеточного матрикса. В то же время звездчатые клетки синтезируют ферменты, разрушающие компоненты соединительной ткани — матриксные металлопротеиназы (ММП), что обуславливает возможность обратимости фиброза [5].

Персистирование ВГС, вызывающее хроническое воспаление ткани печени, является основной причиной формирования фиброза печени. Элиминация возбудителя приводит к угасанию воспаления и как следствие — к уменьшению фиброза.

В диагностике ФП «золотым стандартом» по-прежнему является биопсия печени, однако из-за инвазивности и наличия ошибки выборочного исследования [6] ее применение ограничено, она «используется для пациентов с неясным диагнозом или потенциально дополнительными этиологическими факторами» [7]. В рутинной клинической практике первоначально применяют неинвазивные методы — анализ сывороточных маркеров фиброза (прямых и непрямых) и измерение эластичности печени [8, 9].

Непрямые маркеры имеют высокую информативность и доступны к определению в любой клинико-диагностической лаборатории: это аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), количество тромбоцитов (Тр), билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), аполипопротеин А1, гаптоглобин и др., интегрированные в индексы фиброза. Сегодня для каждого заболевания печени, сопровождающегося развитием ФП и ЦП, разработаны свои индексы. Большинство индексов имеют высокую чувствительность в отношении наличия/отсутствия выраженного фиброза и цирроза печени, промежуточные стадии они выявляют не всегда. Для определения фиброза при ХГС в России рекомендованы к использованию индексы FibroTest и FibroMeter V [10], имеющие ограниченное применение из-за высокой стоимости [11]. Хорошо изученными и информативными при ХГС индексами считаются индексы APRI и FIB-4 [6, 11, 12, 13], нередко ис-

пользуется индекс AAR, или коэффициент де Ритиса [14].

Сывороточные маркеры позволяют оценить динамику фибротических процессов в печени, однако они не дают полного представления о структуре ткани печени. Для этого рекомендовано измерение эластичности печени методом эластометрии [15]. Как и индексы фиброза, ТЭ хорошо выявляет наличие или отсутствие выраженного фиброза и цирроза печени, но не всегда распознает промежуточные стадии фиброза [11]. Сочетанное применение индексов фиброза и эластометрии повышает точность диагностики и уменьшает потребность в биопсии печени [11, 12, 15]. Определение непрямых маркеров ФП у пациентов с ХГС легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для мониторинга, а также отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии (ПВТ).

Цель исследования — изучение показателей неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после ПВТ.

Задачи исследования

1. Изучить показатели ТЭ до и через 6 месяцев после окончания ПВТ.
2. Определить значения индексов фиброза до и через 6 месяцев после окончания ПВТ.
3. Сопоставить данные индексов фиброза и показатели ТЭ.
4. Изучить влияние схемы ПВТ на динамику показателей ТЭ и индексов фиброза.

Материалы и методы

В исследование были включены 64 пациента с хронической HCV-инфекцией, получивших ПВТ в условиях дневного стационара Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казани в 2015—2018 гг.

Всем пациентам для установления клинического диагноза и стадии хронической HCV-инфекции проводили стандартный комплекс обследований [10, 16, 17]. Уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы «HumaStar 600» в автоматическом анализаторе «HumaStar 600» фирмы «Human» (Германия) с нормами для общего билирубина не более 21 мкмоль/л, для прямого билирубина не более 4,3 мкмоль/л. Активность АЛТ и АСТ оценивали с помощью тест-системы «HumaStar 600» с нормами для АЛТ не более 20 Ед/л у женщин и не более 30 Ед/л у мужчин [16, 18], для АСТ не более 37 Ед/л. Протромбиновый индекс в сыворотке крови определяли тест-системами НПО «РЕНАМ» (Россия) с нормой 75—100%.

Определение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С в сыворотке крови для

верификации репликативной фазы хронической HCV-инфекции проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы «АмплиСенс-HCV-FL» фирмы «ИнтерЛабСервис» (Россия) с чувствительностью качественного метода 100 МЕ/мл; количественное определение и генотипирование РНК ВГС проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» на анализаторе RotorGene-Q, Qiagen (Германия) с чувствительностью метода 300 МЕ/мл. Уровень вирусной нагрузки считали высоким при количестве РНК ВГС более 8×10^5 МЕ/мл [10]. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате HITACHI EUB-5500 (Япония). Транзиентная эластометрия печени проводилась на аппарате FibroScan 502 Touch, Echosens (Франция), по прилагаемому руководству к аппарату полученные результаты в кПа конвертировались в стадию фиброза по шкале METAVIR следующим образом: менее 5,8 кПа — F_0 (отсутствие фиброза); 5,9–7,1 кПа — F_1 ; 7,2–9,5 — F_2 (промежуточные стадии фиброза); 9,5–12,5 — F_3 и более 12,5 кПа — F_4 (тяжелый фиброз).

Клинический диагноз гепатита и цирроза печени пациентам с хронической HCV-инфекцией выставлялся на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных [19]. При наличии у пациентов клинических проявлений и/или лабораторно-инструментальных признаков портальной гипертензии (спленомегалия, панцитопения/тромбоцитопения, данные УЗИ, ФГДС) устанавливали диагноз цирроза печени независимо от результатов эластометрии [7, 19, 20].

Всем пациентам была проведена ПБТ согласно приказу № 1407 от 14.07.2015 г. МЗ РТ «Об оказании медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан», в рамках программы государственных гарантий.

При проведении ПБТ использовались следующие схемы:

1. Пегинтерферон альфа-2в («Альгерон», фирма «Биокад», Россия) 1,5 мг/кг подкожно, 1 раз в неделю + рибавирин 800–1200 мг/сутки, перорально, ежедневно, в течение 24–48 недель — у 41 пациента.

2. Препараты с прямым противовирусным действием (ПППД): дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир [набор] («Викейра Пак», оригинальный препарат, производитель Fournier Laboratories Ireland Limited, Ирландия и AbbVie Ireland NL B.V., Ирландия), в суточной дозе: омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12,5 мг/75 мг/50 мг) — 1 таблетка 1 раз в сутки, дасабувир (250 мг) — по 1 таблетке 2 раза в сутки, ежедневно в течение 12 недель — у 23 пациентов.

Вирусологическая эффективность лечения оценивалась по достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) — авиремии через 24 недели после окончания терапии.

Всем пациентам на основании данных, полученных из общего и биохимического анализов крови, выполненных перед началом ПБТ и через 24 недели после ее завершения, были рассчитаны 3 индекса фиброза по следующим формулам: $AAR = ACT/ALT$ [21]; $APRI = (ACT/\text{верхняя граница нормы } ACT) \times 100/Tr$ [22]; $FIB-4 = (\text{возраст, лет} \times ACT) / (Tr \times \sqrt[3]{ALT})$ [23]. Значения индекса $AAR > 1$, $APRI \geq 1,5$ и $FIB-4 \geq 1,45$ считались показателями выраженного фиброза [21, 22, 23].

ТЭ проводилась до начала ПБТ и через 6 месяцев после ее окончания.

Обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23. Проверка статистических гипотез о нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Проверка статистических гипотез о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Фишера. Выборки с нормальным распределением описывались значениями выборочного среднего и стандартного отклонения вида « $M \pm SD$ ». Выборки с ненормальным распределением описывались значениями медианы и интерквартильного размаха (значениями 25-го и 75-го процентилей) вида « $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ». Статистические гипотезы о существовании различий между двумя нормальными выборками с равными дисперсиями проверялись с помощью двустороннего Т-критерия Стьюдента; в иных случаях применялись непараметрические критерии — при анализе различий между двумя зависимыми выборками — критерий Уилкоксона; между двумя независимыми выборками — U-критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях поправки уровня статистической значимости производились по методу Холма — Бонферрони. Для анализа корреляционных связей рассчитывался коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 40 мужчин (62,5%) и 24 женщины (37,5%), средний возраст пациентов составил 47,5 лет (42; 56). Среди установленных по данным анамнеза путей передачи преобладал медицинский (25%). Минимальный срок инфицирования (по срокам обнаружения антител к ВГС) у пациентов без цирроза печени ($n = 23$) составил 12 (5; 16) лет, у пациентов с циррозом печени ($n = 41$) — 23 (16; 27) года. Среди пациентов с установленным диагнозом ЦП была выявлена спленомегалия по данным УЗИ в 55% случаев ($n = 32$), варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)

1 – 2 степени – в 27% (n=11). Высокая вирусная нагрузка была установлена у 22 человек (39%). У 32 (56%) был обнаружен генотип 1b, у 4 (6%) – генотип 2, у 14 (22%) – 3a. Среди пациентов, получившихПППД, УВО был достигнут у 100%; среди получивших пегинтерферон-содержащую схему – у 85%.

У пациентов без ЦП до лечения наблюдалась следующая структура показателей ТЭ, соответствующая стадиям фиброза: F_0 – 4%, F_1 – 4%, F_2 – 35%, F_3 – 57%, в среднем – $9,5 \pm 1,7$ кПа. Значения индекса AAR были больше 1 у 9% пациентов; индекс APRI превышал 1,5 у 27% пациентов, индекс FIB-4 превышал 1,45 у 59% пациентов. Через 6 месяцев после ПВТ показатели ТЭ у данной группы снизились: F_0 – 25%, F_1 – 44%, F_2 – 25%, F_3 – 6%, в среднем $6,7 \pm 1,4$ кПа ($p=0,0006$, 95% ДИ для разности средних 2,5-3,9 кПа); индекс AAR >1 у 69%, ($p=0,001$), индекс APRI $\geq 1,5$ у 0%; ($p=0,225$); индекс FIB-4 $\geq 1,45$ у 40%, ($p=0,893$). Средние значения ТЭ и индексов фиброза представлены в таблице 1.

У пациентов с ЦП до лечения были выявлены следующие показатели ТЭ: F_3 – 12%, F_4 – 88%, в среднем 20 (14,1; 24,5) кПа; индекс AAR >1 у 29%, индекс APRI $\geq 1,5$ у 68%, индекс FIB-4 $\geq 1,45$ у 89%. Через 6 месяцев после ПВТ у них также наблюдалось снижение показателей ТЭ: F_0 – 4%, F_1 – 15%, F_3 – 15%, F_4 – 46%, в среднем – 11,7 (8,6; 17) кПа ($p=0,0006$, 95% ДИ для разности средних 4,3 – 9,9 кПа). Доля пациентов, у которых индекс AAR превысил 1, выросла и достигла 70% ($p=0,204$) (рис. 1), что объясняется более выраженным снижением на фоне ПВТ АЛТ, чем АСТ.

Количество пациентов с индексом APRI $\geq 1,5$ снизилось до 27% ($p=0,005$) (рис. 2), как и количество пациентов с индексом FIB-4 $\geq 1,45$ – 73% ($p=0,022$) (рис. 3).

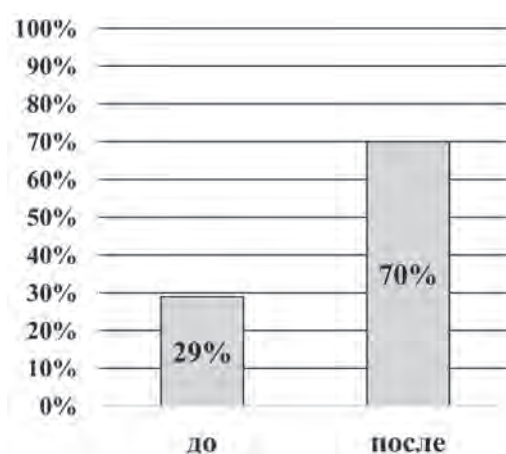


Рис. 1. Доля пациентов с ЦП с показателями индекса AAR, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПВТ

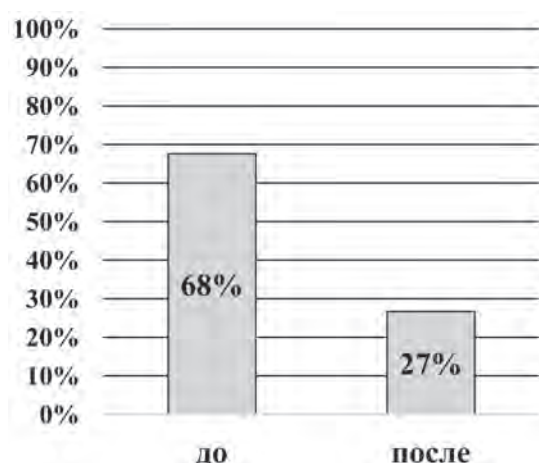


Рис. 2. Доля пациентов с ЦП с показателями индекса APRI, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПВТ

Таблица 1

Показатели ТЭ и индексов фиброза у пациентов без ЦП до и после ПВТ. Представлены средние значения в виде $M \pm SD$ и Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Показатели ТЭ	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
До ПВТ	$9,5 \pm 1,7$ кПа	0,62 (0,55; 0,75)	0,95 (0,54; 1,54)	1,67 (1,14; 1,88)
После ПВТ	$6,7 \pm 1,4$ кПа	1,13 (1; 1,27)	0,37 (0,2; 0,39)	1,17 (1,15; 1,95)
Уровень значимости	$p=0,0006$	$p=0,001$	$p=0,225$	$p=0,893$

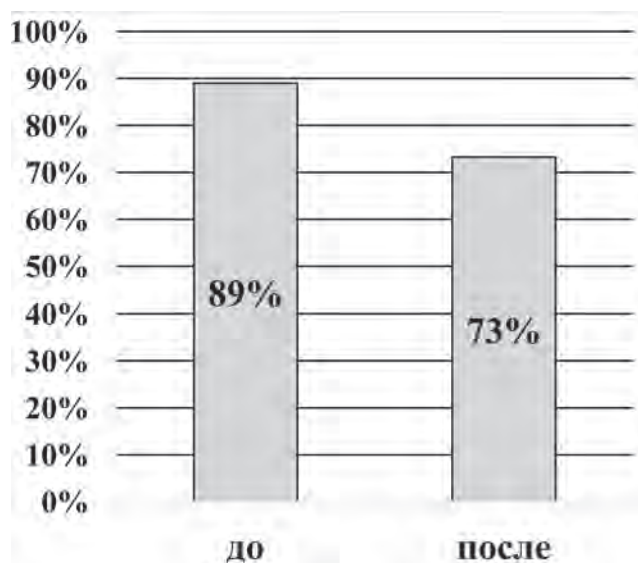


Рис. 3. Доля пациентов с ЦП с показателями индекса FIB-4, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПБТ

Средние значения ТЭ и индексов фиброза представлены в таблице 2.

Все индексы фиброза прямо коррелировали с показателями эластометрии (табл. 3).

По полученным результатам была определена положительная прогностическая значимость (PPV) индексов фиброза по отношению к ТЭ, т.е. процент совпадений показателей индексов фиброза и ТЭ, указывающих на выраженный фиброз. Для индекса AAR до лечения доля совпадений с показателями ТЭ составила 26% (рис. 4), после лечения — 92% (рис. 5). Однако нельзя сказать, что прогностическая значимость AAR после лечения повысилась: среди пациентов, у которых показатели ТЭ не превышают 9,5 кПа, AAR указывает на наличие выраженного фиброза у 77% пациентов (рис. 6), что свя-

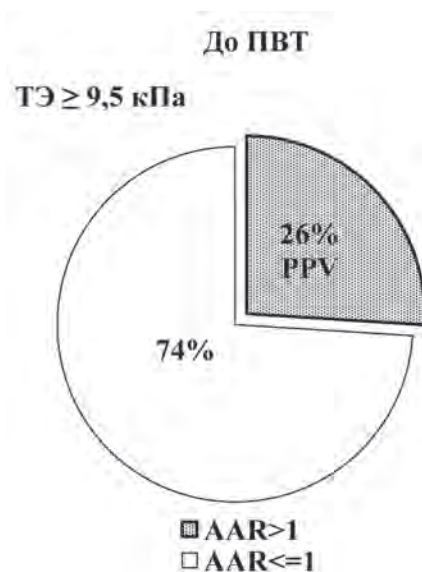


Рис. 4. Прогностическая значимость индекса AAR до ПБТ

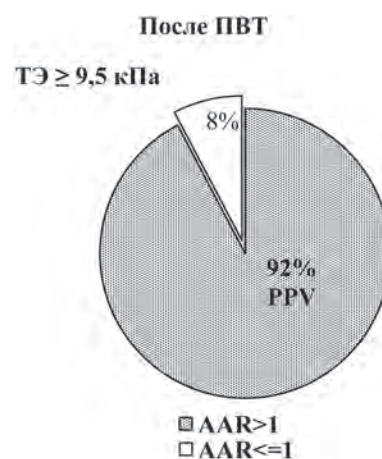


Рис. 5. Прогностическая значимость индекса AAR после ПБТ

Таблица 2

Показатели ТЭ и индексов фиброза у пациентов с ЦП до и после ПБТ. Представлены средние значения в виде $M \pm SD$ и Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Показатели ТЭ	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
До ПБТ	20 (14,1; 24,5)	0,83 (0,67; 1,07)	2,09 (1,14; 3,61)	3,95 (2,39; 6,04)
После ПБТ	11,7 (8,6; 17)	1,3 (0,97; 1,5)	0,61 (0,46; 1,73)	2,22 (1,72; 7,65)
Уровень значимости	$p = 0,0006$	$p = 0,204$	$p = 0,005$	$p = 0,022$

Таблица 3

Корреляция индексов фиброза и показателей ТЭ

Показатели	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
Показатели ТЭ до ПБТ	0,4 ($p = 0,001$, $n = 60$)	0,5 ($p = 0,0001$, $n = 58$)	0,6 ($p = 0,0001$, $n = 58$)
Показатели ТЭ после ПБТ	0,4 ($p = 0,032$, $n = 26$)	0,7 ($p = 0,001$, $n = 17$)	0,7 ($p = 0,003$, $n = 17$)

Корреляционная связь считается сильной при показателях коэффициента от $\pm 0,7$ до ± 1 , средней силы — от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабой — от ± 0 до $\pm 0,299$.

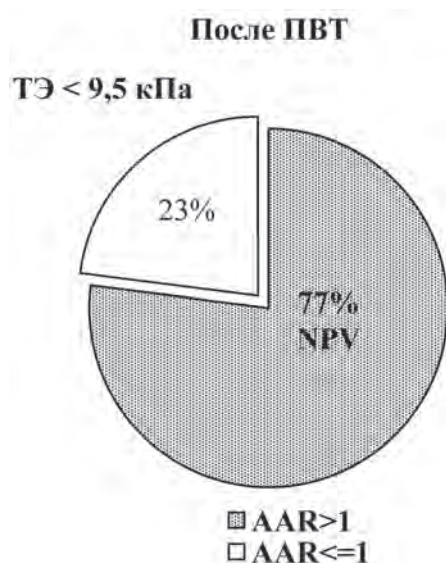


Рис. 6. Прогностическая значимость индекса AAR у пациентов с показателями ТЭ менее 9,5 кПа

зано с теми же особенностями биохимического ответа на ПВТ, которые были описаны выше.

Прогностическая значимость индекса APRI до лечения составила 56%, после лечения — 27%. Индекс FIB-4 продемонстрировал стабильно высокую прогностическую значимость: 81% до лечения и 82% после лечения.

Мы проанализировали динамику показателей ТЭ в зависимости от схемы ПВТ (рис. 7, 8).

Было выявлено снижение показателей ТЭ у всех пациентов, в том числе и с ЦП как на ПППД, так и на пегинтерферон-содержащей схеме (рис. 9, 10).

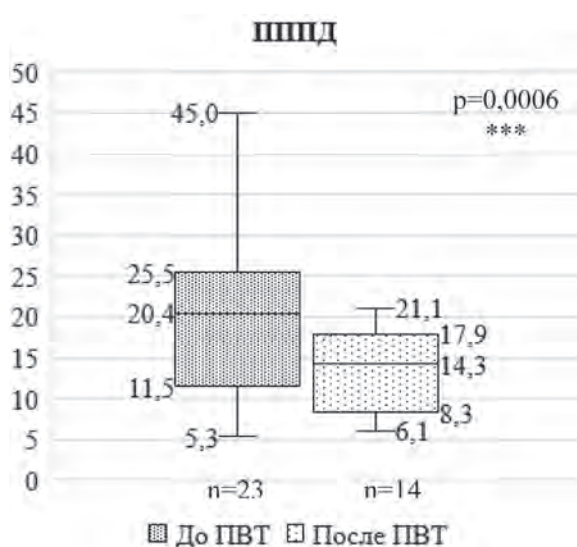


Рис. 7. Показатели ТЭ у пациентов до и после терапии ПППД. Здесь и далее указаны медианы и показатели дисперсии

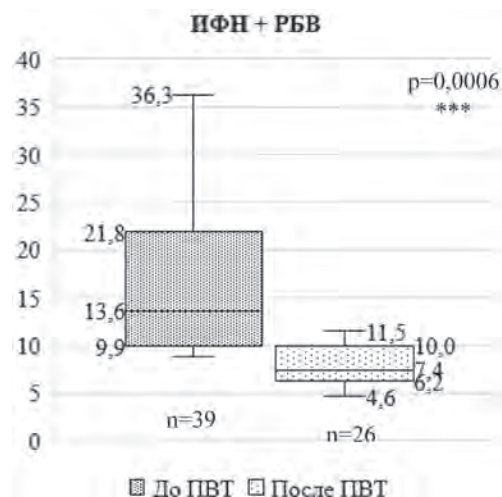


Рис. 8. Показатели ТЭ у пациентов до и после терапии интерферонами

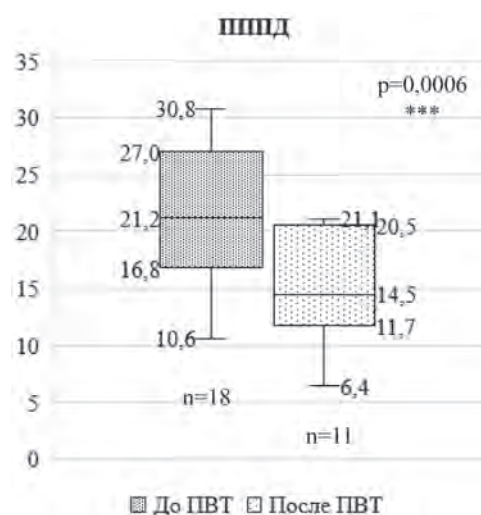


Рис. 9. Показатели ТЭ у пациентов с ЦП до и после терапии ПППД

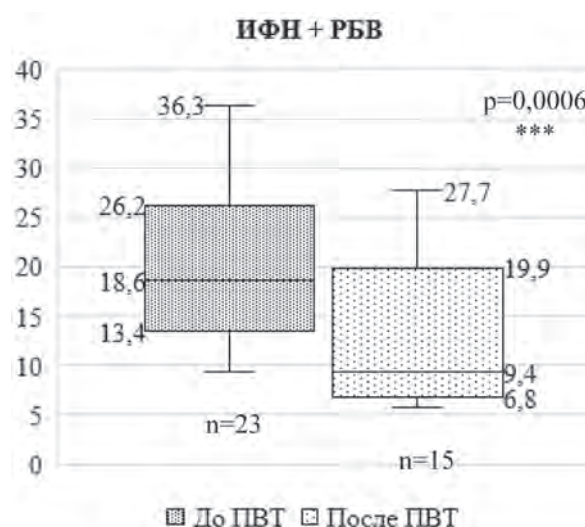


Рис. 10. Показатели ТЭ у пациентов с ЦП до и после терапии интерферонами

Анализ показателей индексов фиброза у пациентов с ЦП также показал их снижение после ПВТ: медиана значений индекса APRI у пациентов, получивших ПППД, уменьшилась с 3,02 до 1,08 ($p=0,028$), FIB-4 — с 6,05 до 3,18 ($p=0,066$); у пациентов, получивших пегинтерферон-содержащую схему, медиана значений APRI уменьшилась с 1,87 до 0,48 ($p=0,043$), FIB-4 — с 2,35 до 1,72 ($p=0,138$).

Успешная ПВТ хронической HCV-инфекции приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и ТЭ у пациентов, в том числе и при циррозе печени. Это может объясняться как уменьшением хронического воспаления в результате лечения, так и антифибротическим эффектом препаратов интерферона [5], возможно, и ПППД.

Из изученных нами индексов фиброза индекс AAR показал наименьшую прогностическую значимость относительно ТЭ до лечения и чрезвычайно низкую специфичность после лечения. Индекс FIB-4, напротив, показал стабильно высокую прогностическую значимость, что позволяет нам рекомендовать его для использования в клинической практике как при установлении диагноза, так и при дальнейшем наблюдении и лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Выводы

1. Успешная ПВТ хронической HCV-инфекции приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и ТЭ у пациентов, в том числе и при циррозе печени.

2. У пациентов с ЦП была выявлена положительная динамика показателей индексов фиброза и ТЭ при ПВТ как пегинтерферон-содержащей схемой, так и ПППД.

3. Индекс FIB-4 показал наивысшую чувствительность и прогностическую значимость в определении тяжелого фиброза печени при хронической HCV-инфекции.

Литература

1. Overview of Chronic Hepatitis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis> (дата обращения: 23.02.2020).
2. Hepatitis C, Chronic // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c-chronic> (дата обращения: 23.02.2020).
3. Hepatitis C // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 23.02.2020).
4. Cirrhosis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/fibrosis-and-cirrhosis/cirrhosis> (дата обращения: 23.02.2020).
5. Шифф, Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 592 с.

6. Шептулина, А.Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сыровоточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Гепатология. — 2015. — № 2. — С. 28–40.

7. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2018.

8. Сывороточные маркеры фиброза в диагностике и лечении хронического гепатита С / Ю. В. Лобзин [и др.]. // Инфекционные болезни. — 2005. — № Т. 3, № 3. — С. 28–30.

9. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2015.

10. Ивашкин, В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.]. — М., 2017.

11. Федоров, П.Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П.Н. Федоров, Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16–23.

12. Мицура, В.М. Непрямые маркеры фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С / В.М. Мицура, Д.Б. Терешков // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 1. — С. 24–29.

13. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.

14. Гущина, Е.В. Современные методы оценки фиброза печени / Е.В. Гущина, Т.В. Чередниченко // Детские инфекции. — 2013. — № 1. — С. 18–22.

15. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) // European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-103952.pdf> (дата обращения: 23.02.2020).

16. Еналеева, Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D: руководство для врачей / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 464 с.

17. Приказ №1407 от 14.07.2015 МЗ РТ «Об оказании медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан».

18. Prati D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. / Prati D(1), Taioli E, Zanella A et al. // Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):1-10.

19. Гастроэнтерология [Электронный ресурс]: Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 480 с. — URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html> (дата обращения: 08.02.2021).

20. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей / под ред. А.Г. Рахмановой. — СПб.: СпецЛит, 2016. — 380 с.

21. Ann L. B. Williams, Jay H. Hoofnagle. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. // Gastroenterology. — 1988. — № 95. — С. 734-739.

22. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // ScienceDirect. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883497> (дата обращения: 19.03.2020).

23. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest //

AASLD. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21669> (дата обращения: 15.08.2019).

References

1. Overview of Chronic Hepatitis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis> (date of the application: 23.02.2020).
2. Hepatitis C, Chronic // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c-chronic> (date of the application: 23.02.2020).
3. Hepatitis C // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (date of the application: 23.02.2020).
4. Cirrhosis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/fibrosis-and-cirrhosis/cirrhosis> (date of the application: 23.02.2020).
5. Eu.R. Schiff, M.F. Sorrel, W.C. Maddrey. Schiff's Diseases of the Liver. Tenth edition. — M.: GEOTAR-Media, 2012. — 592 p.
6. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers // Hepatology. — 2015. — № 2. — P. 28-40.
7. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2018.
8. Lobzin, Y. V. Serologic markers of fibrosis in diagnosing and treatment of chronic hepatitis C / Y. V. Lobzin, K. V. Zhdanov, Gusev D.A. [et.al]. // Infectious Diseases. — 2005. — № Т. 3, №3. — С. 28-30.
9. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2015.
10. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D. and oth. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. — Moscow, 2017.
11. Fedorov P.N., Belyakov N. A. Noninvasive assesment of liver fibrosis, serological markers // Medical Academic Journal. — 2014. — V. 14. — № 1. — P. 16-23.
12. Mitsura V.M., Tereshkov D.V. Indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C // Problems of health and the environment. — 2016. — № 1. — P. 24-29.
13. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.
14. Guschina E.V., Cherednichenko T.V. Modern Methods for Estimation of Liver Fibrosis // Children's Infections. — 2013. — № 1. — P. 18-22.
15. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) // European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-103952.pdf> (date of the application: 23.02.2020).
16. Enaleeva D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. Chronic viral hepatitis B, C and D: manual for doctors. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 464 c.
17. Prikaz №1407 от 14.07.2015 MZ RT «Ob okazanii meditsinskoi pomoshchi bol'nym khronicheskimi virusnymi gepatitami v Respublike Tatarstan».
18. Prati D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. / Prati D(1), Taioli E, Zanella A et al. // Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):1-10.
19. Ivashkin V.T., Gastrojenterologija [Elektronnyj resurs]: Nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie / pod red. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy — M.: GJeOTAR-Media, 2015. — 480 s. — ISBN 978-5-9704-3408-6 — URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html> (date of the application: 08.02.2021).
20. Hronicheskij virusnyj gepatit S i cirroz pecheni: rukovodstvo dlja vrachej/pod red. A.G. Rahmanovoj. — Sankt-Peterburg: Spec.Lit, 2016. — 380 s.
21. Ann L. B. Williams, Jay H. Hoofnagle. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. // Gastroenterology. — 1988. — № 95. — P. 734-739.
22. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // PubMed. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883497> (date of the application: 19.03.2020).
23. FIB – 4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest // AASLD. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21669> (date of the application: 15.08.2019).

Авторский коллектив:

Фазульязнова Альфия Ильдусовна — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8+7-917-877-34-67, e-mail: al-faz@mail.ru

Хусаинова Аида Камилевна — студентка 6 курса лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-905-374-83-05, e-mail: aida.husainowa@yandex.ru

Ткачева Светлана Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-917-269-05-15, e-mail: tkacheva-kgmu@mail.ru

Якупова Фарида Мударисовна — ассистент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-904-766-42-36, e-mail: faridalet@mail.ru

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ 0–17 ЛЕТ В ГОРОДЕ БАРНАУЛЕ

Е.А. Передельская, Т.В. Сафьянова, М.М. Дручанов

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of chickenpox in children aged 0–17 in Barnaul

E.A. Peredelskaya, T.V. Safyanova, M.M. Druchanov

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Резюме

Введение. Ветряная оспа — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний в детском возрасте. Считается доброкачественной болезнью, но, впрочем, как у детей, так и у взрослых может привести к развитию серьезных осложнений.

Цель: изучить эпидемиологические и клинические характеристики ветряной оспы у детей 0–17 лет, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 11 г. Барнаула за период 2008–2018 г.

Материалы и методы. Материалами исследования явились данные статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в городе Барнауле за 2008–2018 гг., медицинская архивная документация детского инфекционного отделения Городской клинической больницы № 11 г. Барнаула за тот же период. Обработка данных осуществлялась с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей, вычисления средней арифметической ($\bar{X}$) и стандартной ошибки средней (m). Расчеты производились с помощью программы STATISTICA-10.

Результаты. Показатели заболеваемости ветряной оспой стабильно высокие, в структуре госпитализированных больных с диагнозом «Ветряная оспа» преобладали дети в возрасте от 3 до 6 лет. Все заболевшие не были вакцинированы против данной инфекции. У больных развивались осложнения, обусловленные наложением вторичной бактериальной флоры.

Выводы. Ветряная оспа — инфекционное заболевание, которое может протекать тяжело, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном, отмечается тенденция к «повзролению» инфекции, что подчеркивает необходимость обсуждения вопросов специфической профилактики заболевания.

Ключевые слова: ветряная оспа, эпидемиология, клиника, госпитализация.

Введение

Ветряная оспа — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний в детском возрасте [1, 4]. В России доля ветряной оспы в структуре инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя ежегодно составляет более

Abstract

Introduction. Chickenpox is one of the most common infectious diseases in childhood. It is considered a benign disease, but both children and adults can lead to the development of serious complications.

Purpose: to study the epidemiological and clinical features of chickenpox in children aged 0–17 years, hospitalized in the Krai government-owned publicly funded health care institution “City clinical hospital No. 11, Barnaul”, for the period 2008–2018.

Materials and methods. The materials of the study were data from statistical reporting forms No. 2 of the Federal state statistical observation “Information on infectious and parasitic diseases” in Barnaul for 2008–2018, and medical archive documentation of the children’s infectious diseases Department of the Krai government-owned publicly funded health care institution “City clinical hospital No. 11, Barnaul” for the same period. Data processing was performed using calculation of intensive and extensive indicators, calculation of the arithmetic mean ($\bar{X}$) and standard error of the average (m). Calculations were made using the STATISTICA-10 program.

Results. The incidence of chickenpox is consistently high, and children aged 3 to 6 years dominated the structure of hospitalized patients with the diagnosis of «chickenpox». All patients were not vaccinated against this infection. Patients developed complications due to the layering of secondary bacterial flora. **Summary.** Chickenpox is an infectious disease that can be severe, especially in patients with a heavy premorbid background. There is a tendency to “grow up” the infection, which emphasizes the need to discuss specific prevention of the disease.

Key words: chicken pox, epidemiology, clinic, hospitalization

80 % [1, 6]. Отмечаются стабильно высокие уровни заболеваемости в последние годы — от 320 до 780 на 100 тыс. населения, ежегодно в стране регистрируется от 500 000 до 1 150 000 случаев заболевания [1, 2]. Считается доброкачественной болезнью, но, впрочем, как у детей, так и у взрослых

может привести к развитию серьезных осложнений [3, 7, 8].

Отмечается тенденция к «повзрослению» инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире [1, 3, 9]. Заболевание проявляется широким клиническим полиморфизмом, появлением крайне тяжелых форм и, как следствие, увеличением частоты госпитализации [1, 3, 7]. Течение ветряной оспы более тяжелое у пациентов с иммунодефицитом, вызванным фоновым заболеванием или медикаментозным лечением, что приводит к более частым осложнениям [3]. По оценке ВОЗ, ежегодно более 4 млн тяжелых и осложненных случаев ветряной оспы приводят к госпитализации [9].

Определение частоты и причин увеличения госпитализации ветряной оспы становится актуальным вопросом с целью определения дальнейших мер по ее профилактике.

Цель исследования — изучить эпидемиологические и клинические характеристики ветряной оспы у детей 0–17 лет, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 11 г. Барнаула за период 2008–2018 г.

Материалы и методы

В исследовании использовались данные о заболеваемости ветряной оспой из статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в г. Барнауле за 2008–2018 гг.

Информация о госпитализированных больных ветряной оспой получена из архивной медицинской документации детского инфекционного отделения Городской клинической больницы № 11, г. Барнаул за тот же период (форма 003/у «Медицинская карта стационарного больного»).

Данные о населении были получены из Федерального агентства государственной статисти-

стики по Алтайскому краю. <https://www.gks.ru/dbscripts/munst/munst01/DBInet.cgi> Обработка данных осуществлялась с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей, вычисления средней арифметической ($\bar{X}$) и стандартной ошибки средней (m). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel. Расчет достоверности различий производился по t -критерию Стьюдента. Рассчитаны точные доверительные интервалы (95%) для пропорций в программе STATISTICA-10. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ветряной оспой в г. Барнауле среди детей 0–17 лет, в том числе госпитализированных в инфекционное отделение. Регистрировались стабильно высокие показатели, со средним значением $3395,93 \pm 54,06$ на 100 000 населения (рис. 1).

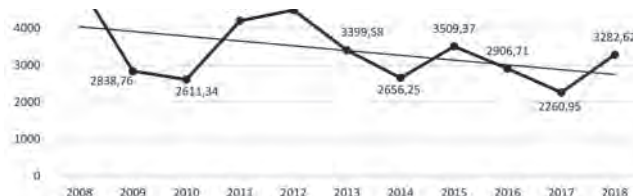


Рис. 1. Динамика заболеваемости ветряной оспой в г. Барнауле среди детей 0–17 лет за 2008–2018 гг. с линией тренда (показатель на 100 тыс. населения)

Известно, что в основном больные ветряной оспой получают терапию амбулаторно. За период 2008–2018 гг. госпитализировано 565 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом «Ветряная оспа». Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Заболеваемость ветряной оспой детей 0–17 лет г. Барнауле за 2008–2018 гг.

Год	Общее число случаев заболевания ветряной оспой	Население 0–17 лет, дети	Заболеваемость ветряной оспой (на 100 000)	Число госпитализированных с ветряной оспой	Доля госпитализированных от числа заболевших (%)	Точный 95% ДИ
2008	5608	107 882	5198,27	61	1,09	0,83–1,40
2009	3067	108 040	2838,76	55	1,79	1,35–2,33
2010	2727	106 400	2611,34	30	1,10	0,74–1,57
2011	4386	104 429	4199,98	57	1,30	0,99–1,68
2012	4739	105 511	4491,47	51	1,08	0,80–1,41
2013	3686	108 425	3399,58	58	1,57	0,12–0,20
2014	2947	110 946	2656,25	28	0,95	0,63–1,38
2015	4031	114 864	3509,37	31	0,77	0,52–1,09
2016	3473	119 482	2906,71	65	1,87	0,15–2,40

Окончание таблицы 1

Год	Общее число случаев заболевания ветряной оспой	Население 0–17 лет, дети	Заболеваемость ветряной оспой (на 100 000)	Число госпитализированных с ветряной оспой	Доля госпитализированных от числа заболевших (%)	Точный 95% ДИ
2017	2784	123 134	2260,95	43	1,55	1,12–2,07
2018	4132	125 875	3282,62	86	2,08	1,67–2,56

Доля госпитализированных детей составила 0,77% в 2015 г. и 2,08% в 2018 г. (в среднем 1,38%) (рис. 2).



Рис. 2. Доля госпитализированных детей 0–17 лет, больных ветряной оспой, от общего числа случаев заболевания в г. Барнауле за 2008–2018 гг. с учетом доверительного интервала (%)

Среднее число и доля госпитализированных с ветряной оспой в возрастных группах детей 0–17 лет представлены в таблице 2.

При анализе возрастной структуры отмечено, что в среднем чаще в стационар поступали дети 3–6 лет (34,6%); дети 7–17 лет составили 28,1%, 1–2 лет – 21,8%, до 1 года – 15,5% (рис. 3).

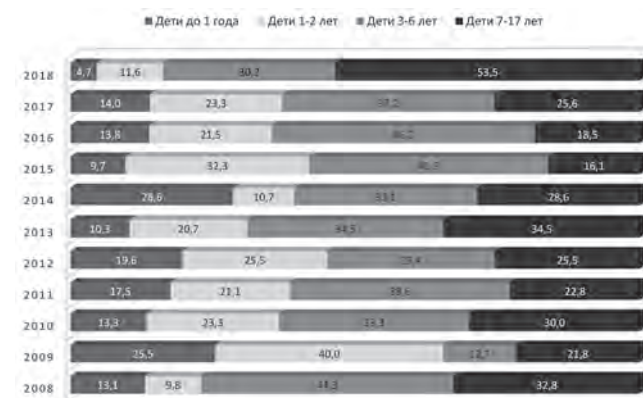


Рис. 3. Структура госпитализированных детей 0–17 лет, заболевших ветряной оспой, по возрастным группам в г. Барнауле за 2008–2018 гг. (в %)

Из поступивших в стационар 52,3% детей были неорганизованными, 47,7% посещали детские общеобразовательные учреждения и школы. Чаще болели мальчики – 57%.

Большинство пациентов (62%) имели контакт с больным ветряной оспой. Все заболевшие не были вакцинированы против данной инфекции.

Около 90% детей поступали в стационар с явными клиническими проявлениями ветряной оспы, однако около 10–12% госпитализированы в связи с контактом с больным ветряной оспой, так как находились в закрытых коллективах. Контактные были госпитализированы без клинических проявлений, но в дальнейшем развилось заболевание и выставлен диагноз «Ветряная оспа».

В зависимости от выраженности синдрома интоксикации, характера и длительности периода высыпаний диагностированы: легкая (33,8%), средняя (61,9%) и тяжелая (4,3%) формы заболевания (рис. 4).



Рис. 4. Структура госпитализированных детей 0–17 лет по степени тяжести заболевания ветряной оспой в г. Барнауле за 2008–2018 гг. (в %)

Больные с легкой формой (33,5%) были госпитализированы по эпидемическим показаниям: пребывание в детских закрытых коллективах (детский дом – 37,2%, детские городские больницы –

Таблица 2

Доля госпитализированных с ветряной оспой в возрастных группах детей 0–17 лет от общего числа случаев заболевания в г. Барнауле за 2008–2018 гг.

Возрастные группы детей 0–17 лет	Среднее число случаев заболевания ветряной оспой в возрастной группе	Среднее число госпитализированных с ветряной оспой в возрастной группе	Доля госпитализированных с ветряной оспой в возрастной группе (%)
До 1 года	128,27	7,45	6,17
1–2 года	506,73	10,82	2,26

Возрастные группы детей 0 – 17 лет	Среднее число случаев заболевания ветряной оспой в возрастной группе	Среднее число госпитализированных с ветряной оспой в возрастной группе	Доля госпитализированных с ветряной оспой в возрастной группе (%)
3 – 6 лет	2405,36	17,73	0,75
7 – 17 лет	728,91	15,36	2,04

31,8%, туберкулезный диспансер – 20%, общежитие – 11%). Температура тела не превышала 38°C и носила кратковременный характер, симптомы интоксикации отсутствовали, высыпания были не обильными и продолжались 2–3 дня. В 28,2% случаев дети имели сопутствующие заболевания (туберкулез, ОРВИ, ДЦП).

При средней степени тяжести заболевания (62,2%) температура тела у большинства пациентов (82%) достигала 38–39°C, сохранялась 3–4 дня, регистрировались симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, плохой аппетит, слабость); высыпания были обильными, сопровождалась кожным зудом у 65% больных и продолжались 4–5 дней; отягощенный преморбидный фон наблюдался у 23,3% заболевших (туберкулез, ОРВИ, пневмония).

Тяжелая степень тяжести (4,3%) сопровождалась выраженным интоксикационным синдромом, температура поднималась выше 39°C, сохраняясь в течение 6–9 суток, наблюдались обильные, крупные высыпания на коже, волосистой части головы, слизистых оболочках рта, в 73,3% отмечался кожный зуд, преморбидный фон был отягощен у 10,9% больных (пневмония, туберкулез).

С каждым годом число осложнений заболевания увеличивалось, что говорит о более тяжелом его течении (минимальный средний показатель в 2011 г. – 10,5%, максимальный в 2016 г. – 47,7%) (рис. 5).

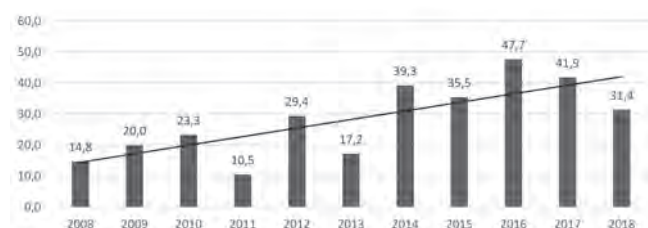


Рис. 5. Доля госпитализированных с ветряной оспой с осложнениями среди детей 0–17 лет в г. Барнауле за 2008–2018 гг. (в %)

Диагностированы следующие осложнения: афтозный стоматит (30,6%), пустулез (21%), везикулопустулез (18%), церебеллит (7%), флегмона (6%), ацетонемическое состояние (5%), конъюнктивит

(3,3%), пиодермия (2,2%), пневмония (2,2%), абсцесс ветряночного элемента (1,1%), судорожный синдром (1,1%), менингоэнцефалит (1,1%), стрептодермия (0,5%).

Выводы

На примере крупного города (г. Барнаул) выявлены современные характеристики ветряной оспы:

1. Эпидемиологические. Стабильно высокие показатели заболеваемости со средним значением – $3395,93 \pm 54,06$ на 100 000 населения. В структуре госпитализированных больных с диагнозом «Ветряная оспа» преобладали дети в возрасте от 3 до 6 лет. Доля госпитализированных детей 0–17 лет в среднем за изучаемый период составила 1,38%. 10–12% детей госпитализированы в связи с контактом с больным ветряной оспой, так как находились в закрытых коллективах. Из поступивших в стационар большинство детей были неорганизованными (52,3%). Чаще болели мальчики (57%). Большинство пациентов (62%) имели контакт с больным ветряной оспой. Все заболевшие не были вакцинированы против данной инфекции.

2. Клинические. Ветряная оспа характеризовалась типичными клиническими проявлениями заболевания (лихорадка, высыпания, кожный зуд, общая слабость, недомогание).

Чаще были госпитализированы дети со средней степенью тяжести (62,2%), у 23,3% которых отмечен отягощенный преморбидный фон. Больные с тяжелой степенью тяжести заболевания составили 4,3%, преморбидный фон отягощен у 10,9%. У 30% больных развивались осложнения, обусловленные наслоением вторичной бактериальной флоры (афтозный стоматит (30,6%), пустулез (21%), везикулопустулез (18%), церебеллит (7%), флегмона (6%), ацетонемическое состояние (5%), конъюнктивит (3,3%), пиодермия (2,2%), пневмония (2,2%), абсцесс ветряночного элемента (1,1%), судорожный синдром (1,1%), менингоэнцефалит (1,1%), стрептодермия (0,5%).

Источник финансирования исследования

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн Байолоджикалс» (eTrack: 212391). Компании «ГлаксосмитКляйн Байолоджикалс» была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точ-

ности, но авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Литература

1. Афонина, Н.М. Социально-экономическая значимость инфекционной патологии, обусловленной вирусом Varicella zoster / Н.М. Афонина, И.В. Михеева // Материалы XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2019. — С. 3.
2. Габбасова, Н.В. Ветряная оспа: эпидемиологическая ситуация в воронежской области, проблемы и пути решения / Н.В. Габбасова [и др.] // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. — 2017. — № 67. — С. 122–134.
3. Зрячкин, Н.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) / Н.И. Зрячкин, Т.Н. Бучкова, Г.И. Чеботарева // Журнал инфектологии. — 2017. Т. 9, № 3. — С. 117–128.
4. Зыкова, О.А. Клиника ветряной оспы у взрослых и детей / О.А. Зыкова, Е.А. Воробьева // Инфекционные болезни. — 2016. — № 3.
5. Кокорева, С.П. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях / С.П. Кокорева, Л.М. Илунина, Н.В. Казарцева // Лечение и профилактика. — 2016. — № 4. — С. 13–20.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
7. Ситник, Т.Н. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция / Т.Н. Ситник, Л.В. Штейнке, Н.В. Габбасова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2018. — № 17 (5). — С. 54–59.
8. Bozzola E, Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. J Pediatr (Rio J). 2016; 92: 328–330.
9. WHO. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89:265-287

References

1. Afonina N. M., Mikheeva I. V. Socio-economic significance of infectious pathology caused by the Varicella zoster virus. Proceedings of the XXI Congress of Pediatricians of Russia with international Participation "Actual problems of pediatrics". — M., 2019. — p. 3.
2. Gabbasova N. V., Steinke L. V., Sitnik T. N., Belichenko N. S. Chickenpox: the epidemiological situation in the Voronezh region, problems and solutions. Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem region. — 2017. — No. 67. — pp. 122-134.
3. Zryachkin N. I., Buchkova T. N., Chebotareva G. I. Complications of chickenpox (literature review). Journal of Infectology. 2017;9(3):117-128. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128>
4. Zyкова О. А., Vorobyova E. A. Clinic of chicken pox in adults and children. Infectious diseases. — 2016. — № 3
5. Kokoreva, S. P., Ilunina, L. M., Kazartseva, N. V. Klinika i tochke vetryanoy pox v sovremennykh usloviyakh [Clinic and course of chicken pox in modern conditions]. — 2016. — No. 4. — p. 13-20.
6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2018: State Report. — Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2019. — 254 p.
7. Sitnik T. N., Steinke L. V., Gabbasova N. V. Chickenpox: a "grown-up" infection. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2018; 17 (5): 54–59 Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 12 of February 5, 2018 On the Approval of Sanitary and epidemiological Rules SP 3.1.3525-18 "Prevention of chickenpox and shingles"
8. Bozzola E, Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. J Pediatr (Rio J). 2016; 92: 328–330.
9. WHO. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89:265-287

Авторский коллектив:

Передельская Екатерина Александровна — ординатор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: +7-913-230-38-91, e-mail: katrin_05_07_1995@mail.ru

Сафьянова Татьяна Викторовна — заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-947-38-42, e-mail: tvsafyanova@yandex.ru

Дручанов Михаил Михайлович — ординатор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: +7-923-712-45-08, e-mail: commando11994@gmail.com

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «НИФУРОКСАЗИД-ЭКО» В ТЕРАПИИ ЭШЕРИХИОЗОВ У ДЕТЕЙ

Н.В. Гончар^{1,2}, С.Г. Марданлы^{3,4,5}, К.Д. Ермоленко¹, И.В. Раздьяконова¹, Т.А. Королева³,
Э.А. Мартенс¹, В.С. Ковалев¹, А.Е. Маклакова²

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

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

³ ЗАО «ЭкоЛаб», Электрогорск, Московская область, Россия

⁴ Государственный гуманитарно-технологический университет, Орехово-Зуево, Московская область, Россия

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова, Москва, Россия

Effectiveness and safety of «Nifuroxazide-ECO» in therapy of escherichioses in children

N.V. Gonchar^{1,2}, S.G. Mardanly^{3,4,5}, K.D. Ermolenko¹, I.V. Razd'yakonova¹, T.A. Koroleva³, E.A. Martens¹, V.S. Kovalev¹,
A.E. Maklakova²

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

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

³CJSC «EKOlab», Elektrogorsk, Moscow region, Russia

⁴State Humanitarian University of Technology, Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russia

⁵The First Moscow State Medical University named after I.I. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности и широкого распространения антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, необходим выбор рационального препарата для эмпирического лечения эшерихиозов, обладающего широким спектром антибактериальной активности и не приводящего к развитию серьёзных побочных эффектов и нарушению микробиоты кишечника.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Материалы и методы: для проведения работы методом случайной выборки было отобрано 50 больных в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в отделение кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней с нетяжелыми клиническими формами эшерихиозов. У всех пациентов проводилось рутинное клиническое, биохимическое, инструментальное обследование. Выявление ДНК возбудителя осуществлялась молекулярными методами в фекальных образцах с использованием набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК диареегенных *E.coli* в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Пациенты получали препарат «Нифуроксазид-ЭКО» в возрастной дозировке каждые 6–8 ч в течение 5–7 дней.

Результаты. На фоне проводимой терапии у большинства пациентов отмечалось клиническое улучшение состояния. Средняя длительность госпитализации составила 4,8 дня, длительность со-

Abstract

In conditions of increasing antibiotic resistance and widespread antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*, it is necessary to choose a rational drug for the empirical treatment of escherichioses, which has a wide range of antibacterial activity and does not lead to the development of serious side effects and disruption of the gut microbiota.

The aim of the study is to assess the effectiveness and safety of the use of the drug «Nifuroxazide-ECO» in the integrated therapy of escherichioses in children.

Patients and methods: 50 patients aged 1 month to 18 years were selected for work by random sampling, hospitalized in the intestinal department of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Russia with non-severe clinical forms of escherichioses. All patients underwent routine clinical, biochemical, instrumental examination. DNA detection of the pathogen was carried out by molecular methods in fecal samples using a set of reagents to detect and differentiate the DNA of diaregenic *E. coli* in environmental objects and clinical material by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescent detection. Patients received the drug «Nifuroxazide-ECO» at age dosage, every 6–8 hours for 5–7 days.

Results: Against the background of the therapy, a significant majority of patients showed clinical improvement. The average duration of hospitalization was 4.8 days, the duration of preservation of diarrhoeal syndrome was 3.4 days. The drug showed good tolerability. There were no cases of antibiotic-associated diarrhea, re-hospitalization at an early date after treatment, serious adverse reactions.

хранения гуарейного синдрома — 3,4 суток. Препарат показал хорошую переносимость. Не было выявлено случаев антибиотик-ассоциированной гуареи, повторной госпитализации в ранние сроки после проведенного лечения, серьезных побочных реакций.

Заключение. Проведенные исследования показали, что препарат «Нифуроксазид-ЭКО» является безопасным и эффективным современным лекарственным препаратом, который может быть использован в терапии нетяжелых эшерихиозов у детей.

Ключевые слова: эшерихиоз, «Нифуроксазид-ЭКО», антибактериальная терапия, педиатрия.

Введение

Эшерихиозы представляют гетерогенную группу бактериальных антропонозных кишечных инфекций, вызываемых диареогенными штаммами *Escherichia coli* [1]. Хотя диареогенные *Escherichia coli* относятся к одному виду микроорганизмов, клиническое течение эшерихиозов достаточно разнообразно [1, 2].

Анализ этиологии острых кишечных инфекций (ОКИ) показывает, что эшерихиозы представляют одну из наиболее распространенных нозологических групп у детей грудного и раннего возраста [3]. Стоит также отметить, что, по данным многоцентрового исследования GPDS (Global Pediatric Diarrhea Surveillance), *Escherichia coli* являются одними из наиболее частых причин геморрагических колитов у детей [4]. Особое значение эшерихиозов при геморрагических колитах объясняется высоким риском развития гемолитико-уремического синдрома — грозного жизнеугрожающего осложнения ОКИ [5].

Диареогенные *Escherichia coli* в зависимости от серовара, факторов патогенности и клинических особенностей заболевания традиционно разделяют на шесть групп: энтеропатогенные (ЕРЕС), энтероинвазивные (ЕИЕС), энтеротоксигенные (ЕТЕС), энтерогеморрагические (ЕНЕС), энтероагрегативные, или энтеровыстилающие (ЕАгЕС), а также диффузно-адherentные (ДАЕС) *Escherichia coli* [6].

На сегодняшний день существует проблема выбора эффективных и безопасных этиотропных лекарственных препаратов в составе комплексной терапии эшерихиозов у детей [7]. Одной из причин, объясняющих необходимость пересмотра рутинной схемы стартовой терапии ОКИ, служит резкий рост частоты развития антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [8]. Темпы антибиотикорезистентности превышают скорость создания новых антибактериальных препаратов [9]. По данным разных авторов, доля эшерихий, резистентных к ципрофлоксацину, в зависимости от региона колеблется от 14 до 38% [10]. Не реже чем в 10–12% случаев выявляются возбудители,

Conclusion: Studies have shown that the drug “Nifuroxazid-ECO” is a safe and effective modern drug which can be successfully used in the therapy of non-severe escherichioses in children.

Key words: escherichiosis, nifuroxazide, antibacterial therapy, pediatrics.

резистентные к нескольким антимикробным препаратам [11]. Проблема антибиотикорезистентности в XXI в. является не только медицинской, она приобретает всё большее социально-экономическое значение и может рассматриваться с точки зрения угрозы национальной безопасности.

Кроме того, все чаще приходится вспоминать и о нежелательном влиянии антибиотиков на микробиоту человека. В желудочно-кишечном тракте находится огромное количество разнообразных микроорганизмов, необходимых для нормального пищеварения, защиты от болезнетворных агентов и в целом для поддержания гомеостаза организма. Облигатные представители микробиоты кишечника подавляют рост патогенных бактерий за счёт конкуренции за рецепторы связывания с кишечным эпителием и пищевой субстрат [12]. Как показывают данные ряда исследователей, симбиотические представители микробиоты кишечника обладают способностью корректировать иммунопатологические состояния, индуцируя выработку противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-10 и трансформирующего ростового фактора β , и подавляя синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, тем самым защищая от развития воспалительных заболеваний кишечника и другой гастроэнтерологической патологии [13, 14].

В то же время нарушение баланса микробиоты, возникающее на фоне приема антибактериальных препаратов, в первую очередь, антибиотиков с системным действием, может приводить к целому ряду негативных последствий: нарушению нормального пищеварения, снижению эффективности барьерной функции эпителия кишечника, резкому уменьшению выработки важнейших аминокислот и витаминов. Более того, при дисбиотических состояниях из-за резкого увеличения поглощения бактериальных и пищевых антигенов происходят постоянный синтез медиаторов воспаления в слизистой оболочке, миграция иммунных клеток в подслизистый слой кишечника, что приводит к хронической местной воспалительной реакции.

Актуальность предпринятого нами исследования обусловлена отсутствием сведений об эффективности и безопасности применения антимикробного препарата «Нифуроксазид-ЭКО» для лечения диареи эшерихиозной этиологии у детей. Имеются данные, что указанный препарат проявляет высокую антагонистическую активность в отношении различных возбудителей бактериальной диареи, в том числе в отношении эшерихий; не нарушает равновесие микробиоты кишечника и, напротив, при возникновении инфекционной диареи восстанавливает зубиоз кишечника; а при инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции [15].

«Нифуроксазид-ЭКО» представляет собой лекарственный препарат из группы производных 5-нитрофурана. Механизм антибактериального действия нифуроксазида обусловлен блокированием дегидрогеназы и угнетением дыхательной цепи цикла трикарбоновых кислот, синтеза белков и ряда других биохимических процессов в бактериальной клетке, за счет чего достигается угнетение клеточного деления микроорганизмов (бактериостатический эффект). Кроме того, в высоких концентрациях нифуроксазид способен разрушать цитоплазматическую мембрану, проявляя бактерицидный эффект, снижать продукцию энтеротоксинов патогенами, уменьшая тем самым раздражение энтероцитов и секрецию жидкости в просвет кишечника.

После перорального применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» действующее вещество (нифуроксазид) практически не всасывается и свое антибактериальное действие проявляет исключительно в просвете желудочно-кишечного тракта; выводится в измененном (80%) и неизменном (20%) виде через кишечник.

Активность нифуроксазида проявляется после его взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов. Нифуроксазид также ингибирует активность альдолаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов.

В результате действия данного препарата нарушаются процессы роста и деления бактериальной клетки, процессы репарации клеточной мембраны бактерий. Благодаря этому, препарат активен в отношении как грамположительных микроорганизмов, так и грамотрицательных энтеробактерий. Нечувствительными к препарату «Нифуроксазид-ЭКО» остаются только представители родов *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp и *Providencia*, а также *Proteus* spp.

Эффективность препарата не зависит от pH-среды в просвете кишки и от чувствительности бактерий к антибиотикам. «Нифуроксазид-ЭКО»

обладает широким профилем безопасности и практически не вызывает побочных эффектов (кроме случаев индивидуальной гиперчувствительности к препарату). После консультации с врачом нифуроксазид можно применять при беременности и лактации.

Важнейшей особенностью данного препарата является то, что он не влияет на сапрофитную флору пищеварительного тракта, не вызывает дисбактериоз и не приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов [16].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность использования препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.
2. Оценить безопасность использования препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Материалы и методы

Для проведения работы методом случайной выборки последовательно было отобрано 50 больных в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в 2020 г. в отделение кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

В исследование вошли 20 (40%) девочек и 30 (60%) мальчиков (средний возраст — 3,2 года), с предварительным диагнозом «Острый гастроэнтерит или гастроэнтероколит, среднетяжелой или легкой (при госпитализации по эпидемическим показаниям) степени тяжести».

Критериями включения пациентов в исследование являлись следующие:

1. Возраст от 1 месяца до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз «Эшерихиоз».
3. Острое течение заболевания.
4. Отсутствие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний, верифицированного иммунодефицитного состояния.
5. Наличие информированного согласия законного представителя пациента на участие в исследовании.

У всех пациентов проводились клинический и биохимический анализ крови с определением уровня мочевины, креатинина, амилазы, липазы, глюкозы и аланинаминотрансферазы на момент поступления, а также в динамике наблюдения.

Выявление ДНК возбудителя осуществлялось молекулярными методами в фекальных образцах с использованием набора реагентов для выявления

ния и дифференциации ДНК диареегенных *E.coli* в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Анализировались жалобы пациента на общее самочувствие, выявлялось наличие болей в животе, уточнялась их локализация, частота дефекации и характер стула, тошнота, рвота, оценивалась выраженность лихорадки, изучались данные объективного осмотра.

При наличии клинических показаний наблюдаемым пациентам проводились инструментальные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенография и фиброэзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия и др.).

Все пациенты, вошедшие в исследование, получали антибактериальный препарат «Нифуроксазид-ЭКО» в возрастной дозировке каждые 6–8 ч течение 5–7 дней, а также комплексную патогенетическую и симптоматическую терапию (инфузионная дезинтоксикационная терапия, оральная регидратация, пищеварительные ферменты и пр.).

Исключение больного из исследования осуществлялось в следующих случаях:

1. Развитие нежелательных явлений.
2. Желание больного или его родителей.
3. Ухудшение состояния пациента или отсутствие положительной динамики.

Математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Excel (Microsoft Inc. 1985–2014), IBM SPSS STATISTICS 19.0.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 54 пациента, однако в соответствии с протоколом 4 из них были исключены из исследуемой группы.

При анализе частоты выделения различных серогрупп возбудителя у наблюдаемых пациентов установлено более частое представительство ЕРЕС (табл. 1).

Несколько реже выделяли ЕАгЕС и ЕТЕС. Стоит отметить частое выделение сочетания эшерихий, принадлежащих к разным серологическим группам. Необходимо также отметить, что в большинстве случаев диагноз «Эшерихиоз» был установлен на основании данных полимеразной цепной реакции. Выделить диареегенные эшерихии методом бактериального посева удалось только у 14 пациентов (28%). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями, отмечавшими ключевую роль молекулярно-генетических методов исследования в современной лабораторной диагностике ОКИ и, в частности, эшерихиозов.

На фоне терапии препаратом «Нифуроксазид-ЭКО» у значительного большинства пациентов отмечалось клиническое улучшение состояния. Средняя длительность стационарного пребывания пациентов составила 7,1 дней. «Нифуроксазид-ЭКО» применялся в среднем 4,8 дней. Длительность сохранения диарейного синдрома в исследуемой группе составила 2,8 суток. Нормализация температуры тела у большинства пациентов наступала на 2-е сутки госпитализации. Результаты терапии детей с эшерихиозами разных серологических групп приведены в таблице 2.

Таблица 1

Нозологическая структура эшерихиозов у наблюдаемых больных

Нозологическая форма	Количество пациентов	
	N	%
ЕРЕС	23	46,0%
ЕТЕС	7	14,0%
ЕНЕС	3	6,0%
ЕАгЕС	8	16,0%
ЕІЕС	4	8,0%
Смешанные эшерихиозы	5	10,0%
Всего	50	100%

ЕРЕС — энтеропатогенные *Escherichia coli*, ЕІЕС — энтероинвазивные *Escherichia coli*, ЕТЕС — энтеротоксигенные *Escherichia coli*, ЕНЕС — энтерогеморрагические *Escherichia coli*, ЕАгЕС — энтероагрегативные *Escherichia coli*.

Таблица 2

Результаты терапии эшерихиозов препаратом «Нифуроксазид-ЭКО»

Изучаемые параметры	Всего	EAgEC	ЕНЕС	ЕРЕС	ЕТЕС	ЕІЕС	Сочетание эшерихий
Средний возраст, лет	3,3	3,5	5,3	3,1	2,8	4,3	2,9
День поступления, дней	2,9	2,3	1,3	2,2	2,7	1,2	1,7
Жалобы на боли в животе	63%	100%	92%	100%	67%	100%	63%
Жалобы на рвоту	13%	67%	44%	65%	0%	20%	13%
Длительность диареи, дней	3,4	4,0	5,7	4,9	6,7	7,5	3,4
Длительность лихорадки, дней	1,9	3,0	2,3	2,0	3,0	3,8	1,9
Длительность лечения в стационаре, дней	7,1	5,3	5,8	7,6	7,1	6,2	8,0
Длительность терапии препаратом, дней	4,8	3,1	4,8	6,4	6,1	5,2	7,1

ЕРЕС — энтеропатогенные *Escherichia coli*, ЕІЕС — энтероинвазивные *Escherichia coli*, ЕТЕС — энтеротоксигенные *Escherichia coli*, ЕНЕС — энтерогеморрагические *Escherichia coli*, EAgEC — энтероагрегативные *Escherichia coli*.

Гастроэнтерит был доминирующим синдромом поражения желудочно-кишечного тракта (отмечался более чем у половины пациентов).

Наличие упорной рвоты было характерным для энтеропатогенного эшерихиоза. При энтеропатогенном и энтеротоксигенном эшерихиозах отмечалась тенденция к относительно более частому появлению патологических примесей в стуле (слизь в большом количестве), свидетельствующих о колитическом синдроме.

Отмена препарата проведена 5 (10%) пациентам. У 3 (6%) детей отмена производилась в связи с выявлением клинических или лабораторных признаков неспецифических осложнений в виде инфекции мочевыводящих путей, острого тонзиллита, потребовавших назначения антибиотиков. У 2 детей (4%) причиной отмены препарата «Нифуроксазид-ЭКО» явилось отсутствие динамики в виде сохранения фебрильной лихорадки и выраженного диарейного синдрома, что также потребовало назначения антибиотиков.

За все время проведения исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного действия препарата «Нифуроксазид-ЭКО», что подтверждает данные о безопасности лекарственного средства, полученные другими исследователями [15]. Ни у одного пациента ни в острый период кишечной инфекции, ни в период ранней реконвалесценции не было выявлено признаков антибиотик-ассоциированной диареи или гемолитико-уремического синдрома. Ни один из наблюдаемых пациентов после выписки в течение календарного года не поступал повторно для лечения в отделение кишечных инфекций ДНКЦИБ.

Большинство пациентов хорошо переносили проводимую терапию. «Нифуроксазид-ЭКО» не вызывал диспепсических проявлений (ни болей в эпига-

стральной области, ни тошноты, ни рвоты), что также согласуется с данными других авторов [17]. В целом, несмотря на необходимость частого приема препарата (3 или 4 раза в сутки), пациенты и их родственники были привержены к проводимой терапии. Существенное значение имеют также данные об экономической целесообразности назначения «Нифуроксазид-ЭКО», полученные Балакиным В.Д. и др. [18].

На начальных этапах диагностики ОКИ, когда представление об этиологии заболевания основывается преимущественно на клинических данных, недостаточных для принятия однозначного решения, «Нифуроксазид-ЭКО» может быть использован с лечебной целью при нетяжелых формах бактериальных диарей у детей ввиду отсутствия системных побочных эффектов, присущих антибактериальным препаратам других групп.

Заключение

В условиях роста заболеваемости ОКИ и частоты выявления антибиотикорезистентности диареогенных эшерихий сохраняется актуальность изучения опыта стационарного лечения нетяжелых эшерихиозов у детей антибактериальными препаратами с преимущественно локальным воздействием в кишечнике [19, 20]. Проведенные исследования показали, что препарат «Нифуроксазид-ЭКО» является безопасным и эффективным современным лекарственным препаратом, который с успехом может заменить системные антибиотики в терапии нетяжелых клинических форм эшерихиозов у детей.

Литература

1. Горелов, А.В. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет / А.В. Горелов, А.В. Бондарева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 5. — С. 46 — 50.

2. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Staat MA. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):54-61.
3. Либенко, В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности эшерихиозов у детей на современном этапе / В.Н. Либенко [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2016. — № 1. — С. 148–151.
4. Lanata CF, Fisher-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(9):e72788.
5. Гунькова, Е.В. Особенности гемолитико-уремического синдрома у детей различного возраста / Е.В. Гунькова, И.В.Зорин, А.А. Вялкова // Педиатр. — 2017. — Т.8, № 5. — С. M103–M104.
6. Гончар, Н.В. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения / Н.В. Гончар [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 148–156.
7. Горелов, А.В. Стартовая терапия эшерихиозов у детей / А.В. Горелов, А. В. Бондарева // Лечение и профилактика. — 2016. — № 4. — С. 69–73.
8. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):299-302.
9. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(12):1057-1098.
10. Roth N, Käsböhrer A, Mayrhofer S, Zitz U., Hofacre C., Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry science*. 2019;98(4):1791-1804.
11. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Solis RR, Cerón AB, Cortés LRG, Alonso NN, et al. O-serogroups of multi-drug resistant cervicovaginal *Escherichia coli* harboring a battery of virulence genes. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(7):494-497.
12. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16731-16736.
14. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
15. Ситникова, Е.А. Исследование острой токсичности препаратов нифуроксазида в форме суспензии / Е.А. Ситникова [и др.] // Токсикологический вестник. — 2019. — Т. 154, №. 1. — С. 29–33.
16. Багателья, С.А. Аспекты лечения диареи Нифуроксазидом / С.А. Багателья, Е.А. Ситникова, Н.Д. Войтенков // Известия ГГТУ. — 2020. — Вып. 1. — С. 62–64.
17. Буторова, Л. Ведение пациентов с острой диареей на амбулаторно-поликлиническом этапе / Л. Буторова [и др.] // Врач. — 2015. — №. 10. — С. 78–84.
18. Балакин, В.Д. Сравнительный анализ цен амбулаторного лечения острой бактериальной диареи препаратами нифуроксазид суспензия / В.Д. Балакин, Е.А. Ситникова // Матер. VI Всеросс. Научно-практ. конф. «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации»; ГГТУ (Орехово-Зуево). — 2019. — С. 36–39.
19. Гончар, Н.В. Антибиотико- и фагореизистентность клинических штаммов кишечной палочки у госпитализированных детей Санкт-Петербурга, больных эшерихиозами / Н.В. Гончар [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — № 9–10. — С. 38–43.
20. Гончар, Н.В. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей / Н.В. Гончар [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 113–118.

References

1. Gorelov, A.V. Evolution of escherichioses in children over 25 years / A.V. Gorelov, A.V. Bondareva // *Epidemiologiya i infektsionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy*. — 2013. — № 5. — С. 46–50. (In Russian)
2. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Staat MA. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):54-61.
3. Libenko, V.N. Clinical and epidemiological features of escherichioses in children at the current stage / V.N. Libenko, A.K. Katarbaev, K.K. Mustafina, M.V. Golovenko // *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo medicinskogo universiteta*. — 2016. — № 1. — С. 148–151. (In Russian)
4. Lanata CF, Fisher-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(9):e72788.
5. Gun'kova, E.V. Features of hemolytic-uremic syndrome in children of various ages / E.V. Gun'kova, I.V. Zorin, A.A. Vyalkova // *Pediatr*. — 2017. — Т.8, № 5. — С. M103–M104. (In Russian)
6. Gonchar, N.V. Escherichioses in children: problems of diagnosis and treatment / N.V. Gonchar, K.D. Ermolenko, O.I. Klimova, E.A. Martens, Yu.V. Lobzin, S.G. Mardanly' // *Medicina e'kstrema'ny'x situacij*. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 148–156. (In Russian)
7. Gorelov, A.V. Starting therapy for escherichioses in children / A.V. Gorelov, A. V. Bondareva // *Lechenie i profilaktika*. — 2016. — № 4. — С. 69–73. (In Russian)
8. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):299-302.
9. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(12):1057-1098.
10. Roth N, Käsböhrer A, Mayrhofer S, Zitz U., Hofacre C., Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry science*. 2019;98(4):1791-1804.
11. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Solis RR, Cerón AB, Cortés LRG, Alonso NN, et al. O-serogroups of multi-drug resistant cervicovaginal *Escherichia coli* harboring a battery of virulence genes. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(7):494-497.
12. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16731-16736.
14. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice

through an EGFR-dependent mechanism. J Clin Invest. 2011;121(6):2242.

15. Sitnikova, E.A. Study of acute toxicity of nifuroxazide preparations in the form of suspension / E.A. Sitnikova, E.P. Rogozhnikova, S.G. Mardany, V.A. Kisseleva // Toksikologicheskij vestnik. — 2019. — Т. 154, № 1. — С. 29 — 33. (In Russian)

16. Bagateliya S.A. Aspects of Nifuroxazid diarrhea treatment / S.A. Bagateliya, E.A. Sitnikova, N.D. Vojtenkov // Izvestiya GGTU. — 2020. — Vy'pusk 1. — С. 62 — 64. (In Russian)

17. Butorova, L. Maintaining patients with sharp diarrhea at an out-patient and polyclinic stage / L. Butorova, M. Kalashnikova, N. Krajnikova, M. Osadchuk, T. Plavnik, G. Tokmulina // Vrach. — 2015. — № 10. — С. 78 — 84. (In Russian)

18. Balakin, V.D. Comparative price analysis of outpatient treatment of acute bacterial diarrhea with nifuroxazid suspen-

sion drugs / V.D. Balakin, E.A. Sitnikova // Mater. VI Vseross. Nauchno-prakt. konf. «Perspektivy vnedreniya innovacionny'x tehnologij v medicine i farmacii»; GGTU (Orexovo-Zuevo). — 2019. — С. 36-39. (In Russian)

19. Gonchar, N.V. Antibiotic and phagoresistency of clinical strains of E. coli in hospitalized children of St. Petersburg with escherichioses / N.V. Gonchar, I.V. Partina, O.I. Ny'rkova, A.S. Drap // Antibiotiki i ximioterapiya. — 2014. — № 9 — 10. — С. 38 — 43. (In Russian)

20. Gonchar, N.V. Etiological and epidemiological features of combined acute intestinal infections in children / N.V. Gonchar, I.V. Razd'yakonova, N.V. Skripchenko, S.G. Grigor'ev // Zhurnal infektologii. — 2020. — Т. 12. — № 2. — С. 113 — 118. (In Russian)

Авторский коллектив:

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Марганлы Сейфаддин Гашимович — президент ЗАО «Эколаб», профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин Государственного гуманитарно-технологического университета, профессор кафедры эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.И. Сеченова, д.м.н.; тел.: +7-909-992-14-94, e-mail: ekolab-president@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — старший 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

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: +7-921-755-40-35, e-mail: irinarazd@mail.ru

Королева Татьяна Александровна — начальник научно-производственного отдела НПО готовых лекарственных средств ЗАО «Эколаб»; тел.: +7-903-283-41-86, e-mail: ekolab-koroleva.t@mail.ru

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующая лабораторией медицинской микробиологии, врач-бактериолог Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-760-84-99, e-mail: eamartens@yandex.ru

Ковалев Валентин Сергеевич — заведующий приемным отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-921-440-37-03, e-mail: valentine@chado.ru

Маклакова Анастасия Егоровна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-904-649-13-90, e-mail: makanastas@yandex.com

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАВОЗНОЙ ТРОПИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

В.В. Нечаев¹, И.И. Яровая², Г.В. Каченя³, Е.В. Догужиева³, С.С. Бунтовская¹, А.Д. Егорихина¹, К.С. Шкурская¹, И.Г. Чхинджерия⁴, Н.Э. Чунаева⁵

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

²Северо-Западная противочумная станция, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴Управление Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

⁵Центр гигиены и эпидемиологии, Санкт-Петербург, Россия

Clinical-epidemiological characteristics delivery cases of tropic dengue fever

V.V. Nechaev¹, I.I. Yarovaya², G.V. Kachenya³, E.V. Doguzhieva³, S.S. Buntovskaya¹, A.D. Egorickhina¹, K.S. Shkurskaya¹, I.G. Chkhindzeria⁴, N.E. Chunaeva⁵

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

²North-Western Anti-Plague station, Saint-Petersburg, Russia

³Clinical Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

⁴Department of the Federal Services' on Customers Rights Protection and Human well being Surveillance for Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

⁵Center of Hygiene and Epidemiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Лихорадка денге — зооантропонозное, вирусное трансмиссивное заболевание, распространенное среди населения стран тропического пояса, которое завозится в другие страны из эндемичных регионов мира.

Цель: дать эпидемиологическую и клинико-лабораторную характеристику лихорадки денге завозного характера в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы. В основу эпидемиологического анализа положены данные официальной регистрации случаев заболеваний в 2011–2019 гг. в отделе учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Санкт-Петербурга, изучения истории болезни Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина за 2012–2018 гг. Всего по материалам регистрации за этот период в городе было выявлено 144 заболевания лихорадкой денге, из которых 86 изучены по историям болезни, 46 — по данным регистрации. Использованы стандартные методы эпидемиологической диагностики и статистики.

Результаты и обсуждение. Эпидемиологический анализ статистических данных за 2012–2018 гг. показал, что заражение туристов лихорадкой денге произошло преимущественно в странах Азии. Из 86 больных у 18 (20,9 %) пациентов диагностирована геморрагическая форма лихорадки денге, в 68 случаях (79,1 %) — классический вариант заболевания. Лихорадка денге остается актуальной завозной болезнью и связана с увеличивающимся числом туристов, посещающих неблагополучные тропические страны. В половой структуре больных в равной степени были как мужчины (50,4 %), так и женщины (49,6 %). В возрастной структуре больных, как у мужчин, так и у женщин, преобладали лица 20–29 и 30–39 лет. Увеличение числа больных за 7-лет-

Abstract

Dengue fever is a zoonotrophic, vector-borne viral disease. It is common among the population of tropical countries and is characterized by a tendency to expand to other countries as a result of infection drifts.

Objective: to identify epidemiological, clinical and laboratory features of imported dengue fever in St. Petersburg.

Materials and methods. The obtained data of official registration of cases of diseases in the Department of accounting and registration of infectious and parasitic diseases of the city of St. Petersburg and clinical case histories from the Clinical Infectious diseases hospital named after S.P. Botkin for 2012–2018 were used as the basis for epidemiological analysis. 144 cases of dengue fever were identified on the basis of registration materials in the city during this period, of which 86 cases were studied on clinical histories. Standard methods of epidemiological diagnostics and statistics were used in the article.

Results and discussion. Epidemiological anamnesis has been seen in a wide variety of countries in which tourists stayed and became infected. The hemorrhagic form of dengue fever was diagnosed in only 18 (19,1 %) out of 86 patients. This form usually develops with repeated encounters with the virus and is more severe than the classic version of the disease. Dengue fever remains a topical imported disease and is associated with an increase in tourists, often re-visiting disadvantaged tropical countries. Both sexes were equally exposed to the disease. The age characteristic of patients is represented by persons of 20–29 and 30–39 years of age. An increase in the number of patients over a 7-year period was noted in May and November. Such countries as Thailand (37 %), Vietnam (13,9 %) and India (9,3 %) were the predominant tourist destinations. Besides, single infections occurred in 13 countries of the Asian, African and American

ний период отмечено в мае и ноябре. Преобладающими местами заражения туристов были Таиланд (37%), Вьетнам (13,9%) и Индия (9,3%); единичные заражения произошли еще в 13 странах Азиатского, Африканского и Американского регионов. Первичными диагнозами при направлении больных в стационар в 50,3% случаев были острые респираторные заболевания, сочетающиеся с диарейным синдромом и другими симптомами. Спектр клинических проявлений лихорадки денге укладывается в 6 синдромов, протекающих с разнообразной симптоматикой, затрудняющей как клиническую диагностику, так и лабораторное подтверждение диагноза. Для завозной лихорадки денге характерны сочетания с заболеваниями другой этиологии, включая возбудителей острых кишечных инфекций, цитомегаловирусной инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, лихорадки Западного Нила, гепатита А, легионеллеза и малярии. В целом, сочетанная инфекция выявлена у 39,5% больных.

Ключевые слова: лихорадка денге завозного характера, характеристика и клинико-эпидемиологические особенности.

Введение

Лихорадка денге (ЛД) — острая зооантропонозная вирусная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи, протекающая с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией и другими симптомами. Возбудитель — вирус денге, который относится к семейству Flaviviridae, роду Flavivirus и передается человеку через укусы комаров *Aedes aegypti*. Комары передают вирус человеку при укусе со слюной (специфическая инокуляция). Для инфицирования человека достаточно 1–2 укусов зараженными комарами. [1] Вирус тропической лихорадки имеет 4 различных по антигенной структуре серотипа (денге1, денге2, денге3, денге4), с разнообразным географическим распространением и природной очаговостью. Источник инфекции — больной человек, обезьяны, а также летучие мыши. В городах во время короткой у больных вирусемии (до 4–5-го дня болезни) источником инфекции является человек, поэтому лихорадка денге распространяется как антропонозная инфекция.

Границы природных очагов лихорадки денге определяются ареалом комаров-переносчиков и температурным минимумом (не ниже 22°C), при котором возможно развитие вируса в организме комара. Болезнь распространена между 42° северной и 40° южной широтами и охватывает в виде пояса весь земной шар [1]. Риск заражения подвержено 3,9 млрд людей в 128 странах, ежегодно заражается до 390 млн человек (95% ДИ 284–528 млн), но только у 96 млн имеются клинические проявления [2]. Заболевание встречается более чем в 100 странах Юго-Восточной Азии, западной части Тихого оке-

анна, южной и средней части Северной Америки и Западной Африки. На долю стран Тихоокеанского региона приходится около 75% всех выявленных случаев [3]. Причинами расширения ареала и увеличения заболеваемости являются рост численности населения, урбанизация, несовершенство профилактических мероприятий, увеличение контактов между странами. Наиболее важной причиной распространения лихорадки денге в эндемичных странах в настоящее время являются международные путешествия [4]. По материалам Европейской системы слежения за лихорадкой денге, 54–61% больных заразились в странах Азии, 25–31% — в странах Латинской Америки и только от 2 до 8% было завезено из Африки. По данным Роспотребнадзора (Государственный доклад 2019 г.), в России с 2012 по 2019 г. выявлено 1497 случаев заболевания лихорадкой денге, 882 (58,9%) из них были связаны с завозом из Таиланда. Имеются сообщения о случаях завоза лихорадки денге в Москву [5], Санкт-Петербург [6,10,13], Новосибирск [9,15], Иркутск [12], Липецк [8], Оренбург [14], Башкортостан [16], Приморский край [7], Кузбасс [11] и другие территории. Общее число случаев в Российской Федерации продолжает увеличиваться.

Key words: Dengue fever imported characteristics, clinical-epidemiological particularity.

В Санкт-Петербурге с 2011 г. сотрудниками Клинической инфекционной больницы им С.П. Боткина и Северо-Западной противочумной станции проводятся обследования пациентов на лихорадку денге для этиологической расшифровки диагнозов у лиц, возвращающихся после путешествий. За девятилетний период в Санкт-Петербурге было выявлено и зарегистрировано 132 случая лихорадки денге среди туристов, посещавших различные страны земного шара.

Цель исследования — провести изучение эпидемиологических и клинико-лабораторных характеристик завозной лихорадки денге у туристов Санкт-Петербурга для совершенствования эпидемиологического надзора за экзотическими заболеваниями.

Задачи исследования

1. Провести разработку историй болезни Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина для анализа эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения лихорадки денге завозного характера.
2. Оценить эпидемиологические, клинические и лабораторные данные у больных лихорадкой денге.
3. Дать краткую характеристику сочетанных заболеваний лихорадкой денге с другими возбудителями.

Материалы и методы

Материалами для анализа послужили истории болезни Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, данные Роспотребнадзора о регистрации заболеваний лихорадкой денге в городе. Из 144 случаев лихорадки денге в Санкт-Петербурге за 2011–2019 гг. были проанализированы 86 случаев лечения больных, госпитализированных в стационар в 2012–2018 гг. Регистрационные данные изучены по программе «Система автоматизированного учета — САУ-инфекция». Проведен анализ результатов клинических проявлений, лабораторных исследований в Северо-Западной противочумной станции, включая определение серотипов вируса денге в ПЦР и иммуноглобулинов IgM и IgG. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с применением стандартных методов, в частности, коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Динамика заболеваемости лихорадкой денге (рис. 1) свидетельствует о тенденции к росту показателей с 0,06 до 0,6 на 100 000 населения.

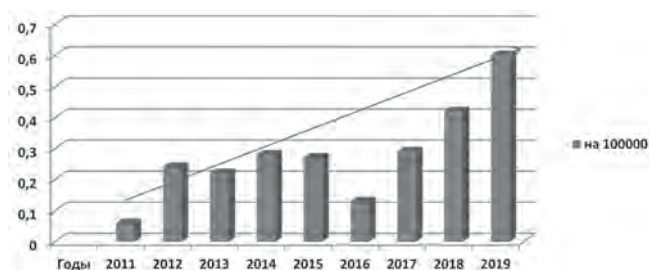


Рис. 1. Заболеваемость лихорадкой денге в Санкт-Петербурге в динамике по годам (показатели на 100 000 населения)

Данные эпидемиологического анамнеза подтверждают большое разнообразие эндемичных стран, в которых пребывали туристы. Превалирующими местами заражения туристов были Таиланд (37,0%), Вьетнам (13,9%) и Индия (9,3%). Эти страны наиболее часто были объектами туризма, и среди них отмечена высокая распространенность лихорадки денге. Единичные заражения произошли еще в 13 странах Азиатского, Африканского и Американского регионов. Это пять стран Азии, включая Малайзию, Индонезию, Шри-Ланка, Филиппины и Гонконг, 4 страны Африки: Конго, Кения, Египет и Ангола. Кроме того, туристы отдыхали в Мексике, на Кубе, на Мальдивских островах и в Доминикане. Следует отметить, что на страны Африканского и Американского регионов приходилось лишь 12% всех привозных случаев заболеваний.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что у 6 пациентов родственники (жёны, дети), отдыхавшие вместе с ними, перенесли подобное заболевание, которое осталось не выявленным.

Распределение 109 больных лихорадкой денге по полу и возрасту за 2012–2018 гг. представлено в таблице 1.

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика пациентов с лихорадкой денге в Санкт-Петербурге в 2012–2018 гг. по данным Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 19 лет	3	5,4	1	1,8	4	3,8
20 – 29 лет	20	36,4	26	48,1	46	42,2
30 – 39 лет	15	27,3	13	24,1	28	25,7
40 – 49 лет	10	18,2	5	9,3	15	13,7
50 лет и старше	7	12,7	9	16,7	16	14,6
Итого абс.	55		54		109	
В %		50,5		49,5		100,0

В возрастной структуре всех заболевших 67,9% составили лица 20–29 и 30–39 лет. Достоверных различий в целом среди мужчин и женщин не получено. В возрасте 20–29 лет превалировали женщины, а 30–49 лет — мужчины, однако различий в показателях не выявлено ($t = 1,24$ при $P < 0,05$). При распределении абсолютного числа случаев заболеваний по месяцам суммарно за 7 лет выявлены 2 месяца с максимальным числом случаев завоза лихорадки денге — май и ноябрь, что, по-видимому, связано с наиболее частым выездом и отдыхом туристов в эти месяцы.

Анализ диагнозов в направлениях для стационарного лечения больных показал, что ведущим диагнозом в 50,3%, является ОРВИ или другие заболевания и только у 20% пациентов была заподозрена геморрагическая лихорадка. Даже при наличии эпидемиологического анамнеза, свидетельствующего о пребывании туристов в эндемичной по лихорадке денге стране, диагноз ОРВИ и другие первичные диагнозы сохранялись до получения информации из лаборатории Противочумной станции о выявлении IgM-антител к вирусу лихорадки денге.

При детальном анализе клинических проявлений у 86 госпитализированных больных выяв-

лено 6 основных синдромов: респираторный, геморрагический, астеновегетативный, диарейный, артралгический и гепатолиенальный. Структура симптомов каждого синдрома дана в таблице 2.

В целом, ведущими симптомами заболевания были: повышение температуры, слабость, недомогание, гиперемия ротоглотки, сыпь, озноб, головная боль, увеличение размеров печени, свидетельствующие о вовлечении ряда систем и участии в инфекционном процессе как вируса лихорадки денге, так и возбудителей других коморбидных состояний.

Клинические проявления респираторного синдрома в 100% случаев представлены лихорадкой,

Таблица 2

Основные синдромы и симптомы заболевания, встречающиеся у больных лихорадкой денге

Клинические синдромы и симптомы	Показатели	
	Абс. числа	Частота в % ^{х)}
<i>Респираторный синдром, в том числе симптомы:</i>		
Повышение температуры	86	100,0
Озноб	40	46,5
Кашель	18	20,9
Боли в горле при глотании	6	7,0
Насморк	4	4,6
<i>Геморрагический синдром:</i>		
Сыпь, в том числе:	58	67,4
мелкопятнистая	19	22,1
геморрагическая	11	12,8
мелкоточечная	8	9,3
петехиальная	8	9,3
пятнисто-папулезная	6	6,97
характер сыпи не определен	3	3,5
Кровотечения из половых путей, носовые	5	5,8
Гиперемия из ротоглотки	53	61,6
Инъекция склер	25	29,1
Гиперемия кожи	6	6,97
<i>Астено-вегетативный синдром:</i>		
Слабость, недомогание	53	61,63
Головные боли	36	41,8
Головокружение	6	6,97
Сонливость или бессонница	2	2,3
<i>Диарейный синдром, в том числе:</i>		
Жидкий стул	33	38,4
Тошнота, рвота	23	26,7
Отсутствие аппетита	10	11,6
Боли в животе	9	10,4
<i>Артралгический синдром, в том числе:</i>		
Боли в мышцах	29	33,7
Боли в суставах	27	31,4
Боли в спине	6	6,97
Периорбитальные боли	4	4,6
<i>Гепатолиенальный синдром, в том числе:</i>		
Увеличение печени	27	31,4
Увеличение селезенки	15	17,4
Зуд кожи	10	11,6
Иктеричность склер, кожи	6	6,97
Темная моча	2	2,3

^{х)} Частота выявления данного симптома из расчета на 86 больных.

в том числе в сочетании с ознобом (46,5%), и кашлем (20,9%).

Геморрагический синдром сопровождался сыпью (67,4%), характер которой был весьма разнообразным. Чаще встречалась мелкопятнистая и геморрагическая сыпь (22,1 и 12,8%), реже мелкоточечная, петехиальная и пятнистопапуллезная сыпь (9,3 – 9,3% и 6,9% соответственно). Ранняя сыпь появлялась в пределах 3 дней с момента заболевания (12,0%). В 44,8% и 36,2% сыпь возникала на 3 – 5-й и 6 – 9-й дни болезни. В 3 случаях характер сыпи не был уточнен. У 53 больных (61,5%) выявлена гиперемия ротоглотки, у 29,1% – инъекция сосудов склер. Из прямых показателей геморрагического синдрома у 5 больных (5,8%) имели место кровавистые выделения из половых путей и носовые кровотечения. В целом, у 16 больных (18,6%) имели место геморрагические проявления.

Характерными проявлениями астеновегетативного синдрома были слабость, недомогание и жалобы больных на головные боли (61,6 и 41,8%). Полагают, что указанные синдромы и симптомы обусловлены преимущественным действием на организм человека вируса лихорадки денге.

Диарейный синдром в 38,4% случаев характеризовался появлением жидкого стула и в 26,7% – тошнотой и рвотой, реже болями в животе. Эти явления связаны, по-видимому, с сочетанной инфекцией. Однако только в 8 случаях из 33 (24,2%) были выделены шигеллы (2), сальмонеллы (2), эшерихии (1), кампилобактерии (1), цитробакторы (1) и клебсиеллы (1), подтверждающие сочетанную инфекцию.

Для гепатолуноенального синдрома характерное увеличение печени выявлено у 38 больных и селезенки у 21 пациента. При этом активность АЛТ была повышена у 45 больных (50,5%), АСТ – у 35 пациентов (39,3%). Средние значения АЛТ – 113,57 Ед, АСТ – 111,33 Ед, превышали нормальные показатели. В этой группе пациентов 4 сочетанных случая заболевания (14,8%) были обусловлены вирусами ГВ и ГА (по 2 случая).

В целом, из группы больных лихорадкой денге у 17 человек (19,7%) выявлена цитомегаловирусная (16 случаев) и у 1 человека – гепрес-вирусная инфекция с неопределенной клинической симптоматикой и сроками давности. Кроме того, у 9 больных (10,4%) лихорадка денге была ассоциирована с лихорадкой Западного Нила (2 случая), геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (2 случая), малярией (2 случая), легионеллезом (1 случай) и гриппом (2 случая). Таким образом, число сочетанных с лихорадкой денге сопутствующих заболеваний составило 39 случаев (45,3%). Широкий этиологический спектр сочетанных с лихорадкой денге заболеваний затрудняет клиническую диагностику, модифицирует клиническую карти-

ну основного заболевания и осложняет лабораторное подтверждение диагноза. Средний койко-день у больных моноинфекцией составил 7,44, а сочетанной инфекцией – 9,1 дня.

Подтверждение диагноза лихорадки денге осуществлялось в лаборатории Противочумной станции. У 58,4% больных исследования сыворотки крови проведены на 2 – 9-й дни болезни, а у 27% – позднее 10-го дня. IgM были выявлены в 83,2%, IgG – в 47,2%. Наличие IgG у пациентов может свидетельствовать либо о ранее перенесенной инфекции, либо о появлении антител на поздних сроках обследования больных. При исследовании сывороток крови в ПЦР у 28 пациентов в 6 пробах (21,4%) выявлена РНК вируса лихорадки денге. Серотипирование показало наличие I серотипа в 3 случаях заноса заболевания из Индии, Таиланда и Вьетнама. Вирус II серотипа завезен из Таиланда, а вирус III серотипа – из Таиланда и Филиппин.

Клинико-лабораторные исследования показали, что у 68 (79,1%) туристов Санкт-Петербурга лихорадка денге протекала в классической легкой и средне-тяжелой формах (в 27,7 и 79,4% случаев соответственно), в остальных 18 случаях (20,9%) диагностирована геморрагическая форма лихорадки денге, которая обычно развивается после повторных встреч с вирусом другого серотипа и протекает более тяжело, чем классический вариант заболевания. Летальных исходов от лихорадки денге в изученный период не отмечено.

При анализе клинического течения лихорадки денге как моноинфекции легкие формы встречались в 27,7% случаев, а среднетяжелые – в 72,3%. Тяжелые формы отсутствовали. При сочетанной с другими заболеваниями лихорадке денге легкие формы не встречались, а преобладали формы средней тяжести (97,4%) и тяжелые (2,6%). Получены статистически значимые различия между долями среднетяжелых форм лихорадки денге при сочетанной инфекции по сравнению с моноинфекцией ($t = 3,58$ при $p < 0,05$). Классическая лихорадка денге в 19,1% протекала в легкой и в 80,9% в среднетяжелой форме. Геморрагическая лихорадка денге в 94,4% была представлена среднетяжелыми и в 5,6% тяжелыми формами.

Приводим случаи сочетанной инфекции лихорадки денге с малярией и легионеллезом.

1. Лихорадка денге и малярия наблюдались у пациента Г., который посещал Центральную Африку (Ангола), где находился на протяжении 2 месяцев и отмечал частые укусы комаров. Анамнез болезни: лихорадка в течение трех дней (40°), с повторными ознобами 3 – 4 раза на высоте температуры, ломота в суставах, головная боль. При объективном обследовании выявлена гепатоспленомегалия, сыпи нет. Данные клинические признаки харак-

терны для обеих инфекций. В клиническом анализе крови тромбоцитопения, в биохимическом анализе — незначительное превышение активности АЛТ, АСТ и билирубина. При микроскопировании толстой капли обнаружен *Pl. Falciparum*. На 11-й день болезни методом ИФА в сыворотке крови обнаружены специфические IgM, характерные для лихорадки денге.

2. Лихорадка денге и легионеллез характеризовались тяжелым течением. Пациент 8 дней отдыхал на Мальдивских островах, проживал в гостинице и отмечал укусы комаров. Из анамнеза известно, что через 6 дней после приезда в Санкт-Петербург повысилась температура до 39°, появились головная боль, слабость, увеличились шейные лимфатические узлы. В дальнейшем наблюдалось повышение температуры тела до 40°, боль в грудной клетке справа под лопаткой, сухой кашель, головная боль. При объективном обследовании выявлена гепатоспленомегалия, сыпи нет, периферические шейные лимфатические узлы слева увеличены до 1,2 см, справа — 0,5 см, подмышечные узлы диаметром до 5 мм, мягкие, безболезненные. На 7-й день болезни симптомы усилились, был однократный жидкий стул без патологических примесей, склеры инъецированы, УЗИ брюшной полости выявило спленомегалию. На 9-й день болезни сохраняется постоянная фебрильная лихорадка с ознобами, на ЭХО-КГ обнаружен гидроперикард — незначительное количество жидкости, синусная тахикардия, ЧСС 120 в минуту. На 13-й день лихорадка сохраняется, отмечается слабость, одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке при дыхании. Состояние ближе к тяжелому, выраженная инъеция склер. ЧД 28—30 в минуту в покое. Рентген грудной клетки показал сливную нижнедолевую правостороннюю пневмонию, правосторонний гидроторакс. 3.09.2018 г. на 17-й день болезни из ПЧС сообщено о положительном результате исследования на лихорадку денге (IgM и IgG +) и выявлении IgM к легионеллезу. Признаки двусторонней нижнедолевой пневмонии в этот период находились в стадии регрессии.

Описанные клинические случаи свидетельствуют о том, что пребывание в опасных, с точки зрения эпидемиологической ситуации, регионах не исключает одновременного инфицирования несколькими инфекциями. Для своевременной диагностики сочетанной инфекции необходимо, с учетом эпидемиологического анамнеза и клинической характеристики, проводить комплексное лабораторное обследование в динамике на наличие ряда возбудителей, эндемичных для данной территории, с целью проведения ранней диагностики и адекватной терапии.

Лихорадка денге остается актуальной завозной болезнью для многих стран мира и связана с уве-

личивающимся числом туристов, посещающих неблагополучные тропические страны. Активизация эпидемического процесса лихорадки денге связана с антропонозным характером её распространения при наличии местных благоприятных природно-климатических условий: высокой температуры, влажности и другого переносчика — комара *Ae. Albopictus* [18].

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении числа завозных случаев лихорадки денге как на различные территории России, так и в Санкт-Петербург, в основном, из Таиланда и других стран Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана. После заносов лихорадки денге на территорию России могут возникать аутохтонные заболевания, связанные с передачей вируса комаром *Ae. Albopictus* [2], который имеет широкое распространение на ряде территорий России (Крым, Кавказ, Астраханская, Волгоградская и другие южные области).

В настоящее время выделяют 3 клинические формы лихорадки денге: классическую (доброкачественную) лихорадку, геморрагическую лихорадку денге (злокачественную) и шоковый синдром лихорадки денге.

В Санкт-Петербурге большинству больных был поставлен диагноз классической формы лихорадки денге, которая обычно развивается при первой встрече с вирусом того или иного серотипа, протекает в легкой или среднетяжелой форме и завершается выздоровлением. Нередко классическая форма лихорадки денге остается невыявленной, поэтому диагностика лихорадки денге в городе требует совершенствования. Инцидентность ЛД по данным серопозитивности после возвращения туристов из эндемичных стран составила 6,7 : 1000 [19].

Выводы

1. Заболеваемость лихорадкой денге туристов Санкт-Петербурга имеет завозной характер и тенденцию к росту в динамике по годам с 0,06 до 0,6 на 100 000 населения.

2. Превалирующими местами заражения туристов в 37% случаев был Таиланд, в 13,9% — Вьетнам и в 9,3% Индия; единичные случаи заражения произошли в 13 странах Азиатского, Африканского и Американского регионов.

3. Лихорадкой денге завозного характера болеют в равной степени мужчины (50,4%) и женщины (49,6%) преимущественно 20—29 и 30—39 лет.

4. Клинические проявления завозной лихорадки денге укладываются в 6 синдромов: респираторный, геморрагический, диарейный, астеновегетативный, артралгический и гепатолиенальный с различным набором симптомов, связанных с действием как вируса лихорадки

денге, так и других возбудителей сочетанных с денге инфекций.

5. Лихорадка денге в 79,1% случаев протекала в классической и в 20,9% в геморрагической форме. Легкое течение заболевания при классической форме наблюдалось в 19,1%, средней тяжести — в 80,9%. Геморрагическая лихорадка денге характеризовалась только среднетяжелым (94,4%) и тяжелым (5,6%) течением.

6. Сочетанная с другими инфекционными заболеваниями лихорадка денге протекает преимущественно в среднетяжелой (97,4%) и тяжелой (2,6%) форме. При лихорадке денге как моноинфекции доля легких форм составляет 27,7%, среднетяжелых — 72,3%.

7. Представленная эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика лихорадки денге, в том числе сочетанной с другими инфекционными заболеваниями, свидетельствует о трудностях своевременной клинической и лабораторной диагностики заболевания и в связи с этим с назначения адекватного лечения. Необходимо усиление информированности и настороженности туристов силами сотрудников туристических фирм и подготовки специалистов для медицинских организаций.

Литература

1. Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов (медицина путешествий). Ч. 4. / В.В. Нечаев [и др.]; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: СпецЛит, 2015. — С. 28–43.
2. ВОЗ. Денге и тяжелая денге. ВОЗ 15 апреля 2019. — <https://www.who.int>.
3. Марков, В.И. Лихорадка денге / В.И. Марков // Инфекционные болезни. — 2015. — № 3. — С. 40–46.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about dengue. 2019. p 8. [Ecde.europa.eu/en/dengue](https://ecdc.europa.eu/en/dengue).
5. Сайфуллин, М.А. Завозные случаи лихорадки денге в Москве в 2009–2011 гг. / М.А. Сайфуллин, [и др.] // Материалы IV Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М. 2012. — С. 329.
6. Нечаев, В.В. Лихорадка денге в Санкт-Петербурге / В.В. Нечаев [и др.] // Четвертый съезд военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных сил Российской Федерации 1–3 октября 2014 г. — СПб., 2014. — С. 89–90.
7. Симакова, А.И. Лихорадка денге в Приморском крае / А.И. Симакова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитные болезни. — 2014. — № 4. — С. 45–46.
8. Слюсарева, Г.П. Случай костоломной болезни в Липецкой области / Г.П. Слюсарева, О.М. Восюченко // Третий конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. 21–23 мая 2014 г. Екатеринбург // Журнал инфектологии. — 2014. — Приложение. — Т. 6, № 2. — С. 93–94.
9. Хохлова, Н.И. Лихорадка Денге у туристов как медицинская проблема / Н.И. Хохлова [и др.] // Третий конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. 21–23 мая 2014 г. Екатеринбург // Журнал инфектологии. — 2014. — Приложение. — Т. 6, № 2. — С. 109.
10. Нечаев, В.В. Лихорадка денге как экзотическое заболевание в Санкт-Петербурге // В.В. Нечаев [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — С. 185–191.
11. Кулагина, О.И. Завозные случаи Денге в Кузбассе // О.И. Кулагина [и др.] // Материалы VIII Ежегодного

Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2016. — С. 162.

12. Лемешевская, М.В. Завозные случаи лихорадки денге в Иркутске / М.В. Лемешевская [и др.] // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М. 2016. — С. 173.

13. Новак, К.Е. Анализ завозных случаев лихорадки денге в Санкт-Петербурге / К.Е. Новак [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2016. — Т. 21, № 5. — С. 262–267.

14. Прусс, В.Ф. Лихорадка Денге по данным Оренбургской инфекционной больницы // В.Ф. Прусс [и др.] // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2016. — С. 257.

15. Есипова, Е.Ю. Лихорадка денге у взрослых жителей Новосибирска // Е.Ю. Есипова [и др.] // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2019. — С. 62.

16. Галиева, А.Т. Завозные случаи лихорадки денге / А.Т. Галиева // Материалы X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2018. — С. 50.

17. Акиншина, Ю.А. Применение методов ИФА-IgM (Mac-ELISA) и ОТ-ПЦР для определения этиологической роли типов вируса денге в конкретных случаях заболевания / Ю.А. Акиншина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — Т. 22(3). — С. 116–121.

18. Gjenero-Margan I., Alernj B., Krajcar D. et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September, 2010 // Euro Surveillance. - Vol.16.-№ 9. — pii:19805.

19. Leder K., Mutsch M., Schlagenhauf P. et al. Seroepidemiology of dengue in travelers: a paired sera analysis // Travel. Med. Infect. Dis.-2013.- Vol 11, № 4. — P. 210-213.

Referens

1. Gemorhagicheskie likhoradki u turistov I migrantov (medicina putesthestvii): ch.4./V.V.Nechaev, A.K.Shvedov, M.N.Pogromskaj I dr.; pod red. Yu V. Lobzina.- Sanrt-Peterburg: SpetsLit.-2015.-s.28-43.
2. WHO. Denge i tyazholaya denge. WHO 15 aprelya 2019. <https://www.who/int>
3. Markov V.I. Lichoradka denge// Infectionnye bolesni, 2015. — №3. — s. 40-46
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about dengue. 2019. p 8. [Ecde.europa.eu/en/dengue](https://ecdc.europa.eu/en/dengue).
5. Saifullin M.A. Zavoznye sluchai likhoradki denge v Moskve v 2009-2011gg.// Saifullin M.A., Larichev V.F., Akinshina Yu A. i dr. Materialy IV ezhegodnogo vserosiiskogo kongressa po infekcionnym bolesnyam. M.2012. — s.329.
6. Nechaev V.V. / Lichoradka denge v Sankt-Peterburge // Nechaev V.V., Yakovlev A.A., Fedunyak I.P. I dr. // Chetvertyi sjezd voennykh vrachei medico-profilakticheskogo profilya vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii 1-3 oktyabrya 2014. SPb, 2014. — s 89-90.
7. Simakova A.I./ Lichoradka denge in Primorskom krae// Simakova A.I., Popiv A.F., Petuchova S.S. I dr. Meditsinskaya parazitologiya I parazitarnye bolezni.- 2014. — № 4. — s. 45-46.
8. Slusareva G.P./ Sluchai kostolomnoi bolesni v Lipetskoi oblasti// Slusareva G.P., Bosyuchenok O.M. Tretii congress Evro Aziatskogo obschestva po infekcionnym boleznyam 21-23 maya 2014 g.- Ekaterinburg. J.Infectologii. 2014. Prilozhenie, Tom 6. — №2. — s.93-94.
9. Khokhlova N.I./ Lichoradka denge u turistov kak meditsinskaya problema// Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Esikova E.Yu. i dr. Tretii congress Evro Aziatskogo obschestva po in-

fectionnym boleznyam 21-23 maya 2014 g.- Ekaterinburg. J.Infectologii. 2014. Prilozhenie, Tom 6. — №2. — s. 109.

10. Nechaev V.V./ Lichoradka dengue kak yeksoticheskoe zabolevanie v Sankt Peterburge// Neaev V.V., Fedunyak I.P., Pogromskaya M.N. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika. Meditsinskii almanach. 2015. — s. 185-191.

11. Kulagina O.I./ Zavoznye sluchai likhoradki dengue v Kuzbasse// Kulagina O.I., Myskivets Yu Ye., Krasnov A.V., Shestopalova A.S. Materialy VIII ezhegodnogo vserossiiskogo kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. M.2016. — s. 162.

12. Lemeshevskaya M.V./ Zavoznye sluchai likhoradki dengue v Irkutskе// Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M., Mikhailova M.S. i dr. Materialy VIII ezhegodnogo vserossiiskogo kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. M.2016. — s.173.

13. Novak K.E./ Analis zavoznykh sluchaev likhoradki dengue v Sankt-Peterburge//Novak K.E., Yesaulenko E.V., Fedunyak I.P. i dr. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.-2016. — Tom 21. — № 5. — s 262-267.

14. Pruss V.F./ Likhорadka dengue po dannym Orenburgskoi infektsionnoi bolnitsy// Pruss V.F., Zakopaeva E.S., Tuchkov

D.Yu. i dr. Materialy VIII ezhegodnogo vserossiiskogo kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. M.2016. — s.257.

15. Esipova E.Yu./ Likhорadka dengue u vzroslykh zhitelі Novosibirskа// Esipova E.Yu., Khokhlova N.I., Krasnova E.I. i dr. Materialy XI ezhegodnogo vserossiiskogo kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. M.2019 — s.62

16. Galieva A.T./ Zavoznye sluchai likhoradki dengue // Materialy X ezhegodnogo vserossiiskogo kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. M.2018. — s.50.

17. Akinshina Yu.A./ Primenenie metodov IFA-IgM (Mac-ELISA) i OT-PTSR dlya opredeleniya yetiologitseskoi roli tipov virusa dengue v konkretnykh sluchayakh zabolevaniya// Akinshina Yu.A., Larichev V.F., Saifullin M.A. i dr. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. — 2017. — T. 22(3). — s.116-121.

18. Gjenero-Margan I., Alernj B., Krajcar D. et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September, 2010// Euro Surveillance.- Vol.16.-№ 9. — pii:19805.

19. Leder K., Mutsch M., Schlagenhauf P. et al. Seroepidemiology of dengue in travelers: a paired sera analysis// Travel. Med.Infec.Dis.-2013.- Vol 11, № 4. — P. 210-213.

Авторский коллектив:

Нечаев Виталий Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)315-40-48; e-mail: nechaev-tropica@mail.ru

Яровая Ирина Ильинична — заведующая вирусологической лабораторией Северо-Западной противочумной станции, врач высшей квалификационной категории; тел.: 8(812)714-91-04, e-mail: aps@mail.cplu.ru

Каченя Галина Викторовна — врач-инфекционист, заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-817-55-18, e-mail: kachenya_galina@mail.ru

Догужиева Екатерина Владимировна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-921-958-06-27, e-mail: katyadoctor@yandex.ru

Бунтовская Станислава Сергеевна — клинический ординатор кафедры микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: stasyasb2008@rambler.ru

Егорихина Анна Дмитриевна — студентка 6 курса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: egorihina.anyu@yandex.ru

Шкурская Ксения Сергеевна — студентка 6 курса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: shkursaia95@mail.ru

Чхинджерия Ирина Григорьевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу; тел.: +7-921-429-19-01, e-mail: Epidnadzor@78. rospotrebnadzor.ru

Чунаева Наталья Эрдиевна — врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии; тел.: +7-905-264-26-87

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ГЕМОКОЛИТОВ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

О.И. Климова¹, Н.В. Гончар^{1,2}, И.В. Раздьяконова¹, Ю.В. Лобзин^{1,2,3}

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

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

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Etiological and epidemiological characteristics of infectious hemocolitis in hospitalized pediatric patients

O.I. Klimova¹, N.V. Gonchar^{1,2}, I.V. Razd'yakonova¹, Yu.V. Lobzin^{1,2,3}

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

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

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучение этиологических и эпидемиологических особенностей инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей разного возраста.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 3103 детей, поступавших на стационарное лечение по поводу острых кишечных инфекций с января по декабрь 2018 г., среди которых выявляли больных инфекционными гемоколитами. Этиологию инфекционных гемоколитов определяли по данным результатов бактериологического метода, ПЦР-исследований фекалий с реагентами АмплиСенс® ОКИ скрин-FL, серологических и иммунологических методов. Выполняли микроскопическое исследование фекалий для выявления простейших. Пациенты были разделены на группы по возрасту: грудной (n=78; 30%), ранний (n=74; 28,5%), дошкольный (n=63; 24,2%), школьный (n=45; 17,3%).

Результаты. Частота инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей с острыми кишечными инфекциями составила 8,4%. Бактериальные возбудители инфекционных гемоколитов обнаружены у 66,5% детей, инфекционные гемоколиты неуточненной этиологии диагностированы у 24,2%. Вирусно-бактериальные инфекционные гемоколиты выявлялись редко (9,2%). Среди кишечных вирусов при гемоколитах сочетанной вирусно-бактериальной этиологии чаще выявляли ротавирус (37,5%), норовирус (29,2%) и энтеровирус (20,8%). В возрастной структуре инфекционных гемоколитов дети грудного (30%), раннего (28,5%) и дошкольного возраста (24,2%) составили большинство. Максимальное число больных инфекционными гемоколитами выявляли летом (10,9% всех случаев острых кишечных инфекций). Сальмонеллез чаще выявляли осенью (31,6%), кампилобактериоз — летом (17,9%) и осенью (24,1%), эшерихиоз и шигеллез — летом (11,5% и 6,4% соответственно). Максимум выявления инфекционных гемоколитов у детей грудного возраста отмечался в июне (14,1%) и октябре (12,8%), у детей раннего возраста — в июле (17,6%), у дошкольников — в июне (12,7%) и ноябре (15,9%), у школьников — в мае (13,3% случаев) и в октябре (15,6%).

Abstract

The aim of this work is to study the etiological and epidemiological features of infectious hemocolites (IG) in hospitalized children of different ages.

Materials and methods of research. An analysis of the results of a survey of 3103 children admitted to hospital treatment for acute intestinal infections (AII) from January to December 2018, among which patients with IG were identified. The etiology of the disease was determined based on the results of the bacteriological method, PCR studies of faeces with Amplicens® OKI screen-FL reagents, serological and immunological methods. Microscopic examination of faeces was performed to identify protozoa. Patients were divided into age groups: infant (n=78; 30%); early (n=74; 28,5%); preschool (n=63; 24,2%), school (n=45; 17,3%).

Results. The incidence of IG in hospitalized children with AII was 8,4%. Bacterial pathogens of IG were detected in 66,5% of children, IG of unspecified etiology was diagnosed in 24,2%. Viral and bacterial infections were rarely detected (9,2%). Among intestinal viruses, rotavirus (37,5%), norovirus (29,2%) and enterovirus (20,8%) were more frequently detected in hemocolitis of combined viral and bacterial etiology. In the IG age structure, infants (30%), young children (28,5%) and pre-school children (24,2%) made up the majority. The maximum number of IG patients was detected in the summer (10,9% of all cases of AII). Salmonellosis was more often detected in autumn (31,6%), campylobacteriosis — in summer (17,9%) and autumn (24,1%), escherichiosis and shigellosis — in summer (11,5% and 6,4%, respectively). The maximum detection of IG in infants was observed in June (14,1%) and October (12,8%), in young children — in July (17,6%), in preschoolers — in June (12,7%) and November (15,9%), in schoolchildren in May (13,3% of cases) and in October (15,6%).

Conclusion. The incidence of infectious hemocolites in hospitalized children with acute intestinal infections was 8,4%. The bacterial etiology of the disease was detected in 66,5% of children. The age structure of the IG was dominated by children of infant, early and preschool age. The maximum detection of patients with IG was observed in the summer.

Заключение. Частота инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей с острыми кишечными инфекциями составила 8,4%. Бактериальная этиология заболевания выявлена у 66,5% детей. В возрастной структуре инфекционных гемоколитов преобладали дети грудного, раннего и дошкольного возраста. Максимум выявления больных инфекционными гемоколитами отмечался летом.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, инфекционный гемоколит, этиология, эпидемиология, возрастные группы.

Введение

Инфекционный геморрагический энтероколит (инфекционный гемоколит, ИГ) — не столь частая клиническая форма острых кишечных инфекций (ОКИ) в детском возрасте, но всегда в центре внимания врача, поскольку сигнализирует об инвазивном характере воспалительного процесса, опасного тяжелыми осложнениями [1–3].

Диагностика гемоколита не требует особых усилий, т.к. основана на выявлении макроскопических (визуальных — кровь, гной, обилие слизи) и/или микроскопических (копрологических — эритроциты, лейкоциты, обилие слизи) признаков воспалительного процесса, происходящего преимущественно в толстой кишке. Гораздо сложнее дифференциальная диагностика ИГ с неинфекционной патологией, в том числе с аллергическим энтероколитом и воспалительными заболеваниями кишечника у детей [4–6]. Однако реальное существование ОКИ неуточненной этиологии обуславливает наличие и ИГ неуточненной этиологии у детей [7, 8]. Показано отсутствие специфических клинко-эпидемиологических признаков ОКИ, по которым с достаточно высокой долей вероятности можно прогнозировать конкретную этиологию [7]. Совершенствование методов диагностики неизменно приводит к сокращению числа случаев ИГ неуточненной этиологии и способствует изменению современных представлений о значении различных возбудителей в развитии ИГ у детей [9, 10].

Цель исследования — изучение этиологических и эпидемиологических особенностей инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей разного возраста.

Задачи исследования:

1. Определить частоту инфекционных гемоколитов в структуре ОКИ у госпитализированных детей.
2. Установить этиологическую структуру инфекционных гемоколитов у детей.
3. Уточнить возрастную структуру детей с инфекционными гемоколитами.

Key words: children, acute intestinal infections, infectious hemocolitis, etiology, epidemiology, age groups.

4. Сравнить частоту помесечного выявления инфекционных гемоколитов в зависимости от особенностей их этиологии и возраста детей.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов обследования 3103 детей, последовательно поступавших на лечение по поводу ОКИ в круглосуточный стационар отделения кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с января по декабрь 2018 г., среди которых выявляли больных ИГ. Диагноз ИГ устанавливали на основании признаков общинфекционного и диспептического синдромов, дегидратации различной тяжести, инвазивного типа диареи и данных о неблагоприятном эпиданамнезе. Этиологию ИГ устанавливали по данным результатов бактериологического метода, ПЦР исследований фекалий с реагентами АмплиСенс® ОКИ скрин-FL, а также серологических и иммунологических методов. Этиологическую значимость условно-патогенных микробов (УПМ) признавали при условии выделения их в высоком титре (10^5 КОЕ/г и более) и при отсутствии бактериологического и серологического подтверждений, свидетельствующих в пользу патогенных возбудителей ИГ. Выполняли микроскопическое исследование фекалий для выявления простейших.

Пациенты с ИГ были разделены на группы по возрасту: грудной (от 1 мес. до 12 мес.; $n = 78$; 30%); ранний (от 1 до 3 лет.; $n = 74$; 28,5%); дошкольный (от 3 до 7 лет.; $n = 63$; 24,2%), школьный (старше 7 лет; $n = 45$; 17,3%).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2003 — 2007, Statistica v.10 для Windows и пакета Anaconda 5.3. Количественные переменные описаны через медиану (Me) и квартили (Q1 — Q3). Для описания качественных показателей считали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Для оценки различия изучаемых данных использовали U-критерий Манна — Уитни, считали их значимыми и при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов обследования 3103 детей с ОКИ различной этиологии, госпитализированных в отделение кишечных инфекций ДНКЦИБ в 2018 г., позволил выявить среди них 260 пациентов с ИГ, что составило 8,4%. В то же время в работе О.В. Молочковой и др., наблюдавших 570 госпитализированных детей с ОКИ бактериальной этиологии с января по октябрь 2019 г. в Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 9 им. Г.Н. Сперанского в Москве, показано, что геморрагический колит выявлялся в 21,9% случаев [1]. Однако в это исследование были включены пациенты как с этиологически подтвержденным диагнозом бактериальной ОКИ (33,2% случаев), так и без подтверждения, у последних диагноз бактериальной ОКИ предполагался по данным клинических проявлений (преимущественное поражение толстой кишки), изменений в анализе крови (лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, повышение уровня С-реактивного белка) и в копрограмме (эритроциты, лейкоциты, слизь). Очевидно, что случаи ОКИ без лабораторного подтверждения этиологии следовало рассматривать как неуточненные.

Бактериальные возбудители ИГ обнаружены у 173 из 260 (66,5%) детей, сочетание вирусно-бак-

териальных агентов имело место у 24 (9,2%), ИГ неуточненной этиологии диагностированы только у 63 (24,2%) пациентов. Половая структура и средний возраст детей в зависимости от этиологии ИГ представлены в таблице 1.

Анализ приведенных в таблице 1 данных достоверных различий не выявил, однако отмечено, что вирусно-бактериальные ИГ чаще встречались у мальчиков.

Доминирующие возбудители бактериальных ИГ были представлены сальмонеллами (24,2% всех случаев), кампилобактерами (17,3% случаев), патогенными эшерихиями (5,4% случаев), клебсиеллами (5,4% случаев). Половая структура и средний возраст детей с ИГ бактериальной этиологии представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, достоверных различий по полу у детей с гемоколитами, обусловленных разными бактериальными возбудителями, не было. В то же время медиана возраста детей с сальмонеллезом составляла 43,6 мес., а детей с эшерихиозом и клебсиеллезом — 19,6 мес. и 3,2 мес. соответственно. Клебсиеллез выявляли у детей наиболее младшего возраста ($p < 0,05$). Полученные данные перекликаются с результатами других авторов. Так, в исследовании Л.А. Литяевой и С.А. Носыревой (2017 г.) доказана зависимость выраженности

Таблица 1

Половая структура и средний возраст пациентов в зависимости от этиологии инфекционных гемоколитов

Половая структура и средний возраст пациентов	Этиология инфекционных гемоколитов		
	бактериальные (n = 173)	вирусно-бактериальные (n = 24)	неуточненные (n = 63)
Мальчики	94 (54,3%)	15 (62,5%)	37 (58,7%)
Девочки	79 (45,7%)	9 (37,5%)	26 (41,3%)
Средний возраст (число месяцев; $M \pm$; Me; Q1 – Q3)	45,4 $\pm$ 49,4 28 (10,8 – 60,8)	43,3 $\pm$ 50,2 21,4 (9,2 – 63,5)	49,8 $\pm$ 53,3 30,4 (9,4 – 82,6)

Таблица 2

Половая структура и средний возраст детей с инфекционными гемоколитами бактериальной этиологии

Половая структура и средний возраст пациентов	Этиология бактериальных гемоколитов			
	сальмонеллез (n = 63)	кампилобактериоз (n = 45)	эшерихиоз (n = 14)	клебсиеллез (n = 14)
	1	2	3	4
Мальчики	32 (50,8%)	29 (64,4%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)
Девочки	31 (49,2%)	16 (35,6%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)
Средний возраст (число месяцев; $M \pm \sigma$; Me; Q1 – Q3)	54,2 $\pm$ 45,6 43,6 (21,2 – 64,5)	48,1 $\pm$ 52,2 28,8 (12,3 – 57,6)	41,2 $\pm$ 53,2 19,6 (8,8 – 41,2)	7,9 $\pm$ 15,9 3,2 2,0 – 4,1

Различия среднего возраста детей по критерию Манна – Уитни: $p_{1-2} = 0,06$; $p_{1-3} = 0,05$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,22$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,001$.

клинических проявлений гастроинтестинальной аллергии (вплоть до колита) и атопического дерматита от интенсивности гистаминообразования ассоциациями УПМ микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни. *K. pneumonia* и *K. oxitoca* признаны авторами как наиболее частые и значимые ассоцианты с другими УПМ [12].

Стоит отметить относительно низкую частоту выявления сочетанных вирусно-бактериальных ИГ (9,2%) при общем высоком уровне верификации этиологии (80%). В исследовании Х.С. Хаертынова, Д.Р. Семеновой, К.В. Сушниковой (2013 г.), изучавших клинко-эпидемиологические особенности гемоколита у 70 госпитализированных детей с ОКИ в г. Казани, не отмечалось сочетания вирусных и бактериальных возбудителей, но в 6% случаев выявлялся ротавирус, который расценивался как единственный возбудитель инфекции [8]. Несмотря на такую трактовку этиологии ИГ авторами, это могли быть случаи сочетанной вирусно-бактериальной природы.

Как показали результаты исследования, при гемоколитах сочетанной вирусно-бактериальной этиологии частота выделения кишечных вирусов убывала в следующем порядке: ротавирус (37,5%), норовирус (29,2%), энтеровирус (20,8%). Аденовирус и сочетания двух вирусов одновременно отмечали редко (по 4,2%) (рис. 1).



Рис. 1. Частота выявления кишечных вирусов при инфекционных гемоколитах вирусно-бактериальной этиологии у детей

Ротавирус более часто выявлялся в сочетании с патогенными эшерихиями и с клебсиеллами (по 33,3% случаев), менее часто — с сальмонеллами и кампилобактериями (по 11% случаев), а также в сочетании с клебсиеллами и золотистым стафилококком одновременно (в 11,1% случаев). Как установлено в исследовании А.А. Плоскиревой, наблюдавшей 1259 госпитализированных детей с ОКИ в Москве в 2008–2015 гг., сочетания ротавирусной инфекции с другими возбудителями ОКИ не являются редкостью (выявлялись в 32,8% случаев) и характеризуются нетипичными формами заболевания с поражением толстой кишки в виде гастроэнтероколита и даже гемоколита [11].

Норовирус чаще сочетался с клебсиеллами (в 42,8% случаев), реже — с кампилобактером и сальмонеллами (по 28,6% случаев). При этом энтеровирус чаще выявлялся в сочетании с сальмонеллами (в 40% случаев) и реже — в сочетании с кампилобактером, патогенными эшерихиями и клебсиеллами (по 20% случаев).

В возрастной структуре ИГ преобладали дети грудного возраста — 30% случаев, раннего возраста — 28,5% случаев и дошкольного возраста — 24,2% случаев. Дети школьного возраста составили меньшинство — 17,3%. Эти данные частично не совпадали с результатами, полученными другими авторами, наблюдавшими больных ОКИ с синдромом гемоколита в возрасте от 1 месяца до 14 лет [8].

Наиболее часто больных ИГ выявляли летом (10,9% от общей массы больных ОКИ), реже осенью (9,7%), одинаково редко зимой (6,7%) и весной (6,5%), что совпадает с общей динамикой заболеваемости детей ОКИ в течение года. Самая высокая частота выявления ИГ отмечена в июне и октябре (13,7% и 11,2% от общей массы больных ОКИ соответственно), а самая низкая — в январе и марте (4,5% и 4,6%).

Динамика помесечной частоты выявления ИГ бактериальной, вирусно-бактериальной и неуточненной этиологии в 2018 г. отличалась (рис. 2–4).

Частота выявления ИГ бактериальной этиологии монотонно возрастала от первой половины года ко второй и сохранялась практически на одном



Рис. 2. Помесечная частота выявления инфекционных гемоколитов бактериальной этиологии у госпитализированных детей

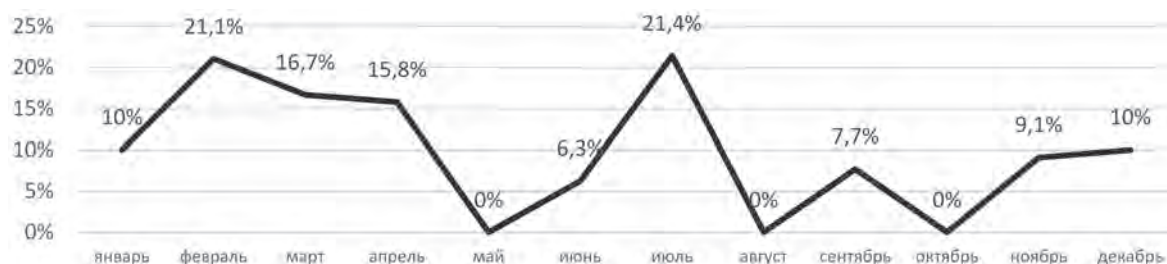


Рис. 3. Помесячная частота выявления инфекционных гемоколитов вирусно-бактериальной этиологии у госпитализированных детей

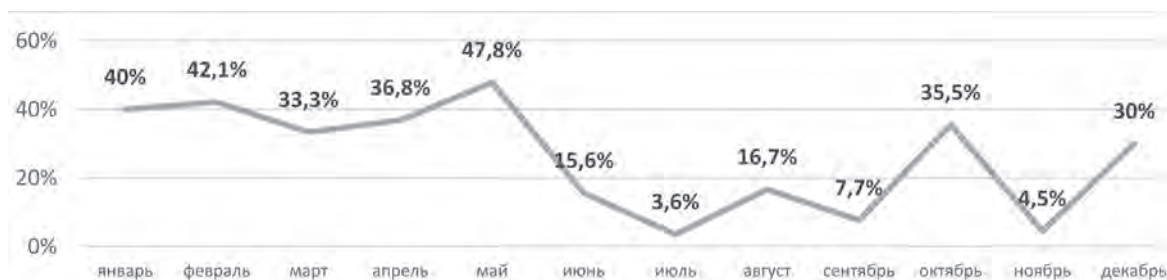


Рис. 4. Помесячная частота выявления инфекционных гемоколитов неуточненной этиологии у госпитализированных детей

уровне, наибольшие показатели отмечались в августе, сентябре и ноябре (см. рис. 2). Помесячные показатели частоты выявления ИГ вирусно-бактериальной этиологии (см. рис. 3) и неуточненной этиологии (см. рис. 4) имели разнонаправленные изменения в мае, июле, августе, октябре, ноябре.

Динамика частоты диагностики доминирующих монобактериальных ИГ в разное время года приведена на рисунке 5. Во все времена года сальмонеллез у детей выявляли чаще других нозологических форм ИГ. Частота диагностики сальмонеллеза и кампилобактериоза была выше осенью, эшерихиоза и шигеллеза — летом. ИГ сальмонеллезной этиологии не отмечали в январе, эшерихиозной этиологии — в зимние месяцы, а также в марте и мае, шигеллезной этиологии — в январе, феврале, марте, июле. ИГ кампилобактерной этиологии диагностировали во все месяцы года.

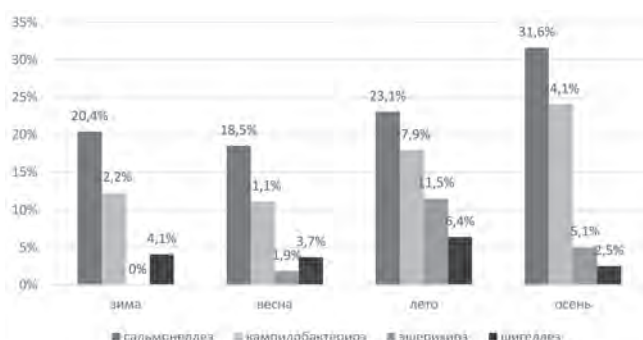


Рис. 5. Частота диагностики доминирующих монобактериальных инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей в разное время года

Изучение ежемесячных показателей выявляемости ИГ у детей грудного возраста обнаружило их повышение в июне и октябре (14,1% и 12,8% всех случаев) и снижение в декабре (2,6%). У детей раннего возраста максимум выявления ИГ отмечался в июле (17,6% случаев), а минимум в августе (что могло быть связано с периодом отпусков), а также в январе и ноябре (по 4,1%). Динамика ежемесячных показателей диагностики ИГ у детей дошкольного и школьного возраста имела небольшие отличия: максимум у дошкольников наблюдался в июне (12,7% случаев) и ноябре (15,9%), у школьников — в мае (13,3% случаев) и в октябре (15,6%).

Закключение

Таким образом, частота инфекционных гемоколитов у госпитализированных детей с ОКИ в 2018 г. составила 8,4%. Бактериальные возбудители ИГ обнаружены у 66,5% детей, ИГ неуточненной этиологии диагностированы у 24,2%. Несмотря на высокий уровень расшифровки этиологии ИГ, вирусно-бактериальные сочетания встречались достаточно редко (9,2%). Среди кишечных вирусов при гемоколитах вирусно-бактериальной этиологии чаще выявляли ротавирус (37,5%), норовирус (29,2%) и энтеровирус (20,8%). В возрастной структуре ИГ дети грудного (30%), раннего (28,5%) и дошкольного возраста (24,2%) составили большинство. Медиана возраста детей с сальмонеллезом составляла 43,6 мес., а детей с эшерихиозом и клебсиеллезом — 19,6 мес. и 3,2 мес. соответственно. Клебсиеллез выявляли у детей наиболее младшего возраста ($p < 0,05$).

Максимальное число больных ИГ выявляли летом (10,9% всех случаев ОКИ). Частота выявления гемоколитов бактериальной этиологии монотонно возрастала от 40–50% в первой половине года до 78–86% ко второй и сохранялась практически на одном уровне. Сальмонеллез чаще выявляли осенью (31,6%), кампилобактериоз — летом (17,9%) и осенью (24,1%), эшерихиоз и шигеллез — летом (11,5% и 6,4% соответственно). Максимум выявления ИГ у детей грудного возраста отмечался в июне и октябре (14,1% и 12,8% всех случаев), у детей раннего возраста — в июле (17,6% случаев), у дошкольников — в июне (12,7% случаев) и ноябре (15,9%), у школьников — в мае (13,3% случаев) и в октябре (15,6%).

Литература

1. Молочкова, О.В. Бактериальные диареи у госпитализированных детей / О.В. Молочкова [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 12–18.
2. Архипина, С.А. Ретроспективный анализ случаев сальмонеллеза у госпитализированных пациентов / С.А. Архипина, Е.Ф. Мельникова // Ученые записки Орловского государственного университета. — 2015. — № 4 (67). — С. 288–291.
3. Онищенко, Г.Г. Молекулярно-генетическая характеристика шига-токсинпродуцирующих *Escherichia coli*, выделенных при вспышке пищевой инфекции в Санкт-Петербурге в 2013 году / Г.Г. Онищенко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70, № 1. — С. 70–81.
4. Комарова, А.М. Синдром гемоколита: трудности дифференциальной диагностики в практике врача / А.М. Комарова, К.Д. Ермоленко, И.В. Раздьяконова // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2018. — Т. 13, № 1. — С. 244–253.
5. Макарова, С.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / С.Г. Макарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, № 3. — С. 202–212.
6. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические подходы к дифференциальной диагностике дифтеритических колитов / В.А. Цинзерлинг, Е.И. Белинская, В.В. Свистунов // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 5–13.
7. Халиулина, С.В. Особенности диагностики и терапевтическая тактика при острых кишечных инфекциях неустановленной этиологии / С.В. Халиулина, В.А. Анохин // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 55–60.
8. Хаертынов, Х.С. Клинико-эпидемиологические особенности кишечных инфекций, протекающих с синдромом гемоколита, у детей / Х.С. Хаертынов, Д.Р. Семенова, К.В. Сушников // Казанский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 208–211.
9. Humphries R.M., Linscott A.J. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. Clin. Microbiol. Rev. 2015; 28(1): 3–31.
10. Cunningham S.A., Sloan L.M., Nyre L.M., Vetter E.A. et al. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture. J Clin Microbiol. 2010; 48: 2929–2933.
11. Плоскирева, А.А. Ротавирусная инфекция у детей и ее сочетанные формы / А.А. Плоскирева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — Т. 142, № 6. — С. 26–30.
12. Литяева, Л.А. Влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на процесс гистаминообразования и развитие аллергопатологии в раннем детском возрасте / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 55–61.

References

1. Molochkova, O.V. Bacterial diarrheas in hospitalized children / O.V. Molochkova, O.B. Kovalev, O.V. SHamsheva, i dr. // Detskie infekcii. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 12–18.
2. Arhipina, S.A. Retrospective analysis of salmonellosis cases in hospitalized patients / S.A. Arhipina, E.F. Mel'nikova // Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. — 2015. — № 4 (67). — С. 288–291.
3. Onishchenko, G.G. Molecular and genetic characteristics of shigatoxin-producing *Escherichia coli* isolated during an outbreak of food infection in Saint Petersburg in 2013 / G.G. Onishchenko, I.A. Dyatlov, E.A. Svetoch, i dr. // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. — 2015. — Т. 70. — № 1. — С. 70–81.
4. Komarova, A.M. Hemocolitis syndrome: difficulties of differential diagnosis in the practice of a doctor / A.M. Komarova, K.D. Ermolenko, I.V. Razd'yakonova // Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya. — 2018. — Т. 13. — № 1. — С. 244–253.
5. Makarova, S.G. Gastrointestinal food Allergy in children / S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishnyova i dr. // Voprosy sovremennoj pediatrii. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 202–212.
6. Cincerling, V.A. Clinical and morphological approaches to the differential diagnosis of diphtheritic colitis // S.V. Haliulina, V.A. Anohin // Infekcionnye bolezni. — 2015. — Т. 13. — № 2. — С. 55–60.
7. Haliulina, S.V. Features of diagnostics and therapeutic tactics in acute intestinal infections of unknown etiology / S.V. Haliulina, V.A. Anohin // Infekcionnye bolezni. — 2015. — Т. 13. — № 2. — С. 55–60.
8. Haertynov, H.S. Clinical and epidemiological features of intestinal infections occurring with hemocolitis syndrome in children // H.S. Haertynov, D.R. Semenova, K.V. Sushnikov // Kazanskij medicinskij zhurnal. — 2013. — № 2. — С. 208–211.
9. Humphries R.M., Linscott A.J. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(1): 3–31.
10. Cunningham S.A., Sloan L.M., Nyre L.M., Vetter E.A. et al. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture. J Clin Microbiol. 2010; 48: 2929–2933.
11. Ploskireva, A.A. Rotavirus infection in children and its combined forms / A.A. Ploskireva // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. — 2017. — Т. 142. — № 6. — С. 26–30.
12. Lytaeva, L.A. Influence of disorders in the formation of intestinal microbiota on the process of histamine formation and the development of allergopathology in early childhood / L.A. Lytaeva, S.Yu. Nosyeva // Journal of Infectology. — 2017. — V. 9. — № 1. — С. 55–61.

Авторский коллектив:

Климова Ольга Ивановна — очный аспирант отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-921-398-78-98, e-mail: oliaklimova@gmail.com

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-755-40-35, e-mail: irinarazd@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Ю.И. Буланьков¹, М.А. Булыгин¹, А.В. Беспалов², К.В. Жданов¹, А.А. Мурачев³, К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

³ 1586 Военный клинический госпиталь, Подольск, Московская область, Россия

Epidemiological and pharmacoeconomic aspects of HIV infection in military

Yu.I. Bulankov¹, M.A. Bulygin¹, A.V. Bespalov², K.V. Zhdanov¹, A.A. Murachev³, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Lyashenko¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

³ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Moscow Region, Russia

Резюме

Цель: определение скрытой заболеваемости и финансовых потерь Минобороны России вследствие увольнения военнослужащих с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, а также установление предполагаемой клинической и фармакоэкономической эффективности мероприятий по раннему выявлению и лечению военнослужащих.

Материалы составили 379 историй болезни пациентов единственного в Вооруженных силах специализированного отделения для ВИЧ-позитивных военнослужащих за 2017–2019 гг., а также различные формы отчетности. Для анализа использованы следующие методы: Марковское моделирование процесса позволило определить QALY (Quality Adjusted Life Years – годы жизни с поправкой на качество) и провести фармакоэкономический анализ «Затраты – эффективность» и «Порог готовности платить». Сравнивались две конкурентные модели, названные «Актуальная ситуация» – без введения алгоритмов раннего выявления и лечения ВИЧ-инфекции и «Прогноз» – при введении указанных алгоритмов.

Результаты: введение обязательного периодического лабораторного обследования 1 раз в 3 года для военнослужащих по контракту позволит увеличить на 55 % выявление ВИЧ-позитивных военнослужащих на ранних стадиях заболевания. При этом раннее назначение антиретровирусной терапии позволит предупредить прогрессирование ВИЧ-инфекции, число военнослужащих, достигших стадии 4 ВИЧ-инфекции, снизится на 35,6 %, а число летальных исходов – на 80,2 % (в 6 раз), что обеспечит существенную экономическую эффективность за счет снижения стоимости лечения и увеличения длительности военной службы. Анализ чувствительности метода показал, что предложенные мероприятия остаются фармакоэкономически высокоэффективными при широкой вариативности исходных данных.

Заключение. По результатам проведенного исследования показано, что существенное улучшение эпи-

Abstract

The goals of the research are to determine the latent morbidity and financial losses of the Russian Ministry of Defense due to the dismissal of service members with HIV infection at symptomatic stages; to establish the supposed clinical and pharmacoeconomic effectiveness of the early detection and treatment of service members.

The materials compile 379 case histories of patients of the only specialized department for HIV-positive military personnel in the Armed Forces for 2017–2019, as well as various reporting forms. The study uses the following methods for the analysis: Markov chains are employed to calculate QALYs (Quality Adjusted Life Years), “cost-effectiveness”, and “willingness to pay”. The research compares two competitive models: “Current Situation” - without the introduction of algorithms for early detection and treatment of HIV infection, and “Prognosis” - with the introduction of these algorithms.

The following results are obtained: implementing a mandatory triennial screening for HIV-antibodies among military personnel allows to raise the detection of HIV-positive military personnel in the early stages of the disease by 55 %. At the same time, early administered antiretroviral therapy prevents the progression of HIV infection, while the number of military personnel who have reached symptomatic stages of HIV infection and the number of deaths decreases by 35,6 % and 80,2 % (six-fold), respectively. The economic effectiveness of these measures includes a reduced cost of treatment and an increased length of military service. The sensitivity analysis of the method shows that the proposed measures remain pharmacoeconomically highly effective with a wide variability of the initial data.

Conclusion. The results of the study demonstrate that a significant improvement of the epidemiological situation in the field of HIV infection in the Armed Forces is achievable at very low economic costs. With the full implementation of the proposed measures, the cohort of military personnel of the Armed Forces is able to achieve the World Health Organization's “90-90-90” criteria of in 3–5 years.

демологической обстановки в области ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах достижимо при очень малых экономических затратах. При полноценной реализации предложенных мероприятий когорта военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации способна достичь критериев Всемирной организации здравоохранения «90-90-90» уже через 3–5 лет.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, Вооруженные силы, военнослужащие, QALY, качество жизни, связанное со здоровьем, анализ «Затраты — эффективность», «Порог готовности платить», Марковская цепь.

Введение

Военнослужащие Минобороны России (МО РФ) составляют отдельную когорту с характерными особенностями течения заболеваний, их выявления и профилактики. Несмотря на наличие факторов военного труда, способствующих передаче ВИЧ, многолетний уровень выявленных случаев ВИЧ-инфекции у военнослужащих кратно ниже, чем в когорте гражданского населения [1], что обусловлено эффективностью барьерных мероприятий при поступлении (призыве) на военную службу. Тем не менее, большая доля (более 15%) клинически манифестных поздних стадий ВИЧ-инфекции у впервые выявленных военнослужащих свидетельствует, что истощенная (истинная) заболеваемость как в Российской Федерации, так и в Вооруженных силах существенно выше.

За последнее десятилетие, особенно с 2016 г., когда была принята «Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» [2], назрела потребность в коррекции подхода к диагностике, лечению, диспансерному динамическому наблюдению (ДДН) и военно-врачебной экспертизе (ВВЭ) ВИЧ-инфицированных военнослужащих по контракту. В сентябре 2019 г. в МО РФ утверждены Методические указания «ВИЧ-инфекция. Диагностика, лечение и профилактика в Вооруженных силах Российской Федерации» (далее — «Указания»), в которых впервые в рамках углубленного медицинского обследования (УМО) всех военнослужащих по контракту не реже чем 1 раз в 3 года предусмотрено скрининговое обследование на ВИЧ-инфекцию [3, 4] и даны разъяснения по определению категории годности к военной службе ВИЧ-инфицированных военнослужащих в соответствии с клинической стадией заболевания, наличием иммуносупрессии, приемом антиретровирусной терапии (АРВТ) и её эффективности (в Центрах по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (далее — Центр СПИД)) в соответствии с Федеральным законом от 30.03.1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распро-

Key words: HIV-infection, military service, military personnel, QALY, HRQoL, cost-effectiveness analysis, willingness to pay, Markov's chain.

странения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)» [5].

Медицинская служба Вооруженных сил Российской Федерации в соответствии с «Планом мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [6] вовлекается в глобальную стратегию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «90-90-90» — ранняя диагностика, высокий охват и эффективность АРВТ [7].

Цель исследования — на основе моделирования эпидемического процесса определить скрытую заболеваемость и финансовые потери МО РФ вследствие увольнения военнослужащих с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний; установить предполагаемую эффективность раннего выявления и лечения военнослужащих для ВС РФ и дать им экономическую оценку с использованием методов «Затраты — эффективность», «Порог готовности платить».

Материалы и методы

Анализ 379 историй болезни первичных и вторичных пациентов специализированного инфекционного отделения МО РФ (2017–2019 гг.), форм отчетности главных инфекционистов округов и флотов 2012–2019 гг., донесений о летальных исходах в адрес главного инфекциониста МО РФ, сведений, полученных в результате анализа Всеармейского регистра ВИЧ-инфицированных военнослужащих.

Пациенты при анализе делились на группы по признаку наличия или отсутствия вторичных заболеваний (стадии 2в, 4а-4в и 2а-б, 3 соответственно). Стадия 5 ВИЧ-инфекции не была установлена ни у одного пациента.

Проведен метаанализ 48 отечественных и иностранных источников, описывающих методологию фармакоэкономических исследований и исследований качества жизни в сфере ВИЧ-инфекции, раз-

витие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах.

Для прогнозирования развития эпидемического процесса использовалась Марковская цепь [8]. Показатели, характеризующие течение ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ, получены из результатов метаанализа и скорректированы с учетом факторов риска, характерных для когорты ВС РФ [9, 10]. Для прогнозирования заболеваемости с 4-го года введения противоэпидемических мероприятий использовались данные о заболеваемости в Вооруженных силах США, где регулярный скрининг на ВИЧ-инфекцию проводится уже более 30 лет [11].

Результаты и обсуждение

Расчетные данные для оценки активности эпидемического процесса и динамики выявляемости ВИЧ-инфекции в ВС РФ указаны в таблице 1.

В исследуемой когорте пациенты в стадии 3 без АРВТ реже (9,63% против 29,9%) переходили в 4 стадию, чем пациенты в стадии 3 на АРВТ, что объясняется длительным сокрытием заболевания

в 3 стадии до перехода в 4, а также легализацией в момент неэффективности АРВТ, проводимой без информирования медицинской службы.

Отмечается отсутствие летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 3 стадии, что говорит об отсутствии фактов девиантного поведения военнослужащих на выявление заболевания. Все летальные исходы произошли у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, что свидетельствует о недостаточной эффективности системы активного раннего выявления заболевания и/или о фактах его длительного сокрытия.

Нами был смоделирован процесс выявления, ДДН и ВВЭ военнослужащих по контракту с ВИЧ-инфекцией при использовании новых организационных подходов к выявлению и лечению инфицированных. Принципиальная схема переходов между состояниями в созданной модели показана на рисунке 1. Стрелками показаны возможные переходы из одного состояния в другое в процессе одного Марковского цикла. За длительность цикла был принят один календарный год. Дисконтирование преимуществ не применялось.

Таблица 1

Исходные данные для построения модели развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции у военнослужащих МО РФ («актуальная ситуация»)

№ п/п	Параметр	Значение
1	Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в МО РФ	0,20‰
2	Частота выявления стадий 2а, 2б, 3 у первичных пациентов с ВИЧ-инфекцией (в % от всех первичных)	84,48%
3	Частота выявления стадий 2в, 4 у первичных пациентов с ВИЧ-инфекцией (в % от всех первичных, кроме летальных исходов)	11,49%
4	Частота летальных исходов у первичных пациентов с ВИЧ-инфекцией (в % от всех первичных)	4,02%
5	Частота начала АРВТ пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 2а, 2б, 3 в первый год после выявления ВИЧ-инфекции	17,00%
6	Частота сохранения повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 на АРВТ прежней стадии (в % от всех получающих АРВТ в стадии 3)	68,66%
7	Частота прекращения АРВТ повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 на АРВТ (в % от всех получающих АРВТ в стадии 3)	1,49%
8	Частота перехода повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 на АРВТ в стадию 4 (в % от всех получающих АРВТ в стадии 3)	29,85%
9	Частота летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 на АРВТ (в % от всех получающих АРВТ в стадии 3)	0,00%
10	Частота сохранения повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 без АРВТ прежней стадии (в % от всех не получающих АРВТ в стадии 3)	73,33%
11	Частота летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 без АРВТ (в % от всех не получающих АРВТ в стадии 3)	0,00%
12	Частота начала АРВТ повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 без АРВТ (в % от всех не получающих АРВТ в стадии 3)	17,04%
13	Частота перехода повторным пациентом с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 без АРВТ в стадию 4 (в % от всех не получающих АРВТ в стадии 3)	9,63%

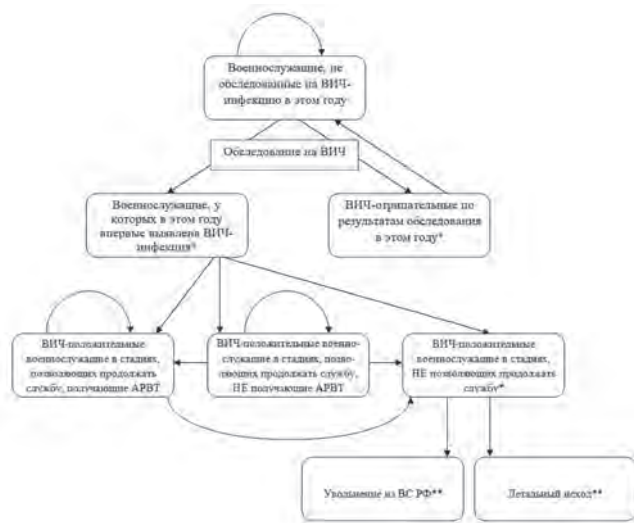


Рис. 1. Принципиальная схема переходов между состояниями в модели: * — транзитное состояние, на конец цикла не содержит элементов; ** — абсорбирующее состояние, не предполагает перехода в какое-либо другое состояние

По результатам полученных данных для обсе-та Марковской модели была составлена матрица, демонстрирующая вероятности переходов из од-ного состояния Марковской цепи в другое (фор-мула 1).

$$\begin{pmatrix} 0,999800 & 0,000029 & 0,000140 & 0,000008 & 0,000023 \\ 0 & 0,68656716 & 0,1492537 & 0 & 0,29850746 \\ 0 & 0,17037037 & 0,73333333 & 0 & 0,0962963 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Формула 1. Матрица Марковской модели «Актуальная ситуация»

Во всех матрицах (формулы 1–3) строка/стол-бец № 1 — здоровые военнослужащие; № 2 — об-следованные пациенты в стадиях 2а, 2б, 3, полу-чающие АРВТ; № 3 — обследованные пациенты в стадиях 2а, 2б, 3, не получающие АРВТ; № 4 — па-циенты с летальным исходом; № 5 — обследован-ные пациенты в стадиях 2в, 4а–4в.

Для оценки эффективности вводимых про-тивоэпидемических мероприятий в сфере ВИЧ-инфекции в ВС РФ была создана конкурентная мо-дель с ожидаемыми показателями процесса («про-гноз»). Матрицы Марковской модели «Прогноз» приведены на формулах 2 и 3.

$$\begin{pmatrix} 0,999550 & 0,000390 & 0 & 0,000008 & 0,000052 \\ 0 & 0,86 & 0 & 0 & 0,14 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Формула 2. Матрица Марковской модели «прогноз» (в первые 3 года)

$$\begin{pmatrix} 0,999750 & 0,000248 & 0 & 0 & 0,000002 \\ 0 & 0,94 & 0 & 0 & 0,06 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Формула 3. Матрица Марковской модели «прогноз» (с 4-го года)

В конкурентной модели Марковский процесс не является однородным, так как в первые 3 года после введения противоэпидемических мероприя-тий и в последующее время прогнозируются раз-личные показатели процесса (рис. 2).

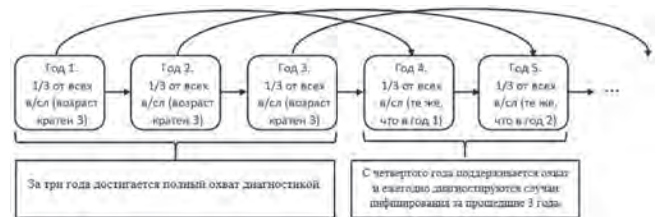


Рис. 2. Неоднородность эпидемического процесса в модели «Прогноз»

При прогнозировании значений конкурентной модели использовались основные постулирован-ные в принятых руководящих документах особен-ности: ранняя диагностика, высокий (до 100% че-рез 3 года) охват АРВТ, высокая (90%) эффектив-ность АРВТ. Показатели заболеваемости спро-гнозированы с учётом данных актуального охвата диагностикой ВИЧ-инфекции в ВС РФ и данных заболеваемости в РФ [1].

Для упрощения оценки в модели мы прене-брегли событиями (переходами из одного со-стояния в другое) увольнения и смерти ВИЧ-положительного военнослужащего по причине, не связанной с ВИЧ-инфекцией, как равновероятны-ми для моделей «Актуальное состояние» и «Про-гноз». Также в модели исключены следующие со-бытия, так как данные события лежат не в сфере здравоохранения, а в правовой сфере:

- переход в следующий цикл (продолжение службы) военнослужащим с ВИЧ-инфекцией в ста-диях, не позволяющих продолжать военную службу;
- переход из состояния «Военнослужащие, у которых в этом году впервые выявлена ВИЧ-инфекция» в состояние «Военнослужащие, не об-следованные на ВИЧ-инфекцию в этом году» (т.е. сокрытие диагноза и уклонение от обследования после первичного выявления).

Рассматривалась эволюция системы за 10-лет-ний период (предполагаемый ход развития эпил-демического процесса в 2020–2029 гг.). Случаи забо-левания, произошедшие до горизонта событий, не учитывались.

С учетом наличия в модели «Актуальная ситуация» недиагностированных случаев ВИЧ-инфекции данная модель пропорционально масштабировалась до количественного соответствия с моделью «Прогноз». Клиническая картина ВИЧ-инфекции зависит не от самого факта постановки диагноза, а в первую очередь от назначения АРВТ. Таким образом, мы предполагаем, что в когорте ВС РФ стадийность процесса у ВИЧ-инфицированных с неустановленным диагнозом соответствует стадийности у пациентов с установленным диагнозом (за исключением пациентов, получающих АРВТ).

Для фармакоэкономического анализа нами использовался наиболее распространенный метод «Затраты — эффективность». Суть данного метода состоит в определении отношения количества затраченных на нововведение денежных средств к полученному эффекту. При этом наиболее предпочтительным критерием полученного эффекта является показатель QALY (Quality Adjusted Life Year — год жизни с поправкой на качество) [12]. QALY — классический инструмент оценки, широко используемый во всём мире и применяемый для сравнения полученного эффекта от медицинских вмешательств [13]. Для его вычисления годы жизни с заболеванием умножаются на индекс качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ, англ. HRQoL — Health Related Quality of Life) при этом заболевании, выраженный в численном соотношении от 0 до 1 (например, 3 года прожитых с КЖСЗ 0,8 составят 2,4 QALY). «Золотым стандартом» в оценке КЖСЗ именно при ВИЧ-инфекции является в настоящее время опросник WHOQoL-HIV или его краткая версия WHOQoL-HIV BREF [14]. Данный опросник для оценки КЖСЗ в Российской Федерации до сих пор не применяется. Для определения QALY мы использовали показатели КЖСЗ, полученные И.М. Улюкиным в Российской когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией: стадия 3 без АРВТ — $84,56 \pm 3,52$, стадия 3 на АРВТ — $88,0 \pm 3,18$, стадия 4 — $76,14 \pm 2,43$, контрольная группа — $89,24 \pm 2,11$ [15,16].

Разница между вмешательствами, выраженная в QALY (Δ QALY), демонстрирует фармакоэкономическое преимущество того или иного вмешательства. Этот подход применим, если оба вмешательства предполагают увеличение показателя QALY. Нами же сравнивались две модели эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, каждая из которых предполагает потерю QALY. В связи с этим нами высчитывался и сравнивался не классический QALY, а «потеря QALY» (годы жизни с заболеванием, умноженные на $(1 - \text{КЖСЗ})$).

Допустимый уровень коэффициента «Затраты — эффективность» («Порог готовности платить») равен утроенному внутреннему валовому продукту (ВВП) страны на душу населения за один

QALY. Если уровень коэффициента «Затраты — эффективность» менее одного ВВП страны на душу населения за один QALY, то вмешательство высоко экономически эффективно и должно широко применяться [17]. ВВП на душу населения в РФ, по данным Международного валютного фонда за 2018 г., составил 29 267 долларов США, по данным Всемирного банка — 27 147 долларов США.

Все показатели были посчитаны в относительных величинах (процентах) от численности личного состава (ЛС) ВС РФ.

Существенными являются и прямые убытки Минобороны России вследствие увольнения военнослужащего в стадии вторичных заболеваний. За идеальную, с точки зрения фармакоэкономики, продолжительность военной службы считали военную службу до достижения предельного возраста пребывания на военной службе. Общепринятая методология изучения влияния конкретного заболевания на потерю лет активной военной службы не разработана. Идеологически данный показатель является схожим с фармакоэкономическим показателем LYG (life years gained — приобретенные годы жизни) — предшественником QALY, но, с точки зрения военного здравоохранения, может иметь даже больший вес, чем показатель QALY. Нами было изучено приобретение человеко-лет активной военной службы вследствие вводимых противоэпидемических мероприятий, которые позволят избежать увольнения ряда военнослужащих в связи с признанием их не годными к военной службе вследствие ВИЧ-инфекции и летальных исходов вследствие ВИЧ-инфекции.

В результате анализа матриц, составленных на основе предложенной Марковской модели, нами были получены следующие результаты.

При проведении противоэпидемических мероприятий в ВС РФ ВИЧ-инфекция будет выявлена накопленным итогом у 0,31% от численности ЛС, в том числе: 0,211% будут продолжать службу в ВС РФ, получая АРВТ; 0,096% будут уволены из ВС РФ в связи с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний; 0,002% случаев окончатся летальным исходом.

При отсутствии противоэпидемических мероприятий к 2030 г. ВИЧ-инфекция будет выявлена накопленным итогом у 0,2% от численности ЛС ВС РФ, в том числе: 0,085% будут продолжать службу в ВС РФ, при этом только 39,12% из них будут получать АРВТ; 0,107% будут уволены из ВС РФ в связи с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний; 0,008% случаев окончатся летальным исходом. Кроме того, невыявленными за 10-летний период останутся 0,110% от численности ЛС ВС РФ. Это именно те люди, которые при сценарии «Актуальная ситуация» «ускользнут» от охвата диагностикой ВИЧ. Кто же они? Именно эти люди

в последующем становятся пациентами, у которых ВИЧ-инфекция выявлена в 4 стадии. И именно из этой группы исходят случаи летальных исходов от ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах.

Динамика развития эпидемического процесса показана на рисунках 3–5. Количество военнослужащих, уволенных с военной службы, уже в 10-летней перспективе демонстрирует тенденцию к снижению (0,096% против 0,107%), а при рассмотрении в отдаленной перспективе снижается значительно. Существенный рост числа военнослужащих, продолжающих военную службу с диагнозом «ВИЧ-инфекция в стадии 3 на фоне АРВТ», потребует от медицинской службы ВС РФ эффективного динамического наблюдения за ними, что будет, в первую очередь, подразумевать отлаженность канала межведомственного взаимодействия с гражданским здравоохранением. Сценарий «Прогноз» позволяет избежать летальных исходов, связанных с ВИЧ-инфекцией, начиная с четвертого года действия мероприятий.

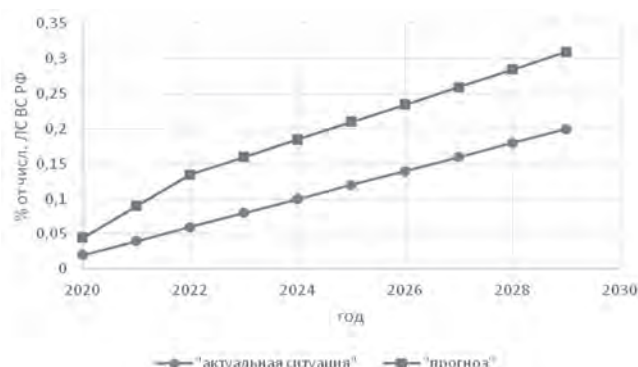


Рис. 3. Заболеваемость личного состава ВИЧ-инфекцией, в % от численности ЛС ВС РФ (накопленный итог)

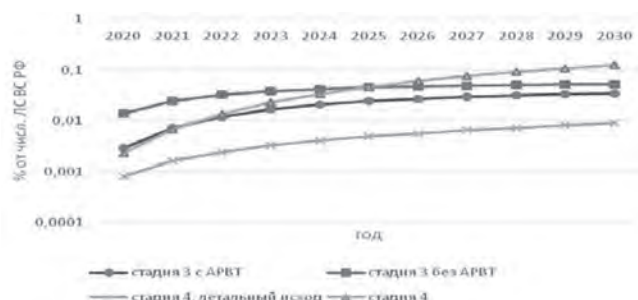


Рис. 4. Заболеваемость личного состава ВИЧ-инфекцией по стадиям, в % от численности ЛС ВС РФ («Актуальная ситуация», накопленный итог)

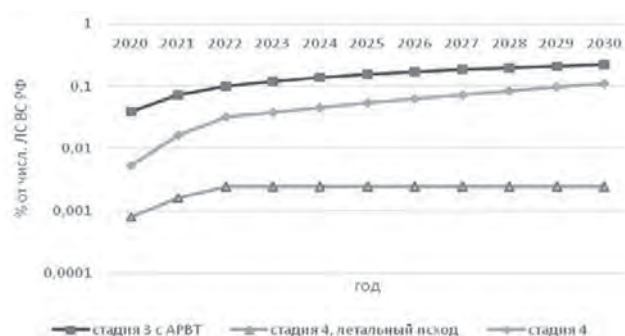


Рис. 5. Заболеваемость личного состава ВИЧ-инфекцией по стадиям, в % от численности ЛС ВС РФ («Прогноз», накопленный итог)

Суммарная потеря QALY в модели «Актуальная ситуация» составила 0,416%. Суммарная потеря QALY в модели «Прогноз» составила 0,319%. Таким образом, введение противоэпидемических мероприятий в сфере ВИЧ-инфекции в десятилетней перспективе позволит «спасти» количество QALY, составляющее 0,097% от численности ЛС ВС РФ (например, при численности личного состава ВС РФ 100 000 человек будет «спасено» 97 QALY). При этом здесь указано фармакоэкономическое преимущество модели «Гипотеза» только с точки зрения КЖСЗ.

Предполагается, что введение модели «Прогноз» потребует дополнительного финансирования только в части, касающейся тестирования на ВИЧ-инфекцию. При этом раннее выявление высвобождает для проведения тестирования средства, сегодня расходуемые на лечение пациентов, выявленных на поздних стадиях.

Все остальные противоэпидемические мероприятия будут выполняться в рамках действующего финансирования. За 10 лет каждый военнослужащий МО РФ в соответствии с руководящими документами подлежит обследованию на ВИЧ-инфекцию в рамках УМО как минимум 3,33 раза. Оценка полной себестоимости выполнения анализа путем суммирования всех прямых и косвенных затрат неосуществима в связи с невозможностью получения точных исходных данных. Однако учитывалось, что расходы на исследование ВИЧ-позитивных образцов значительно возрастают (до 20–25 раз), поскольку включают в себя проведение многоэтапной (экспертной) диагностики [18]. Нами для фармакоэкономического анализа использовалась стоимость, по которой тест-системы закупались для нужд Военно-медицин-

ской академии им. С.М. Кирова. Себестоимость первого этапа диагностики составляла 35 рублей, себестоимость экспертной диагностики составляла 1250 рублей. Затраты на регулярное обследование на ВИЧ-инфекцию 1 военнослужащего за 10 лет в рыночных ценах 2019 г. могут составить $35 \cdot 3,33 + 1250 \cdot 0,31\% = 120,4$ рубля.

За 120,4 рубля мы можем получить 0,00097 QALY, что равносильно 124 123,7 рублям за 1 дополнительно полученный QALY. Таким образом, доказано, что вмешательство, описанное моделью «Прогноз», является высоко экономически эффективным и должно широко применяться.

По данным проведенного исследования, средняя разница между предельным возрастом пребывания на военной службе и возрастом установления стадии 4 ВИЧ-инфекции составила 12,42 года.

В модели «Актуальная ситуация» суммарная потеря лет военной службы (вследствие увольнения с военной службы и летальных исходов) составила 0,721% от численности личного состава ВС РФ. В модели «Прогноз» потеря лет военной службы составила 0,472%. Разница составила 0,249%, что, например, при численности ЛС ВС РФ 100 000 человек будет означать за 10 лет 249 человеко-лет трудопотерь, которые удастся «спасти».

Проведен анализ чувствительности модели. Изучалось влияние на итоговый результат следующих ключевых показателей модели «Прогноз»: заболеваемость, частота выявления заболевания в стадии 4, частота перехода заболевания в стадию 4 отдельно для 1–3 годов действия модели и для 4 и последующих годов действия модели. Также изучалось влияние стоимости тест-систем для проведения исследований на итоговый результат. Наиболее чувствительными для результата оказались отклонение в меньшую сторону показателя «Заболеваемость в 1–3 годы действия модели» (критический коэффициент — 0,03 от прогнозируемой величины) и отклонение в большую сторону показателя «Частота перехода заболевания в 4 стадию в 4 и последующие годы действия модели» (критический коэффициент 7,9 от прогнозируемой величины). Влияние стоимости тест-системы для проведения первого этапа диагностики оказалось несущественным (критический коэффициент 13,94 от прогнозируемой величины). При достижении критических показателей вмешательство перестает соответствовать критериям высокой экономической эффективности ($QALY < BBП$), однако продолжает соответствовать критериям «Порога готовности платить» ($QALY < 3BBП$).

По результатам проведенного исследования показано, что существенное улучшение эпидемиологической обстановки в области ВИЧ-инфекции в ВС РФ достижимо при очень малых экономичес-

ких затратах и базируется на 3 основных нововведениях:

- 1) периодический скрининг всех военнослужащих по контракту;
- 2) беспрепятственный доступ военнослужащих к АРВТ;
- 3) контроль приема АРВТ в рамках ДДН и ВВЭ при взаимодействии с Центрами СПИД.

При полноценной реализации указанных мероприятий когорты военнослужащих ВС РФ способна достичь критериев ВОЗ «90-90-90» уже через 3–5 лет.

Выводы

1. Современный фармакоэкономический анализ элементов системы медицинской помощи военнослужащим Минобороны РФ является осуществимым с использованием относительных показателей и может быть использован как эффективный инструмент.

2. Результаты фармакоэкономического анализа с использованием Марковской цепи подтверждают целесообразность оптимизации системы оказания медицинской помощи военнослужащим Минобороны России в направлении раннего выявления и обеспечения доступа к АРВТ.

3. Доступ к АРВТ предупреждает летальность и прогрессирование ВИЧ-инфекции в когорте военнослужащих.

4. Активное раннее выявление, организация АРВТ и ДДН имеют не только клиническую, но и выраженную экономическую эффективность.

5. Обеспечение доступа военнослужащих к АРВТ позволит продлить их профессиональную пригодность и эффективность, что будет сопровождаться снижением финансовых затрат на подготовку новых военных специалистов.

6. Минобороны России способно опережающими темпами достичь выполнения индикаторов эффективности стратегии противодействия ВИЧ-инфекции «Лечение как профилактика».

Литература

1. Ладная, Н.Н. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». — СПб.: Человек и его здоровье, 2019. — С. 3–12.
2. Распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016 № 2203-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» / Собрание законодательства Российской Федерации. — 2016. — № 44. — Ст. 6159.
3. Жданов, К.В. ВИЧ-инфекция. Диагностика, лечение и профилактика в Вооруженных Силах Российской Федерации (методические указания) / К.В. Жданов [и др.]. — СПб: ВМедА, 2019. — 98 с.
4. Временная инструкция по организации проведения диспансеризации, профилактических и лечебно-оздорови-

тельных мероприятий, диспансерного наблюдения военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации. — М.: ГВМУ, 2019. — 38 с.

5. Федеральный закон от 30.03.1995 № 38-ФЗ (ред. от 23.05.2016) «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) // Собрание законодательства Российской Федерации. — 1995. — № 14. — Ст. 1212.

6. Распоряжение Правительства РФ от 20.04.2017 № 754-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. N 2203-р» (с изменениями на 3 апреля 2019 года) / Собрание законодательства Российской Федерации. — 2017. — № 19. — Ст. 2854.

7. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic Geneva: UNAIDS; 2014. 40 p.

8. Хвещук, П.Ф. Формуляр лекарственных средств: методология разработки / П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова. — СПб: ВМедА, 2002. — 183 с.

9. J. Poorolajal, E. Hooshmand, H. Mahjub, N. Esmailnasab, E. Jenabi. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. Public Health. 2016; 139: 3-12.

10. O. Hamidi, L. Tapak, J. Poorolajal, P. Amini. Identifying risk factors for progression to AIDS and mortality post-HIV infection using illness-death multistate model. Clinical Epidemiology and Global Health. 2017; 5(4): 163-168.

11. Update: Routine Screening for Antibodies to Human Immunodeficiency Virus, Civilian Applicants for U.S. Military Service and U.S. Armed Forces, Active and Reserve Components, January 2013—June 2018. MSMR. — 2018; 25(9): 2-8.

12. Ягудина, Р.И. Методология анализа «затраты — эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. — 2012. — Т. 5, № 4. — С. 3—8.

13. Ягудина, Р.И. QALY: история, методология и будущее метода / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, М.М. Литвиненко // Фармакоэкономика. — 2010. — Т. 3, № 1. — С. 7—11.

14. WHOQOL HIV Group. WHOQOL-HIV for quality of life assessment among people living with HIV and AIDS: results from the field test. AIDS Care. 2004; 16: 882-889.

15. Улюкин, И.М. Динамика показателей качества жизни больных ВИЧ-инфекцией / И.М. Улюкин, В.Ю. Рыбников // Вестник психотерапии. — 2015. — № 54. — С. 120—139.

16. Улюкин, И.М. Влияние антиретровирусной терапии на основные сферы жизнедеятельности больных ВИЧ-инфекцией / И.М. Улюкин // Вестник СПбГУ. Сер. 11. — 2013. — Вып. 2. — С. 153—160.

17. Ягудина, Р.И. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 7—12.

18. Лисицина, З.Н. Затраты на лабораторную диагностику и мониторинг ВИЧ-инфекции согласно стандартам медицинской помощи при болезни, вызванной ВИЧ / З.Н. Лисицина, Л.И. Крутицкая, Н.Е. Дементьева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 84—89.

References

1. Ladnaya N. N. et al. VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g. [HIV-infection in the Russian Federation in 2018]. In: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy VICH-infektsii" [International

Scientific and Practical conference "Relevant Issues of HIV Infection"]. Saint Petersburg; 2019. P. 3-12 (in Russian).

2. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 20.10.2016 № 2203-r «O Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICH-infektsii v RF na period do 2020 g. i dal'neyshuyu perspektivu» [Decree of the Government of the Russian Federation of October 20, 2016 No. 2203-r "On the State Strategy for Countering the Spread of HIV Infection in the Russian Federation for the Period Until 2020 and the Future"]. Sbranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federatsii. 2016; 44: 6159 (in Russian).

3. Zhdanov K. V. et al. HIV infection. Diagnostics, treatment and prevention in the Armed Forces of the Russian Federation (guidelines). Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2019. 98 p (in Russian).

4. Temporary Instruction on the organization of the medical examination, preventive and therapeutic measures, clinical supervision of the military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation. Moscow: Main Military Medical Department; 2019. 38 p (in Russian).

5. Federal'nyy zakon ot 30.03.1995 № 38-FZ (red. ot 23.05.2016) «O preduprezhdenii rasprostraneniya v Rossiyskoy Federatsii zabolevaniya, vyzvaemogo virusom immunodefitsita cheloveka (VICH-infektsii)» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2017) [Federal Law of March 30, 1995 No. 38-FZ (as amended on May 23, 2016) "On Preventing the Spread in the Russian Federation of a Disease Caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV Infection)" (as amended and supplemented, entered into valid from 01/01/2017)]. Sbranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federatsii. 1995; 14: 1212 (in Russian).

6. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 20.04.2017 № 754-r «Ob utverzhdenii plana meropriyatiy po realizatsii Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICH-infektsii v Rossiyskoy Federatsii na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu, utverzhdennoy rasporyazheniem Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 20 oktyabrya 2016 g. N 2203-r» (s izmeneniyami na 3 aprelya 2019 goda) [Decree of the Government of the Russian Federation of April 20, 2017 No. 754-r "On approval of the action plan for the implementation of the State strategy to combat the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period up to 2020 and the future perspective, approved by decree of the Government of the Russian Federation of October 20, 2016. N 2203-r «(as amended on April 3, 2019)]. Sbranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federatsii. 2017; 19: 2854 (in Russian).

7. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic Geneva: UNAIDS; 2014. 40 p.

8. Khveshchuk P.F., Rudakova A.V. Drug Formulary: Development Methodology. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2002. 183 p (in Russian).

9. J. Poorolajal, E. Hooshmand, H. Mahjub, N. Esmailnasab, E. Jenabi. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. Public Health. 2016; 139: 3-12.

10. O. Hamidi, L. Tapak, J. Poorolajal, P. Amini. Identifying risk factors for progression to AIDS and mortality post-HIV infection using illness-death multistate model. Clinical Epidemiology and Global Health. 2017; 5(4): 163-168.

11. Update: Routine Screening for Antibodies to Human Immunodeficiency Virus, Civilian Applicants for U.S. Military Service and U.S. Armed Forces, Active and Reserve Components, January 2013—June 2018. MSMR. — 2018; 25(9): 2-8.

12. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Farmakoeconomika. 2012; 5(4): 3-8 (in Russian).

13. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Litvinenko M.M. Farmakoeconomika. 2010; 3(1): 7-11 (in Russian).

14. WHOQOL HIV Group. WHOQOL-HIV for quality of life assessment among people living with HIV and AIDS: results from the field test. AIDS Care. 2004; 16: 882-889.

15. Ulyukin I.M., Rybnikov V.Yu. Vestnik Psihoterapii. 2015; 54: 120 – 139 (in Russian).

16. Ulyukin I.M. Vestnik SPbGU. Ser. 11. 2013; 2: 153-160 (in Russian).

17. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., T. Nguen. Farmakoeconomika. 2011; 4(1): 7-12 (in Russian).

18. Lisitsina Z.N. et al. VICH-infektsiya i Immunosupressii. 2014; 6(1): 84-89 (in Russian).

Авторский коллектив:

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-98, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

Булыгин Максим Алексеевич — адъюнкт при кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-86-27, e-mail: kotosupa@gmail.com

Беспалов Александр Викторович — научный сотрудник научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, к.т.н.; e-mail: magisterbes@gmail.com

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

Мурачёв Антон Александрович — начальник инфекционного центра 1586 Военного клинического госпиталя; тел.: +7-915-114-18-16, e-mail: lace2004@narod.ru

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-86-27

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-86-27

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕАЛИЗОВАВШЕЙСЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИЕЙ ВИЧ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, М.Д. Ахмедова, Г.К. Худайкулова, Ш.Б. Рахматуллаева
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Anthropometric indices of infants with realized perinatal transmission of HIV

T.A. Daminov, L.N. Tuychiev, M.D. Akhmedova, G.K. Khudaykulova, Sh.B. Rakhmatullaeva
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: оценка антропометрических показателей новорожденных с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ.

Материалы и методы: проанализированы данные основных антропометрических показателей (длина и масса тела, окружность головы и грудной клетки) 147 новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, которые были разделены на 2 группы наблюдения (с реализовавшейся и нереализовавшейся трансмиссией ВИЧ).

Результаты: полученные данные продемонстрировали, что снижение, по сравнению с нормативными параметрами, таких антропометрических показателей, как масса тела, окружность головы и окружность грудной клетки при рождении, является дифференциальным признаком, достоверно характеризующим внутриутробное инфицирование ВИЧ. Показатели длины тела существенно не отклонялись от нормы в обеих группах наблюдения, что, по-видимому, было связано с непродолжительным воздействием ВИЧ на организм ребенка во время беременности.

Ключевые слова: ВИЧ, новорожденные, перинатальная трансмиссия ВИЧ, антропометрические показатели.

Abstract

Purpose of the study: evaluation of the anthropometric parameters of newborns with realized perinatal transmission of HIV.

Materials and methods: The article presents the analysis of the main anthropometric parameters (length, weight, head and chest circumference) of 147 infants born to HIV-infected mothers who were divided into 2 groups of observation (with realized and unrealized transmission of HIV).

Results: These results demonstrate that a reduction in comparison with the normative parameters of anthropometric indicators such as body weight, head circumference and chest circumference at birth, is a distinctive feature, substantiating intrauterine infection with HIV. Indicators body length did not significantly deviate from the norm in both groups observation that, apparently, was associated with a short-term impact of HIV on the child body during pregnancy.

Key words: HIV, newborns, perinatal transmission of HIV, anthropometric indices.

Введение

ВИЧ-инфекция у беременной женщины оказывает негативное влияние не только на ее организм, но и на здоровье плода и новорожденного, когда формируется патология, обусловленная особенностями перинатального периода.

В ходе ряда исследований получены доказательства, что при антенатальном либо интранатальном инфицировании ВИЧ-инфекция прогрессирует быстро в первые месяцы жизни ребенка, нередко летальные исходы [1].

Смертность детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, достигает 11%. До достижения годовалого возраста умирает 35% перинатально инфицированных и 5% неинфицированных ВИЧ детей [2].

При изучении периода новорожденности у детей с перинатальным контактом по ВИЧ особое

внимание исследователей уделяется оценке параметров массы и длины тела ребенка при рождении. Однако большинство исследований по анализу антропометрических показателей новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, проводились в 1990-е гг., и их результаты порой разноречивы. Вместе с тем, результаты данных исследований являются информативными, так как в этом временном периоде была возможность оценить в «чистом виде» влияние на антропометрические показатели новорожденных именно вируса иммунодефицита человека, тогда как в последующие годы, с внедрением Глобальной стратегии профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), определенные трудности представляло наличие большого числа так называемых вмешивающихся факторов (confounding factors) и, прежде всего, воздействие на плод и новорожденного

различных групп антиретровирусных препаратов, применяющихся для предотвращения перинатальной трансмиссии вируса. В связи с этим в данной статье акцент сделан на результатах более ранних исследований.

Так, по данным A. Spinello et al. (1994), L.E. Markson et al. (1996), разница в весе у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных женщин в развитых странах, незначительна [3, 4].

В исследовании, проведенном в Эдинбурге F.D. Johnstone et al. (1996), ученые обнаружили взаимосвязь между ВИЧ и сниженным весом младенцев [5]. В некоторых исследованиях, проведенных в развивающихся странах, также отмечается низкий вес при рождении в случае инфицирования ВИЧ [6, 7]. В частности, исследование в Руанде показало, что дети, родившиеся у матерей с начальными стадиями ВИЧ, имели меньший вес по сравнению с детьми, рожденными неинфицированными женщинами.

Исследования в Найроби показали, что риск родить ребенка с низким весом у ВИЧ-инфицированных рожениц выше в 3 раза [8].

В других исследованиях, проведенных в основном среди пациентов с асимптоматической ВИЧ-инфекцией, существенных различий в весе новорожденных обнаружено не было [9].

Интересны результаты, полученные российскими исследователями. Так, ряд авторов указывают на то, что при рождении ВИЧ-экспонированные дети достоверно отличаются от детей, рожденных ВИЧ-негативными матерями, по антропометрическим показателям, весу, оценке по шкале Апгар [10, 11].

В исследовании, проведенном исследовательской группой В.Н. Тимченко и др. в 2009 г. [12], были проанализированы данные 156 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, из них 58 детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ и 98 родившихся неинфицированными. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий по показателям массы и длины тела, окружностей головы и грудной клетки при рождении. Однако в ходе дальнейшего катамnestического наблюдения у инфицировавшихся перинатально детей наблюдалось отставание по показателю массы тела. Также у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией регистрировалось более позднее начало прорезывания зубов и меньшее количество зубов к первому году жизни.

Ряд зарубежных авторов отмечают, что низкий вес при рождении является независимым прогностическим критерием младенческой смертности в популяции ВИЧ-экспонированных новорожденных [13, 14].

В проведенном в 2009 г. проспективном исследовании V.C. Ezeaka et al. [15] при изучении ан-

тропометрических показателей новорожденных, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, авторами указывается, что в случае ВИЧ-инфекции новорожденные имеют низкий вес при рождении в 3 раза чаще, чем в случаях, когда мать не инфицирована. Однако, помимо действия ВИЧ на вес при рождении, авторы связывают данные закономерности с низким весом и пониженным питанием ВИЧ-позитивных матерей.

В исследовании S. Isanaka (2009) [16] авторы указывают, что росто-весовые показатели ВИЧ-экспонированных детей имеют незначительные различия с таковыми у здоровых детей без перинатального контакта по ВИЧ. В то же время у детей с реализовавшейся перинатальной передачей ВИЧ отмечаются сниженные показатели как веса, так и роста при рождении.

Таким образом, несмотря на достаточно скудные и порой противоречивые литературные данные об особенностях течения периода новорожденности у ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей, можно сделать вывод, что перинатальный контакт по ВИЧ, несомненно, оказывает влияние на состояние здоровья детей, которое выражается в ряде случаев в отставаниях показателей роста и развития. До сих пор не ясно, чем они вызываются — действием ли вируса во время беременности и родов, действием АРВ-профилактики либо другими причинами (сопутствующие заболевания у матери, патология течения беременности и родов и т.д.).

Учитывая, что в Узбекистане до настоящего времени комплексной оценки состояния новорожденных с перинатальной ВИЧ-инфекцией не проводилось, выделение характерных дифференциально-диагностических признаков, позволяющих врачу в ранние сроки заподозрить вертикальную передачу ВИЧ и, следовательно, своевременно решить ряд клинических задач (вопросы иммунизации, профилактики оппортунистических инфекций и др.), является, на наш взгляд, принципиально важным.

Цель исследования — оценка антропометрических показателей новорожденных с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ.

Материалы и методы

Сбор материала осуществлялся на базе родовспомогательного комплекса Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в период с 2007 по 2018 г. Нами проанализированы антропометрические данные 147 новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, а именно: масса и длина тела, окружность головы и грудной клетки при рождении.

ВИЧ-статус детей определялся в соответствии с Национальным клиническим протоколом «Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» либо стандартным методом (ИФА с последующим подтверждением методом иммунного блоттинга) в возрасте 18 месяцев, либо методом ПЦР, проведенным двукратно в возрасте 1–2 месяца и 3–4 месяца.

После верификации ВИЧ-статуса детей антропометрические показатели, полученные при рождении, сопоставлялись между собой в зависимости от реализовавшейся либо нереализовавшейся трансмиссии ВИЧ. Первую (основную) группу наблюдения составили показатели 49 детей, у которых реализовалась перинатальная трансмиссия ВИЧ. Во 2 группу (сравнения) были включены показатели 98 детей, родившихся неинфицированными. Все женщины, дети которых были включены в исследование, получали антиретровирусную профилактику вертикальной трансмиссии ВИЧ во время беременности и родов по стандартным утвержденным схемам в соответствии с Национальным клиническим протоколом передачи ВИЧ от матери ребенку. Однако необходимо отметить, что в группе детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ приверженность матерей к приему АРВ-препаратов была достоверно ниже (43% против 96%), что, вероятно, явилось одной из основных причин инфицирования детей. Также более половины матерей, родивших инфицированных детей, начинали прием АРВ-препаратов в поздние сроки (с 28 недель гестации и позже), что объяснялось как требованиями действующего на тот момент Национального протокола, так и другими обстоятельствами (поздняя постановка на учет в связи с трудовой миграцией, наркопотреблением и др.).

Результаты и обсуждение

Нами проанализированы показатели массы тела новорожденных, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, с учетом реализовавшейся или нереализовавшейся в последующем перинатальной трансмиссии ВИЧ (рис. 1).

Так, у детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ регистрировались очень низкие значения массы тела (менее 2500 г) в 18,8% случаев против 6,1% в контрольной группе (в 3 раза чаще) ($p < 0,05$). Значения в пределах 2500–3000 г также были более характерны для детей, инфицированных перинатально (35,4% против 22,4%). В целом, отставания по данному показателю были выявлены у 54,2% инфицированных младенцев и у 28,5% неинфицированных.

Вместе с тем, нормальные и повышенные показатели массы тела (более 3000 г) с достоверно боль-

шей частотой регистрировались в группе неинфицированных детей (71,4%), тогда как в основной группе данный показатель составил всего 45,9% ($p < 0,05$).

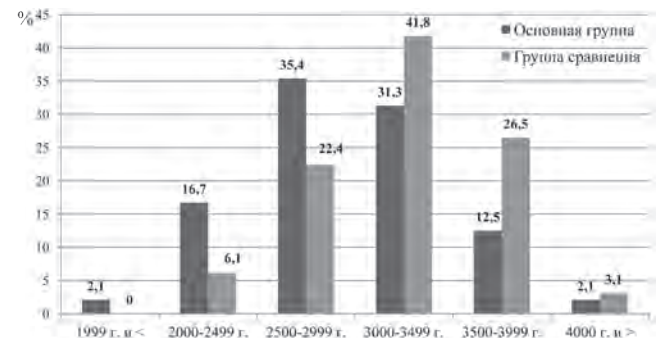


Рис. 1. Показатели массы тела при рождении у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Несколько иные данные получены при анализе показателей длины тела при рождении (рис. 2).

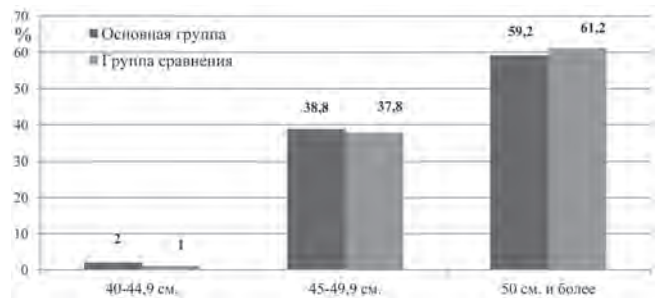


Рис. 2. Показатели длины тела при рождении у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Различия в частоте регистрации как нормальных, так и сниженных показателей длины тела были статистически недостоверны в обеих группах ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что большинство детей родились с нормальными показателями длины тела.

На рисунке 3 представлены данные о показателях окружности головы у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

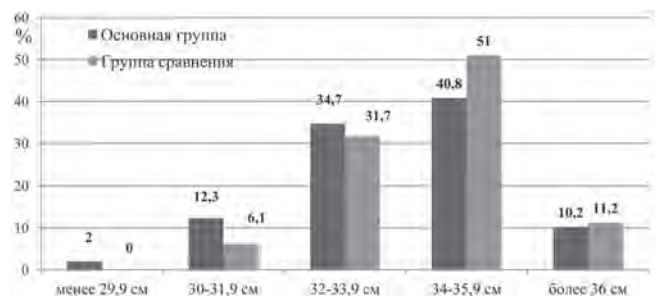


Рис. 3. Показатели окружности головы у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Анализ показал статистически незначимые различия между группами наблюдения. Вместе с тем, очень низкие показатели окружности головы (32 см и менее) чаще регистрировались у детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией (суммарно — в 12,3% случаях против 6,1% в группе контроля). В этой связи данный признак может быть использован в качестве дифференциально-диагностического для характеристики новорожденных, инфицированных ВИЧ внутриутробно.

Нами также изучены показатели окружности грудной клетки у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

Полученные результаты представлены на рисунке 4.

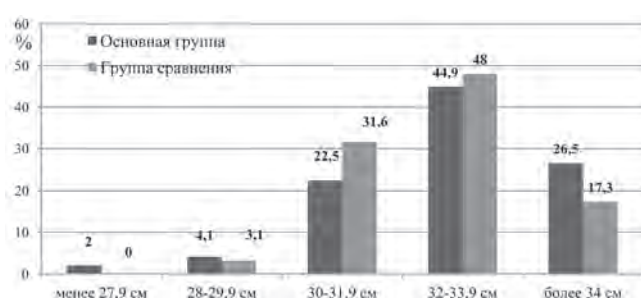


Рис. 4. Показатели окружности грудной клетки у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Относительно удовлетворительные показатели окружности грудной клетки (более 30 см) были сопоставимы в обеих группах наблюдения ($p > 0,05$). Однако низкие значения (28 — 30 см и менее) были более характерны для инфицированных детей и превышали показатели группы сравнения в среднем в 2 раза.

Согласно полученным нами данным, показатель массы тела при рождении явился приемлемым дифференциальным признаком, отличающим перинатально инфицированных детей от неинфицированных ($P < 0,001$). У детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ очень низкие значения массы тела (менее 2500 г) регистрировались в 3 раза чаще, чем у детей, родившихся неинфицированными.

Нами не было выявлено статистических различий при анализе показателей длины тела при рождении, большинство детей из обеих групп наблюдения родились с нормальными параметрами ($p > 0,05$). По-видимому, это объясняется недлительным воздействием ВИЧ на эмбрион. Развивающаяся в данном случае энергетическая недостаточность (как результат дефицита витаминов, микроэлементов вследствие ВИЧ-инфекции у матери) проявляется изначально нарушением показателей массы тела. В дальнейшем, после рождения ребенка при продолжающейся энергетической

недостаточности может ожидаться и замедление прогресса графиков роста.

При оценке показателей окружности головы и окружности грудной клетки также была подтверждена их информативная значимость как критерия возможной перинатальной трансмиссии ВИЧ ($P < 0,001$). Очень низкие показатели окружности головы и низкие значения окружности грудной клетки (28 — 30 см и менее 28 см) также были более характерны для инфицированных детей и превышали показатели группы сравнения в среднем в 2 раза, что можно интерпретировать как результат внутриутробного воздействия ВИЧ.

Суммируя вышеизложенное, для выявления новорожденных групп риска по перинатальному инфицированию ВИЧ в качестве дифференциальных критериев могут быть использованы следующие антропометрические данные: масса тела при рождении, окружность головы и грудной клетки, показатели которых у инфицированных новорожденных имеют меньшие значения по сравнению с неинфицированными и здоровыми детьми.

Заключение

Таким образом, сниженные показатели массы тела при рождении, окружности головы и грудной клетки могут служить ориентировочными признаками, указывающими на возможную внутриутробную инфекцию (в том числе и ВИЧ-инфекцию). В данном случае нельзя исключать и другие инфекции (ЦМВ, герпес и др.), которые вследствие внутриутробного инфицирования могли бы вызвать изменение антропометрических показателей. В этой связи эти критерии являются показанием для комплексного обследования новорожденных на предмет внутриутробного инфицирования, в том числе для направления новорожденного на ПЦР-исследование для ранней диагностики ВИЧ-инфекции как в случаях известного перинатального контакта новорожденного с ВИЧ, так и, что более важно, в случаях, когда на момент родов ВИЧ-статус матери неизвестен.

Литература

1. Barker P. M., Mate K. Elimination mother-to child transmission will require major improvements in maternal and child health services // Health Affairs. -2012. — Vol. 31. — P. 1489-1497.
2. Newell M.-L. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV infected mothers in Africa: a pooled analysis / M.-L. Newell [et al.] // The Lancet. — 2004. — Vol. 364, Is. 9441. — P. 1236-1243.
3. Newell M.-L. Mortality of infected and uninfected infants born to HIVinfected mothers in Africa: a pooled analysis / M.-L. Newell [et al.] // The Lancet. — 2004. — Vol. 364, Is. 9441. — P. 1236-1243.).
4. Markson L. E. et al. Association of maternal HIV infection with low birth weight // J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. — 1996. — Vol. 13, №3. — P. 227-234.

5. Johnstone F. D., Raab G. M., Hamilton B. A. The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics // *Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 88, №3. — P. 321-326.
6. Leroy V. et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994 // *AIDS.* — 1998. — Vol. 12, №6. — P. 643-650.
7. Taha T. E. et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on birth weight, and infant and child survival in urban Malawi // *Int J epidemiol.* — 1995. — Vol. 24. — P. 1022-1028.
8. Braddick M. R. et al. Impact of maternal HIV infection on obstetrical and early pregnancy outcome // *AIDS.* — 1990. — №4. — P. 1001-1005.
9. Gray G., McIntyre J.A., Pettifor J. Difference in growth and illness between breastfed and formula fed infants born to HIV positive women in Soweto. IXth International Conference on AIDS and STD in Africa // *Kampala.* — 1995, Abstract ThB280.
10. Афанасьева, Е.С. Анализ влияния ВИЧ-инфекции как фактора развития задержки внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности / Е.С. Афанасьева, Р.Т. Полянская, В.Б. Цхай // *Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6–10 октября 2003 г.* / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл. ред. В.И. Кулаков. — М., 2003. — С. 15–16.
11. Тропинина, О.В. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов / О.В. Тропинина [и др.] // *Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6–10 октября 2003 г.* / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл. ред. В.И. Кулаков. — М., 2003. — С. 235–236.
12. Тимченко, В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангавадзе // *Журнал инфектологии.* — 2013. — №1. — С. 63–68.
13. Brahmbhatt H. Polygyny, maternal HIV status and child survival: Rakai, Uganda / H. Brahmbhatt [et al.] // *Social Science & Medicine.* — 2002. — Vol. 55, Is.4. — P. 585-592.
14. Cruz M.L.S. Association of body mass index of HIV-1 – infected pregnant women and infant birth weight, body mass index, length, and head circumference: the National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study / M.L.S. Cruz [et al.] // *Nutrition Research.* — 2007. — Vol. 27, Is. 11. — P. 685-691
15. Ezeaka V. C. et al. Anthropometric indices of infants born to HIV-1-infected mothers: a prospective cohort study in Lagos, Nigeria. *International Journal of STD&AIDS*, Vol 20, Issue 8, 2009, P. 24-29.
16. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. *Nutrition Reviews*, Volume 67, Issue 6, 1 June 2009, Pages 343–359, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00207.x>
1. Barker P. M., Mate K. Elimination mother-to child transmission will require major improvements in maternal and child health services // *Health Affairs.* -2012. — Vol. 31. — P. 1489-1497.
2. Newell M.-L. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV infected mothers in Africa: a pooled analysis / M.-L. Newell [et al.] // *The Lancet.* — 2004. — Vol. 364, Is. 9441. — P. 1236-1243.
3. Newell M.-L. Mortality of infected and uninfected infants born to HIVinfected mothers in Africa: a pooled analysis / M.-L. Newell // *The Lancet.* — 2004. — Vol. 364, Is. 9441. — P. 1236-1243.).
4. Markson L. E. et al. Association of maternal HIV infection with low birth weight // *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* — 1996. — Vol. 13, №3. — P. 227-234.
5. Johnstone F. D., Raab G. M., Hamilton B. A. The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics // *Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 88, №3. — P. 321-326.
6. Leroy V. et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994 // *AIDS.* — 1998. — Vol. 12, №6. — P. 643-650.
7. Taha T. E. et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on birth weight, and infant and child survival in urban Malawi // *Int J epidemiol.* — 1995. — Vol. 24. — P. 1022-1028.
8. Braddick M. R. et al. Impact of maternal HIV infection on obstetrical and early pregnancy outcome // *AIDS.* — 1990. — №4. — P. 1001-1005.
9. Gray G., McIntyre J.A., Pettifor J. Difference in growth and illness between breastfed and formula fed infants born to HIV positive women in Soweto. IXth International Conference on AIDS and STD in Africa // *Kampala.* - 1995, Abstract ThB280.
10. Afanasyeva E.S. Analysis of the influence of HIV infection as a factor in the development of intrauterine growth retardation and fetoplacental insufficiency / E.S. Afanasyeva, R.T. Polyanskaya, V.B. Tskhai // *Mother and Child: Materials of the V Russian Forum, Moscow, October 6-10, 2003* / Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; chief editor: V.I. Kulakov. - Moscow, 2003. - P. 15-16.
11. Tropynina O.V. The influence of HIV infection on the course of pregnancy and childbirth / O.V. Tropinina, I.S. Lipatov, Yu.V. Tezikov [and others] // *Mother and Child: Materials of the V Russian Forum, Moscow, October 6-10, 2003* / Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; chief editor: V.I. Kulakov. - Moscow, 2003. - P. 235-236.
12. Timchenko VN, Arkhipova Yu. A., Dzhangavadze ND Immunological and laboratory characteristics of HIV infection in children of the first year of life // *Journal of Infectology.* - 2013. - No. 1. - P. 63-68.
13. Brahmbhatt H. Polygyny, maternal HIV status and child survival: Rakai, Uganda / H. Brahmbhatt [et al.] // *Social Science & Medicine.* — 2002. — Vol. 55, Is.4. — P. 585-592.
14. Cruz M.L.S. Association of body mass index of HIV-1 – infected pregnant women and infant birth weight, body mass index, length, and head circumference: the National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study / M.L.S. Cruz [et al.] // *Nutrition Research.* — 2007. — Vol. 27, Is. 11. — P. 685-691
15. Ezeaka V. C. et al. Anthropometric indices of infants born to HIV-1-infected mothers: a prospective cohort study in Lagos, Nigeria. *International Journal of STD&AIDS*, Vol 20, Issue 8, 2009, P. 24-29.
16. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. *Nutrition Reviews*, Volume 67, Issue 6, 1 June 2009, Pages 343–359, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00207.x>

References

Авторский коллектив:

Даминов Тургунпулат Абигович — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н., академик; e-mail: dr.daminov@mail.ru

Туйчиев Лазиз Ногирович — заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор; e-mail: l_tuychiev@mail.ru

Ахмедова Муборахон Джалиловна — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; e-mail: tmainfection@mail.ru

Худайкулова Гульнара Каримовна — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; e-mail: gulechkauz@rambler.ru

Рахматуллаева Шахноза Бахадиловна — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; e-mail: doctor_shakhnoza@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД 2018–2019 ГГ.

Н.И. Романенкова¹, Н.Р. Розаева¹, М.А. Бичурина¹, О.И. Канаева¹, И.Г. Чхинджерия²,
Л.В. Шишкина³, А.Г. Мадоян⁴, Н.В. Валдайцева⁵

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

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian federation during the period of 2018–2019

N.I. Romanenkova¹, N.R. Rozaeva¹, M.A. Bichurina¹, O.I. Kanaeva¹, I.G. Chkhindzheriya², L.V. Shishkina³,
A.G. Madoyan⁴, N.V. Valdaitseva⁵

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

² Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

³ Centre of Hygiene and Epidemiology in Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Leningrad region, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Centre of Hygiene and Epidemiology in Leningrad region, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией и характеристика ее этиологических агентов на ряде территорий Российской Федерации в 2018–2019 гг.

Материалы и методы: исследовано 7858 проб биологического материала от больных энтеровирусной инфекцией. Выделение и идентификацию энтеровирусов проводили вирусологическим и молекулярно-генетическим методами.

Результаты: течение эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции на разных территориях имели отличия. На одних территориях преобладали заболевания с клиникой энтеровирусного менингита, на других территориях преобладали экзантемные формы заболевания. В Санкт-Петербурге, Архангельской и Саратовской областях удельный вес случаев энтеровирусной инфекции с клинической картиной энтеровирусного менингита достоверно превышал аналогичный показатель для экзантемных форм энтеровирусной инфекции. В Республике Коми, Ленинградской и Мурманской областях доля случаев энтеровирусной инфекции с экзантемными проявлениями была достоверно выше, чем доля заболеваний энтеровирусным менингитом. Энтеровирусы 30 серотипов были детектированы в пробах от больных энтеровирусной инфекцией. Была установлена этиология спорадических и групповых заболеваний энтеровирусной инфекцией с разными клиническими формами. На некоторых территориях были выявлены очаги групповых заболеваний среди детей. Этиологическими агентами групповых

Abstract

Aim: Analysis of enterovirus infection morbidity and characteristics of the etiological agents of this infection on some territories of Russia in 2017.

Materials and methods: We investigated 7858 samples of the biological material from the patients suffering from enterovirus infection. The isolation and identification of enteroviruses were conducted by virological and molecular methods.

Results: The epidemic process and the clinical picture of enterovirus infection on different territories had some peculiarities. On some territories enterovirus meningitis was the predominant form of infection, on other territories enterovirus infection with exanthema prevailed. In Saint-Petersburg, Archangel and Saratov regions the percentage of enterovirus infection cases with the clinical picture of enterovirus meningitis was significantly higher than the percentage of enterovirus infection with exanthema. In the Komi Republic, Leningrad and Murmansk regions the percentage of infection with exanthema was statistically higher than the enterovirus meningitis portion. Enteroviruses of 30 serotypes were detected in the samples of patients suffering from enterovirus infection. We determined the etiology of sporadic and epidemic cases of enterovirus infection represented by different clinical forms. On some territories the epidemic foci of enterovirus infection among children were revealed. The etiological agents of enterovirus meningitis foci in Saint-Petersburg, Murmansk and Saratov regions were Coxsackievirus B5, Coxsackievirus B4 and Echovirus 30. The foci of enterovirus infection with exanthema in Archangel, Leningrad, Murmansk and Novgorod regions were caused by Coxsackieviruses A10, A16 and A6.

заболеваний энтеровирусным менингитом в Санкт-Петербурге, Мурманской и Саратовской областях были энтеровирусы Коксаки В5, Коксаки В4 и вирус ЕСНО30. Групповые заболевания с клиникой вирусной экзантемы в Архангельской, Ленинградской, Мурманской и Новгородской областях были обусловлены энтеровирусами Коксаки А10, А16 и А6.

Заключение: клинические формы энтеровирусной инфекции на отдельных территориях были обусловлены энтеровирусами, которые доминировали в циркуляции на той или иной территории. Этиологическими агентами энтеровирусного менингита были энтеровирусы вида В, чаще всего ЕСНО30, ЕСНО6 и Коксаки В1–6. Этиологическими агентами экзантемных форм энтеровирусной инфекции являлись энтеровирусы вида А (в основном, вирусы Коксаки А разных серотипов и энтеровирус 71 типа).

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, эпидемический процесс, энтеровирусы, циркуляция, детекция, идентификация.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают широкий спектр заболеваний, в том числе с серьезными неврологическими проявлениями, наиболее тяжелыми из которых являются энтеровирусный менингит (ЭВМ), менингоэнцефалит и параличи различной степени тяжести, а также экзантемные заболевания, такие как герпетическая ангина и экзантема полости рта и конечностей [1–7]. В последние годы наметилась тенденция увеличения доли экзантемных форм энтеровирусной инфекции [1, 3, 8–10]. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции (ЭВИ) свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток.

Эпидемические подъемы ЭВМ, которые были обусловлены вирусами ЕСНО разных серотипов (чаще ЕСНО 6 и ЕСНО 30) и Coxsackievirus В1–6, неоднократно регистрировались на различных территориях РФ [4], в том числе на Северо-Западе РФ [2, 5, 6, 7, 10, 11]. Этиологическим фактором экзантемных форм ЭВИ чаще всего являются энтеровирусы вида А: ЭВ71, Coxsackievirus А4, А6, А10 и А16 [1, 3, 10, 12, 13, 14].

Сезонные подъемы заболеваемости, связанной с энтеровирусами (ЭВ), в России отмечаются в летне-осенний период, однако вспышки ЭВИ могут регистрироваться в течение всего года [1, 2, 7, 10, 11]. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [2, 3, 6, 10, 15]. Особенности циркуляции различных серотипов и генотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов до на-

Conclusion: The clinical forms of enterovirus infection on some territories were provoked by enteroviruses which dominated in the circulation on one or other territory. Enteroviruses of species В, mainly Echovirus 30, Echovirus 6 and Coxsackieviruses В1–6 were the etiological agents of enterovirus meningitis. The etiological factors of enterovirus infection with exanthema were Enteroviruses of species А, mainly Coxsackieviruses of different serotypes as well as Enterovirus 71.

Key words: enterovirus infection, epidemic process, enteroviruses, circulation, detection, identification.

стоящего времени не полностью ясны [2, 10, 15]. Согласно данным литературы, непполиомиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость, что подчеркивает важность эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией [16, 17].

Цель исследования — анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией и характеристика этиологических агентов этой инфекции на 14 территориях Российской Федерации в 2018–2019 гг.

Задачи исследования

1. Изучение распространенности энтеровирусной инфекции, в том числе разных клинических форм этой инфекции, на 14 территориях Российской Федерации.
2. Детекция непполиомиелитных энтеровирусов и изучение особенностей циркуляции непполиомиелитных энтеровирусов на 14 территориях России.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией проводили на основе сведений, полученных из формы № 2 государственной статистической отчетности за 2012–2019 гг.

В 2018–2019 гг. на 14 административных территориях Российской Федерации, с которыми сотрудничает Санкт-Петербургский региональный центр (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, было исследовано 7858 проб биологического материала от больных энтеровирусной инфекцией (ЭВИ).

Выделение непполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [18], на культурах

клеток RD и Her-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации микрометодом с использованием специфических диагностических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова на тех культурах клеток, на которых вирусы были изолированы.

Обнаружение РНК энтеровирусов в пробах фекалий и ликвора осуществляли методом ОТ-ПЦР с помощью диагностической тест-системы «АмплиСенс®Enterovirus-FL» производства ООО «ИнтерЛабСервис». Тип энтеровируса определяли путём частичного секвенирования области генома VP1[19] в автоматическом режиме на генетическом анализаторе «GenomeLab™GeXP».

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В изученный период на 14 административных территориях, на которых СПб РЦ осуществляет научную, организационно-методическую и диагностическую деятельность, было зарегистрировано 4867 случаев энтеровирусной инфекции. Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией показал, что в летне-осенний период 2018 и 2019 гг. существенного подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией на территориях СПб РЦ по сравнению с 2017 г. не наблюдалось. Важно отметить, что отдельные клинические формы энтеровирусной инфекции были представлены на разных территориях неодинаково.

На 5 территориях в 2018–2019 гг. преобладали заболевания с клиникой энтеровирусного менингита, доля которых в сумме ЭВИ составила в Санкт-Петербурге 48% и 41% соответственно, в Республике Карелия – 89% и 57%, в Архангельской области – 65% и 47%, в Саратовской области – 65% и 55%, в Новгородской области – 48% (в 2018 г.). На рисунке 1 представлена заболеваемость энтеровирусной инфекцией на 3 территориях.

На 5 других территориях заболевания преимущественно характеризовались клиникой вирусной экзантемы или протекали в форме герпетической ангины. Значительный процент таких форм ЭВИ



Рис. 1. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией в Санкт-Петербурге, Архангельской и Саратовской областях в 2012 – 2019 гг.

был зафиксирован в Республике Коми (61% и 86%), в Мурманской (86% и 88%), Ленинградской (79% и 77%), Костромской (42% и 48%) и Вологодской (58% и 51%) областях. На рисунке 2 представлена заболеваемость энтеровирусной инфекцией на 3 территориях.

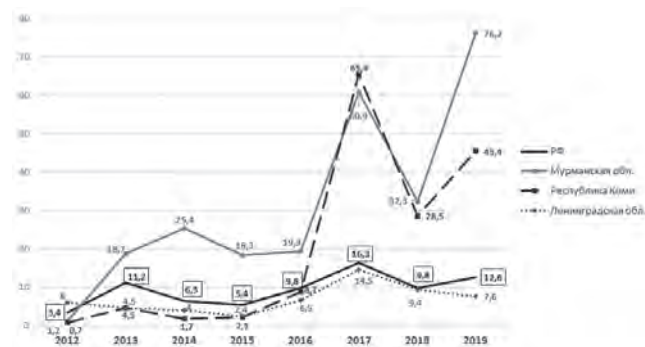


Рис. 2. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией в Республике Коми, Ленинградской и Мурманской областях в 2012 – 2019 гг.

На 6 территориях была проанализирована заболеваемость разными клиническими формами энтеровирусной инфекции за 4 года (2016–2019). Анализ в динамике показал, что в Санкт-Петербурге, Архангельской и Саратовской областях удельный вес случаев ЭВИ с клинической картиной энтеровирусного менингита достоверно превышал ($p < 0,05$) аналогичный показатель для экзантемных форм ЭВИ. В Республике Коми, Ленинградской и Мурманской областях доля случаев ЭВИ с экзантемными проявлениями была достоверно выше ($p < 0,05$), чем доля заболеваний энтеровирусным менингитом (табл.).

Таблица

Доля ЭВИ с разной клинической картиной на 6 территориях России в 2016–2019 гг.

Территории	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	ЭВИ %±m	Экзантемы %±m	ЭВИ %±m	Экзантемы %±m	ЭВИ %±m	Экзантемы %±m	ЭВИ %±m	Экзантемы %±m
Санкт-Петербург	89,6±3,5	2,6±1,8	35,6±3,1	21,5±2,7	48,5±3,6	19,6±2,8	41,0±2,8	29,4±2,3
Архангельская область	43,6±5,6	12,8±3,8	50,7±5,6	49,3±5,6	65,4±5,3	30,8±5,1	46,6±5,3	21,6±4,4

Окончание таблицы

Территории	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	ЭВМ %±m	Экзантемы %±m	ЭВМ %±m	Экзантемы %±m	ЭВМ %±m	Экзантемы %±m	ЭВМ %±m	Экзантемы %±m
Саратовская область	77,7±4,1	16,5±3,7	65,2±2,6	28,8±2,5	64,7±5,8	27,9±5,4	55±5,5	42,5±5,5
Республика Коми	26,7±5,4	26,7±5,4	5,4±0,9	59,5±2,1	7,8±1,7	61,3±3,0	3,2±0,9	86,2±1,8
Ленинградская область	11,3±2,9	50,4±4,6	4,3±1,3	62,2±3,0	1,9±1,1	79,0±3,2	5,2±2,0	77,6±3,9
Мурманская область	7,0±2,1	53,2±4,2	0,5±0,3	78,1±2,0	0,9±0,6	86,0±2,3	0,6±0,3	88,4±1,4

В Санкт-Петербурге в 2018 г. было зарегистрировано 194 случая энтеровирусной инфекции, в том числе 94 случая энтеровирусного менингита. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 3,67 на 100 тысяч населения. Среди больных преобладали дети до 17 лет, которые составили 88,1% от всех больных ЭВИ и 80,8% от больных энтеровирусным менингитом. В 2019 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 310 случаев ЭВИ, в том числе 127 случаев энтеровирусного менингита. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 5,79 на 100 тысяч населения. Показатель заболеваемости ЭВМ составил 2,4 на 100 тысяч населения, что выше среднемноголетнего показателя в 2 раза. В возрастной структуре больных ЭВИ дети до 17 лет составили 83,8%.

В Саратовской области в 2018 г. было зарегистрировано 68 случаев заболевания ЭВИ, из них в 44 случаях был поставлен диагноз «Энтеровирусный менингит». Показатель заболеваемости ЭВИ составил 2,7 на 100 тысяч населения. Среди больных ЭВИ 88,2% были дети до 17 лет, наиболее высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован среди детей 7–14 лет – 15,8 на 100 тысяч населения данной возрастной группы. В 2019 г. в Саратовской области было зарегистрировано 80 случаев ЭВИ, показатель заболеваемости был равен 3,25 на 100 тысяч населения. Показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом составил 1,79 на 100 тысяч населения. Доля энтеровирусного менингита в структуре заболеваемости ЭВИ составила 55,0%. Дети составили 86,4% среди больных энтеровирусным менингитом, наиболее высокий показатель заболеваемости был отмечен среди детей 3–6 лет – 14,2 на 100 тысяч населения данной возрастной группы.

В Архангельской области в 2018 г. был зарегистрирован 81 случай заболевания ЭВИ, из них 53 случая энтеровирусного менингита, показатель заболеваемости ЭВИ составил 7,2 на 100 тысяч населения, показатель заболеваемости ЭВМ – 4,72 на 100 тысяч населения. В 2019 г. показатель заболеваемости ЭВИ был равен 7,9 на 100 тысяч населения (88 случаев ЭВИ). Показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом составил 3,69 на

100 тысяч населения (41 случай ЭВМ). Доля детей среди больных ЭВМ составила 85,4%.

В Ленинградской области в 2018 г. показатель заболеваемости ЭВИ был равен 9,4 на 100 тысяч населения. В структуре клинических форм инфекции, как и в предыдущие годы, преобладали экзантемные формы заболевания (128 случаев из 162), доля которых составила 79,0%. Энтеровирусный менингит составил 2% от всех зарегистрированных случаев ЭВИ. В 2019 г. в Ленинградской области было зарегистрировано 116 случаев ЭВИ, преобладали экзантемные формы заболевания (90 случаев), энтеровирусный менингит составил 5,1% от всех зарегистрированных случаев ЭВИ. Показатель заболеваемости ЭВИ был равен 7,6 на 100 тысяч населения.

В Республике Коми в 2018 г. было зарегистрировано 256 случаев заболевания ЭВИ, из них 157 случаев с экзантемными формами заболевания и 20 случаев энтеровирусного менингита. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 30,3 на 100 тысяч населения. В 2019 г. в Республике Коми показатель заболеваемости ЭВИ составил 45,4 на 100 тысяч населения. Было зарегистрировано 377 случаев заболевания ЭВИ, из них в 325 случаях зафиксированы экзантемные формы заболевания, и только в 12 случаях наблюдалась клиника энтеровирусного менингита.

В Мурманской области в 2018 г. было зарегистрировано 229 случаев заболевания ЭВИ, из них 197 случаев с экзантемными формами заболевания и лишь 2 случая энтеровирусного менингита. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 32,3 на 100 тысяч населения. Удельный вес ЭВМ в структуре ЭВИ был равен 0,9%. Дети до 17 лет составили 99,1% от числа больных ЭВИ. Преобладали экзантемные формы заболевания. Наибольший показатель заболеваемости был зарегистрирован среди детей 1–2 лет – 509,4 на 100 тысяч населения данной возрастной группы. В 2019 г. показатель заболеваемости ЭВИ составил 76,2 на 100 тысяч населения. Удельный вес ЭВМ в структуре ЭВИ составил 0,6%. Заболеваемость ЭВИ была обусловлена преимущественно экзантемными формами. Дети до 17 лет составили 98,7% от всех больных ЭВИ.

Наибольшие показатели заболеваемости были зарегистрированы среди детей 1–2 лет — 1193,0 на 100 тысяч населения данной возрастной группы.

При осуществлении вирусологической диагностики с помощью вирусологического и молекулярного методов были установлены серотипы энтеровирусов, выделенных от больных ЭВИ. В 2018 г. на территориях СПб РЦ было исследовано 4367 проб от больных энтеровирусной инфекцией, при этом было выделено и идентифицировано 458 неполиомиелитных энтеровирусов (10,5%). У части энтеровирусов принадлежность к тому или иному типу была определена в лабораториях ФБУЗ на территориях, часть энтеровирусов была идентифицирована в вирусологической лаборатории СПб РЦ, часть энтеровирусов, которые не удавалось выделить или типировать на клеточных культурах, были идентифицированы специалистами Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной.

В структуре изолированных энтеровирусов лидирующее положение занимали энтеровирусы Коксаки А разных серотипов — 40%. Также в значительном проценте случаев были обнаружены энтеровирусы Коксаки В1–6 (20%), энтеровирусы ЕСНО 6 (18%) и энтеровирусы ЕСНО 30 (11%). Кроме того, в небольшом проценте случаев были идентифицированы вирусы ЕСНО 7, 9, 11, 13 и др. (рис. 3).

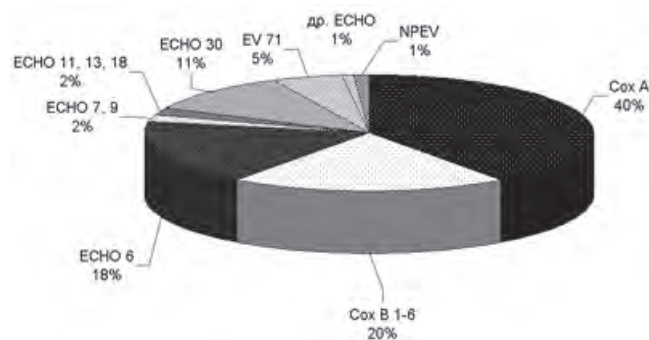


Рис. 3. Спектр энтеровирусов, изолированных из проб от больных энтеровирусной инфекцией в 2018 г.

Большинство идентифицированных энтеровирусов Коксаки А (93%) относились к виду А, 2 вируса (Коксаки А9) принадлежали к виду В и 11 вирусов (2 вируса Коксаки А19 и 8 вирусов Коксаки А22) — к виду С. Среди вирусов Коксаки А вида А преобладали ЭВ Коксаки А4 (35%) и Коксаки А10 (24%). Доля вирусов Коксаки А6 составила 15%, к серотипу Коксаки А16 принадлежали 17% вирусов, вирусы Коксаки А5 и 7 были выявлены в 4% и 1% случаев. Доля энтеровируса 71 составила 5% среди всех выделенных энтеровирусов.

Среди изолированных энтеровирусов Коксаки В1–6 лидировали ЭВ Коксаки В5 (69%). В струк-

туре этой группы вирусов доля энтеровирусов Коксаки В1 и Коксаки В4 составила 11% и 16% соответственно. Процент выделения энтеровирусов Коксаки В2 и В3 был небольшим.

В 2019 г. на 14 территориях СПб РЦ была исследована 3491 проба от больных ЭВИ, было изолировано и идентифицировано 334 неполиомиелитных энтеровируса (9,6%). В структуре изученных энтеровирусов, как и в предыдущем году, преобладали вирусы Коксаки А разных серотипов (42%). Доля вирусов Коксаки В1–6 составила 18%, к серотипу ЕСНО30 были отнесены 11% вирусов, к ЭВ 71 — 9% вирусов и к ЭВ ЕСНО6 — 6% вирусов. Энтеровирусы ЕСНО7, 9, 11, 13, 18, 21 и 25 были обнаружены в небольшом проценте проб от больных, часть выделенных ЭВ (6%) не удалось идентифицировать (рис. 4).

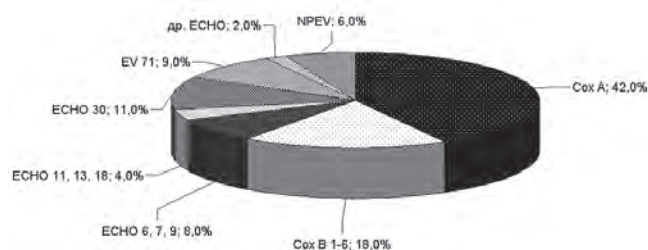


Рис. 4. Спектр энтеровирусов, изолированных из проб от больных энтеровирусной инфекцией в 2019 г.

К виду А вирусов Коксаки А принадлежали 95%, к виду В — 4%, к виду С — менее 1% детектированных у больных ЭВИ вирусов. Среди вирусов Коксаки А, относящихся к виду А, лидировали ЭВ Коксаки А16 (32%) и Коксаки А4 (20%), доля вирусов Коксаки А2, А6 и А10 составила около 15%. Почти половина энтеровирусов Коксаки В1–6 была представлена вирусами Коксаки В5 (45%), доля вирусов Коксаки В3, В1, В4 и В2 составила 22%, 18%, 10% и 5% соответственно.

В 2018–2019 гг. была установлена этиология как спорадических, так и групповых заболеваний ЭВИ с разными клиническими формами. На некоторых территориях были выявлены очаги групповых заболеваний среди детей, в основном, в детских коллективах.

В 2018 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано групповое заболевание среди детей. В одном из детских дошкольных учреждений 3 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет были госпитализированы с диагнозом «Асептический менингит». Клинический материал от 2 больных и 10 контактных был направлен для вирусологического исследования в лабораторию СПб РЦ. Из проб от 2 больных и 7 контактных детей были изолированы неполиомиелитные энтеровирусы. Идентификация вирусов позволила установить этиологический агент заболевания — энтеровирус Коксаки В5.

В Саратовской области в 2018 г. было зарегистрировано 3 случая групповых заболеваний энтеровирусным менингитом. В одной из школ заболело 5 детей, у которых этиологическим фактором оказался энтеровирус ЕСНО30. В кадетской школе ЭВМ был диагностирован у 2 детей, еще 2 ребенка с диагнозом «Энтеровирусный менингит» были выявлены в семейном очаге. В 2019 г. в Саратовской области преобладали спорадические случаи энтеровирусного менингита, этиологическим фактором которых были энтеровирусы Коксаки В5, ЕСНО11 и ЕСНО 13. Кроме того, в летний сезон был зафиксирован занос и распространение среди детей дошкольного возраста, которые общались в зоне отдыха, энтеровируса Коксаки А16. Этот вирус, явившийся этиологическим фактором заболеваний с клиникой вирусной экзантемы, был изолирован у 6 больных детей. Заболевания были зарегистрированы как спорадические случаи, хотя было установлено, что имело место тесное общение между детьми в общей рекреационной зоне на пляже, и эти случаи экзантемных заболеваний можно рассматривать как единый очаг ЭВИ.

В 2019 г. в Архангельской области была зафиксирована циркуляция среди населения энтеровирусов ЕСНО6 и Коксаки В1–6, которые обусловили заболевания энтеровирусным менингитом. Основным этиологическим фактором ЭВМ были энтеровирусы Коксаки В5. На фоне преобладания спорадических случаев энтеровирусного менингита в 2019 г. среди воспитанников детского учреждения в Архангельской области был зарегистрирован групповой очаг ЭВИ с экзантемными формами заболевания. У 8 больных детей в возрасте 1–3 лет была выявлена герпетическая ангина с экзантемными высыпаниями. Этиологическим фактором явились энтеровирусы Коксаки А10 и Коксаки А16.

На территории Ленинградской области в 2018 г. была отмечена активная циркуляция энтеровирусов Коксаки А16 и ЭВ 71 (69% и 19% в структуре выделенных энтеровирусов). Так, среди детей младшего возраста в детских учреждениях было зарегистрировано 2 случая групповых заболеваний ЭВИ (всего 13 человек) с клиникой вирусной экзантемы, которые были обусловлены энтеровирусом Коксаки А16. В 2019 г. в структуре энтеровирусов, вызвавших спорадические заболевания ЭВИ, вирусы Коксаки В4 составили 25%, ЭВ 71 – 13%, вирусы Коксаки А6 и ЕСНО 6 – по 12%.

В Республике Коми этиологическим фактором спорадических случаев ЭВИ с клиникой вирусной экзантемы в 2018 г. оказались энтеровирусы Коксаки А разных серотипов: Коксаки А4, А5, А6, А10 и А16. У больных ЭВМ были выявлены энтеровирусы Коксаки В3, Echo7 и Echo9. В 2019 г. этиологическим фактором экзантемных заболева-

ний чаще всего были энтеровирусы Коксаки А16, вирусы Коксаки А6 и А10 также вызывали ЭВИ с клиникой вирусной экзантемы.

В Мурманской области в 2018 г. был зарегистрирован групповой случай ЭВМ среди воспитанников учреждения круглосуточного пребывания детей. У 3 из 5 больных детей был обнаружен энтеровирус Коксаки В4. При спорадических случаях ЭВИ с экзантемной клиникой были идентифицированы энтеровирусы Коксаки А разных серотипов с преобладанием ЭВ Коксаки А4, А10, А16 и ЭВ 71. В 2019 г. было зарегистрировано 2 групповых случая заболевания энтеровирусной инфекцией с экзантемными проявлениями в детских образовательных учреждениях. Из 14 больных детей у 3 был обнаружен ЭВ Коксаки А16 и у 3 – ЭВ Коксаки А6. Было зарегистрировано еще несколько очагов ЭВИ в детских учреждениях (всего 11 больных). У больных были выделены и идентифицированы энтеровирусы Коксаки А2, А16 и ЭВ 71.

Также были зафиксированы групповые случаи ЭВИ в Новгородской области. В 2018 г. в 2 детских учреждениях 3 детям был поставлен диагноз ЭВИ с клинической картиной вирусной экзантемы. Из проб от всех 6 детей в вирусологической лаборатории СПб РЦ были изолированы и идентифицированы энтеровирусы. Этиологическим агентом заболеваний ЭВИ оказались энтеровирусы Коксаки А6.

Таким образом, в 2018–2019 гг. течение эпидемического процесса и клинические проявления заболеваний ЭВИ на разных территориях СПб РЦ имели существенные отличия. На некоторых территориях значительная часть ЭВИ характеризовалась клиникой энтеровирусного менингита и имела тяжелое или среднетяжелое течение, на других территориях большинство заболеваний сопровождалось экзантемными проявлениями и протекало легко. Необходимо отметить, что в последние годы происходят изменения в структуре клинических форм ЭВИ. На многих территориях начинают преобладать экзантемные формы заболеваний ЭВИ, и наблюдается тенденция смещения клинической картины в сторону более легкого течения заболевания и вовлечения в инфекционный процесс детей младших возрастов. Энтеровирусной инфекцией с клиникой вирусной экзантемы чаще болеют неорганизованные дети в возрасте 1–2 лет, а также организованные дети 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения. Очевидно, что среди детей младших возрастов быстро осуществляется передача инфекции контактно-бытовым путем, что приводит к возникновению групповых заболеваний. Напротив, ЭВИ с клиникой энтеровирусного менингита чаще наблюдаются у детей в возрасте 7–14 лет и нередко у детей 3–6 лет. Групповые заболевания ЭВМ

обычно регистрируются в школах или в детских дошкольных учреждениях. При этом в структуре клинических форм ЭВИ доля тяжелых или средне-тяжелых форм, представленных энтеровирусным менингитом, в последние годы имеет тенденцию к снижению на все большем числе территорий.

Изменения в структуре клинических форм ЭВИ согласуются с процессом смены серотипов энтеровирусов, преобладающих в циркуляции среди населения. До 2016 г. на большинстве территорий СПб РЦ эпидемические подъемы заболеваемости ЭВИ были связаны с активной циркуляцией энтеровирусов вида В, которые обуславливали заболевания энтеровирусным менингитом. Этиологическими агентами ЭВМ чаще были вирусы ЕСНО30, а также вирусы ЕСНО6, ЕСНО9 и Коксаки В1–6 разных серотипов [2, 5, 6, 7, 11]. В 2017–2019 гг. в структуре всех энтеровирусов, детектированных у больных ЭВИ, около 50% составляли ЭВ вида А, циркуляция которых, начиная с 2010 г., становилась все более активной. В последние годы именно энтеровирусы вида А являются ведущими этиологическими агентами заболеваний ЭВИ, протекающих с клиникой вирусной экзантемы. При этом в отдельные годы на территориях СПб РЦ лидирующее положение занимали вирусы Коксаки А разных серотипов. В 2017 г. абсолютным лидером был ЭВ Коксаки А6, который составил 2/3 от общего числа выделенных вирусов Коксаки А. В 2018 г. доля ЭВ Коксаки А6 в структуре выделенных вирусов Коксаки А сократилась в 4 раза, а 1/3 этих вирусов была представлена ЭВ Коксаки А4. В 2019 г. лидирующие позиции среди вирусов Коксаки А занял ЭВ Коксаки А16, составив 1/3 от их числа, доли ЭВ Коксаки А4, А10 и А6 были примерно равны (около 15%).

С 2008 г. в мире отмечена широкая циркуляция вируса Коксаки А6, когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [8, 20, 21]. До этого времени вирус Коксаки А6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа CVA6 [8, 21]. Начиная с 2014 г., вирус Коксаки А6 доминировал среди энтеровирусов, которые вызывали экзантемные формы ЭВИ и герпетическую ангину в России. В 2017 г. его циркуляция была отмечена на 64 территориях Российской Федерации, в том числе на ряде территорий он был причиной вспышечной заболеваемости. Вирус Коксаки А6 явился этиологическим агентом экзантемных заболеваний на 3 территориях Северо-Запада России (в Ленинградской, Мурманской областях и в Республике Коми), обусловив эпидемические подъемы энтеровирусной инфекции на этих территориях [10].

В 2010–2012 гг. на 3 территориях Северо-Запада России (Мурманской, Ленинградской и Новгородской областях) были зарегистрированы групповые заболевания энтеровирусной экзантемой полости рта и конечностей. В эпидемический процесс на всех 3 территориях были вовлечены дети дошкольного возраста. На всех этих территориях был установлен этиологический фактор инфекции – энтеровирус Коксаки А16 [1].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о важности эпидемиологического исследования групповых и спорадических случаев заболевания энтеровирусной инфекцией и о необходимости проведения вирусологического и молекулярно-генетического исследования материала от больных с целью установления этиологического фактора заболевания. После сертификации Российской Федерации в составе Европейского региона как территории, свободной от полиомиелита, возрастает значение эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией [16]. Полученные данные способствуют накоплению новой информации о циркуляции непوليوмиелитных энтеровирусов среди населения. Эти данные также позволяют проследить смену доминирующих в циркуляции серотипов энтеровирусов и помогают понять закономерности развития эпидемического процесса при энтеровирусной инфекции.

Выводы

1. В 2018–2019 гг. течение эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции на разных территориях имели существенные отличия. На одних территориях преобладали заболевания с клиникой энтеровирусного менингита, на других территориях преобладали экзантемные формы заболевания.

2. Ведущие клинические формы энтеровирусной инфекции на отдельных территориях были обусловлены энтеровирусами, которые доминировали в циркуляции на той или иной территории.

3. Этиологическими агентами энтеровирусного менингита были энтеровирусы вида В, чаще всего вирусы ЕСНО30, ЕСНО6 и Коксаки В1–6. Этиологическими агентами экзантемных форм ЭВИ являлись энтеровирусы вида А, в основном, вирусы Коксаки А разных серотипов.

Благодарность

Авторы благодарят всех специалистов учреждений Роспотребнадзора и учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга, Республик Карелия и Коми, Архангельской, Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Новгородской, Псковской, Костромской, Нижегородской, Саратовской областей и Ненецкого автономного округа, принимав-

ших участие в реализации Национальной программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации.

Литература

- Бичурина, М.А. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки А16, на Северо-западе России / М.А. Бичурина [и др.] // Журн. микробиол. — 2014. — № 2. — С. 51–58.
- Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-западе России в 2013 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.
- Голицына, Л.Н. Вирус Коксаки А6 в Российской Федерации в 2014 году / Л.Н. Голицына [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2015. — № 28. — С. 12–20.
- Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.
- Романенкова, Н.И. Вирусы Коксаки В1-6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции / Н.И. Романенкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 65–71.
- Романенкова, Н.И. Непوليوмиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 году / Н.И. Романенкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 98–108.
- Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Инфекция и Иммуитет. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 65–72.
- Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.
- Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg. Infect Dis. 2009 Sep; 15(9):1485-88.
- Романенкова, Н.И. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции непوليوмиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году / Н.И. Романенкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 124–133.
- Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Журн. микробиол. — 2011. — № 6. — С. 32–36.
- Donato C., Le T. H., Nguen T.H., Tran M.H., Le V.D., Ta T.D.N., Nguen V.K., Nguen V.T., Vijaykrishna D. Genetic characterization of Enterovirus 71 strains circulating in Vietnam in 2012. Virology. 2016 Aug;495:1-9.
- Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
- Mirand A., Henqell C., Archimbaud C. et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. Clin. Microbiol. Infect. 2012, 18: 110-118.
- Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг непوليوмиелитных энтеровирусов на территории России в 2008-2011 г. / Н.А. Новикова [и др.] // Журн. микробиол. — 2013. — № 1. — С. 75–78.
- Лукашев, А.Н. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и её роль в структуре инфекционной патологии в мире / А.Н. Лукашев, О.Е. Иванова, Л.В. Худякова // Журн. микробиол. — 2010. — № 2. — С. 113–120.
- Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 55 (8):1–20.
- Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. 157 p.
- Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. Clin. Microbiol. 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.
- Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. Emerg. Infect. Dis. 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.
- He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. J. Clin. Microbiol. 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.

References

- Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. Jurnal microbiologii. 2014; 2: 51-58 (in Russian).
- Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. Jurnal infectologii. 2014. 6(3): 84-91 (in Russian).
- Golitsyna L.N., Zverev V.V., Parfenova N.V. et al. Far Eastern Jurnal infectsyonnoy patologii, 2015, no.285, pp. 12–20. (in Russian)
- Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. Voprosy virusologii. 2008; 53(1): 16-21 (in Russian).
- Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. et al. Jurnal infectologii. 2016; 8(2): 65-71 (in Russian).
- Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N. et al. Jurnal infectologii. 2017; 9(3): 98-108 (in Russian).
- Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. Infectsya i immunitet. 2013; 3(2): 65-72 (in Russian).
- Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.
- Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg Infect Dis. 2009 Sep; 15(9):1485-88.
- Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Bichurina M.A. et al. Jurnal infectologii. 2018; 10(4): 124-133 (in Russian).
- Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Zhurnal mikrobiologii. 2011; 6: 32-36 (in Russian).
- Donato C., Le T. H., Nguen T.H., Tran M.H., et al. Genetic characterization of Enterovirus 71 strains circulating in Vietnam in 2012. Virology. 2016 Aug; 495:1-9.
- Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
- Mirand A., Henqell C., Archimbaud C. et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. Clin. Microbiol. Infect. 2012, 18: 110-118.
- Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. Zhurnal mikrobiologii. 2013; 1: 75-78 (in Russian).
- Lukashev A.N., Ivanova O.E., Khudyakova L.V. et al. Zhurnal mikrobiologii. 2010; 2: 113-120 (in Russian).

17. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2006; 55 (8):1 — 20.

18. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c 2004. 157 p.

19. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

20. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.

21. He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J. Clin. Microbiol.* 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812) 233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812) 233-21-56, e-mail: rozaeva-n@mail.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Чхинджерия Ирина Григорьевна — начальник отдела эпидемиологии Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу; тел.: (812)575-81-04, e-mail: epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru

Шишкина Людмила Викторовна — врач-вирусолог лаборатории особо опасных и вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Санкт-Петербурге; тел.: 8(812)786-87-00, e-mail: laboovi@78cge.ru

Мадоян Анаит Гарниковна — консультант отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по Ленинградской области; тел.: (812) 365-00-26, e-mail: madoyan_ag@47.rospotrebnadzor.ru

Валдайцева Наталия Валентиновна — заведующая отделением вирусологических исследований микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области; тел.: 8(812)448-05-23, e-mail: virus@cge47.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОНЕ COVID-19

О.Л. Екатеринчева¹, А.М. Малкова², В.Е. Карев^{3,4}, И.В. Кудрявцев^{2,5}, Ю.С. Зинченко^{2,6},
Т.Б. Потепун¹, Д.А. Кудлай^{7,8}, А.А. Старшинова⁴

¹ Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁸ Институт иммунологии, Москва, Россия

Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19

O.L. Ekaterincheva¹, A.M. Malkova², V.E. Karev^{3,4}, I.V. Kudryavtsev^{2,5}, Yu.S. Zinchenko^{2,6}, T.B. Potepun¹, D.A. Kudlai^{7,8},
A.A. Starshinova⁴

¹ City Tuberculous Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

⁷ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian

⁸ Institute of Immunology, Moscow, Russian

Резюме

2020 г. начался с самой значимой пандемии XXI в. — COVID-19. Эпидемиологические показатели, характеризующие смертность и заболеваемость COVID-19, продолжают расти ежедневно. Распространение вируса SARS-CoV-2 и проводимые эпидемиологические мероприятия могут повлиять на увеличение заболеваемости туберкулезом, что связано с объективными трудностями в выявлении данной инфекции на фоне COVID-19 и развитием осложнений после перенесенного заболевания. Туберкулез является инфекционным заболеванием, проблема которого по-прежнему актуальна во всем мире. Возможность сочетания данных инфекционных заболеваний может приводить к повышению смертности от туберкулеза на фоне объективного снижения числа заболевших, что связано с трудностями в диагностике и лечении туберкулезной инфекции на фоне COVID-19. Авторами проведен анализ опубликованных в настоящее время данных по проблеме выявления туберкулеза в условиях COVID-19 и представлен клинический случай с описанием трудностей диагностики туберкулеза при сочетании данных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия.

Abstract

2020 began with the most significant pandemic COVID-19 in the history of this century. The epidemiology indicators are growing every day. The spread of COVID-19 may affect an increase in the incidence of tuberculosis, despite a decrease in the incidence rate that is associated with objective difficulties in detecting tuberculosis against the background of COVID-19 and severe complications after the new coronavirus infection. Tuberculosis is one of the infectious diseases, and the problem of its spread continues to be relevant throughout the World. The effect of the SARS-CoV-2 virus can cause certain difficulties in the diagnosis and treatment of tuberculosis infection. The possibility of concomitant these infectious diseases can affect the clinical course of tuberculosis, an influence on mortality of the disease, but at the same time, there is a decrease in the number of cases that is not objective. The authors analyzed the currently published data on detecting tuberculosis in the conditions of the COVID-19 problem and presented difficulties in the diagnosis of COVID-19 and TB concomitant diseases with a description in the clinical case.

Key words: tuberculosis, diagnosis, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic.

Введение

Проблема распространения туберкулезной инфекции не перестала быть актуальной в новых условиях — условиях пандемии New Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) [1, 3]. Существующая необходимость проведения эпидемических мероприятий потребовала ограничений по проведению скрининга туберкулезной инфекции во многих странах, что может ограничивать действие противотуберкулезных программ и помощи больным туберкулезом в разных странах мира [3, 4]. Эксперты ВОЗ, проводя предварительные расчеты эпидемических показателей, констатировали снижение числа заболевших туберкулезом в различных странах мира, что не является благоприятным показателем, так как связано с объективными причинами низкого выявления больных в связи с проведением эпидемических мероприятий по поводу распространения COVID-2019 [2]. В данной ситуации коллеги прогнозируют повышение смертности от туберкулеза на фоне его позднего выявления и объективного снижения числа заболевших лиц [5].

Сегодня не вызывает сомнений факт возможного сочетания двух инфекционных заболеваний и возможность поступления больного туберкулезом в инфекционный стационар [4]. В данных условиях необходимо применение бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования с целью раннего выделения ДНК микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности микобактерий уже в условиях инфекционного стационара с целью подбора и назначения адекватной терапии. Данная необходимость может быть обусловлена прогнозом более тяжелого течения туберкулезной инфекции у больных туберкулезом, о чем говорят в своих публикациях китайские коллеги [6].

Однако существующая трудность диагностики туберкулезной инфекции в обычных условиях, так как диагноз верифицируется только в 48% случаев [7, 8], может значимо усугубиться в условиях пандемии. Схожесть клинических проявлений COVID-19 и туберкулезной инфекции, проявляющихся температурной реакцией, часто субфебрильной, кашлем, снижением аппетита [9], появлением одышки, может вполне свидетельствовать как об одной, так и о другой инфекции. Выделить ДНК вируса SARS-CoV-2 с применением существующих тестов возможно только в 60–70% случаев, что сопряжено с низкой диагностической чувствительностью тестов [10]. В подобных случаях лишь компьютерная томография может служить более чувствительным методом не только для диагностики, но и для дифференциальной диагностики COVID-19 с другими патологическими

состояниями [11]. Следует учесть, что правильно поставить диагноз при подозрении на туберкулез возможно только в случае бактериологического подтверждения диагноза, однако получение гистологического материала возможно для постановки диагноза туберкулеза в условиях отсутствия бактериовыделения [8].

В настоящее время в литературе представлены единичные публикации с описанием сочетания туберкулеза и COVID-19, однако многие авторы указывают на возможные трудности в диагностике специфических изменений на фоне COVID-19 [12]. Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует необходимость проведения своевременной диагностики туберкулеза, в особенности на фоне COVID-19.

Клинический случай

Пациентка Т. (57 лет), неработающая, поступила в противотуберкулезное учреждение с подозрением на инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого.

Из анамнеза: пациентка была направлена на лечение по поводу подозрения на COVID-19 по месту жительства, где была назначена симптоматическая противовирусная терапия без получения значимой положительной динамики.

При выполнении контрольного лучевого исследования органов грудной клетки в июне отмечалось нарастание изменений в обоих легких, что послужило основанием для госпитализации в стационар (рис.1).

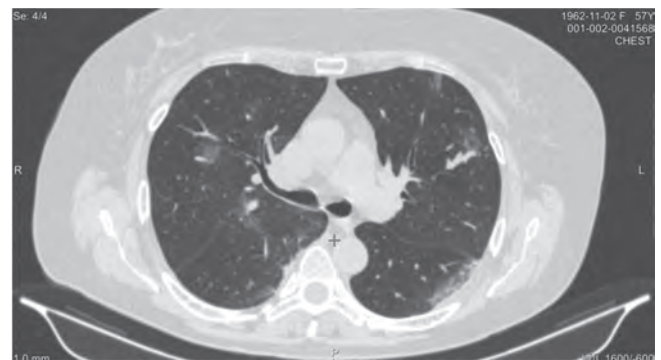


Рис. 1. МСКТ органов грудной полости перед поступлением в инфекционный стационар с нарастанием явлений вирусной пневмонии

Лабораторный тест на COVID-19 показал положительный результат. Был поставлен диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелое течение». Из анамнеза пациентки известно, что проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия гидроксихлорокин сульфатом, азитромицином, напропаринум кальция (раствор для инъекций),

амброксолом гидрохлоридом и парацетамолом, согласно клиническим рекомендациям [13].

Пациентка выписана с улучшением состояния под наблюдение терапевта по месту жительства. Контроль МСКТ ОГК в условиях Мариинской больницы не проводился. Контроль МСКТ выполнен 06.07.2020 г., отмечено увеличение размеров образования в верхней доле левого легкого (рис. 2).



Рис. 2. Проведение МСКТ органов дыхания в инфекционном стационаре в динамике. Отмечено увеличение размеров образования в верхней доле левого легкого

В связи с нарастанием размеров образования в верхней доле левого легкого пациентка направлена к онкологу. Амбулаторно проконсультирована онкологом и была направлена на обследование. 16.07.2020 г. онкологом было рекомендовано обследование у фтизиатра. 20.07.2020 была проконсультирована фтизиатром и направлена на обследование в противотуберкулезный стационар.

Клинический статус пациента

При поступлении у пациента симптомы интоксикации отсутствуют. Отмечаются редкий кашель со скудно отделяемой мокротой, выраженная потливость при физической нагрузке и в ночные часы, чувство сдавленности в грудной клетке в загрудинной области.

Состояние удовлетворительное, не лихорадит. Кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс 76 в одну минуту, ритмичный, наполнение удовлетворительное. Сатурация — 98%. АД 134/95 мм. рт. ст. Тоны сердца ясные. Шумов нет. Дыхание 18 в мин, жёсткое, ослабленное в верхних отделах, прослушиваются рассеянные сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги, безболезненная, край ровный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Пастозность голеней.

Результаты комплексного обследования

На этапе обследования в противотуберкулезном стационаре в мазке слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки от 13.06.2020 г. была выделена ДНК вируса SARS-CoV-2 (положительный результат) и далее получены отрицательные мазки от 7.07.2020 г. на ДНК вируса SARS-CoV-2 с помощью молекулярно-генетического исследования методом ПЦР.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 16.07.2020 г. — положительная, она определяет наличие активности туберкулезной инфекции, что доказано многочисленными исследованиями [14, 15, 16].

По данным лабораторных исследований при поступлении в противотуберкулезный стационар в клиническом анализе крови отклонений не выявлено.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение прямого билирубина (6,3 мкмоль/л) при нормальном уровне общего билирубина (29,9 мкмоль/л), повышение холестерина (7,09 ммоль/л). Остальные показатели были в пределах нормы.

При микроскопии мокроты с окраской по Цилю — Нильсену от 5.08.2020 г., 6.08.2020 г. кислотоустойчивые микобактерии обнаружены не были. Исследование мокроты методом GeneXpert от 10.08.2020: ДНК МТБ не обнаружена.

По данным МСКТ органов грудной клетки от 26.08.2020 г. (рис. 3), в С3 левого легкого субплеврально определяется неправильной формы инфильтрат размерами 40×25 мм с увеличением его размеров в динамике. Одиночные очаговые изменения с четкими контурами сохраняются в С3, С5 справа и в С6 слева без динамики. В субплевральных отделах участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» с динамикой регрессии.

Для гистологической верификации диагноза пациентка была переведена на отделение торакальной хирургии, где 15.09.2020 г. ей была выполнена операция «Расширенная левосторонняя верхняя лобэктомия с систематической лимфодиссекцией». По данным гистологии от 16.09.2020 г.: морфологическая картина в наибольшей степени соответствует инфильтративному туберкулезу легких.

Пациентке был поставлен диагноз впервые выявленного туберкулеза, состояние после расширенной верхней левосторонней лобэктомии от 15.09.2020 по поводу инфильтративного туберкулеза, МБТ(-).

Назначен основной курс химиотерапии с применением 3 препаратов основного ряда с удовлетворительной переносимостью. Лечение и течение специфического процесса у пациентки было без особенностей.

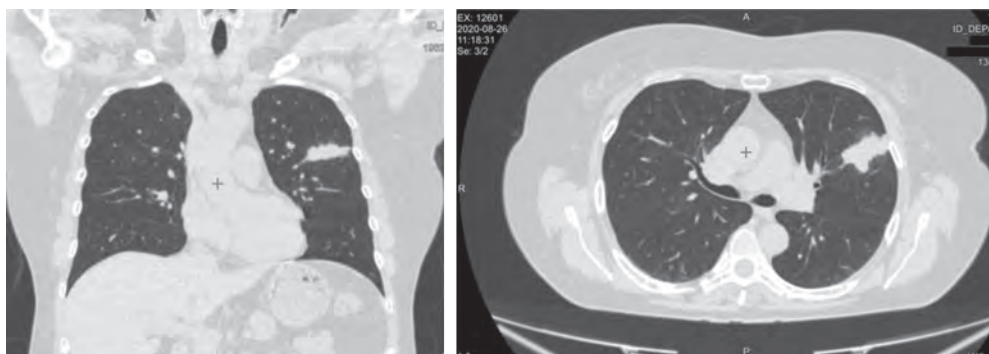


Рис. 3. Данные МСКТ органов дыхания перед проведением оперативного вмешательства

Обсуждение

Анализ литературы показал, что в отечественных и международных базах данных представлены единичные публикации исследований, где упоминается проблема туберкулеза, в том числе при описании клинических случаев сочетания туберкулеза и COVID-19, когда больные поступают в стационары общего профиля с острой симптоматикой, характерной для COVID-19 [1, 17].

Необходимость проведения эпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19 привела к отсутствию возможности проведения скрининга туберкулезной инфекции, а также к прекращению действия многих программ по поддержке больных туберкулезом [18], что, по данным ВОЗ, уже привело к снижению показателя заболеваемости в странах с высоким бременем туберкулеза на фоне ожидаемого увеличения смертности от заболевания в связи с его поздним выявлением [19].

Некоторые исследователи предполагают возможность реактивации туберкулезной инфекции и более тяжелого течения COVID-19 у больных туберкулезом, что связано с развивающейся иммунной супрессией [20].

Туберкулез является одним из инфекционных заболеваний, которое протекает на фоне нарушения адаптивного иммунного ответа, осуществляемого в основном Т-лимфоцитами. Т-хелперы 1 типа (Th1) активируют продукцию IFN γ и TNF α , что способствует активации антимикробной защиты за счет повышения пула макрофагов соединительной ткани, Т-хелперов 17 и нейтрофилов периферической крови, которые способствуют проникновению в очаг микобактерий, вызывающих повреждение окружающих тканей [21].

По данным проведенных патолого-анатомических исследований, у больных COVID-19 в органах иммунной системы выявлены изменения, напоминающие изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД, с разной степенью гиперплазии Т-зависимых и реже В-зависимых зон лимфоидной ткани с явлениями аутоцитотоксии [22]. В тя-

желых случаях COVID-19 происходит развитие «цитокинового шторма», характеризующегося выработкой сосудистого фактора роста (VEGF), белка моноцитарной хемоаттракции-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительно IL-6 [23]. Активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия, а также индуцирует лейкоциты через протеолитические фрагменты белков C3a и C5a к выработке провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- γ [24]. Данные изменения могут быть причиной изменения клинической симптоматики и течения туберкулезной инфекции, а также трудностей диагностики и лечения заболевания.

В одной из последних публикаций коллеги обращают внимание на необходимость пересмотра возможностей иммунологических тестов (IGRA-тестов) в диагностике туберкулезной инфекции [18] в сочетании с молекулярно-генетическими и лучевыми методами, которые могут быть полезны в условиях необходимости формирования группы риска по развитию и тяжелому течению COVID-19 [25, 26].

Заключение

Сегодня все мировое сообщество столкнулось с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая обострила проблемы, существовавшие до пандемии. Туберкулез по-прежнему представляет угрозу жизни, а для здравоохранения — проблему во многих странах. В настоящее время в некоторых публикациях коллеги указывают на существующую вероятность ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу на фоне распространения COVID-19, что связано с необходимостью изоляции, нарушением процесса выявления туберкулеза, а также риском реактивации туберкулеза у ранее перенесших заболевание и у лиц с латентной туберкулезной инфекцией, а также вероятность развития тяжелых проявлений COVID-19 у больных туберкулезом. Сегодня очевидно, что нам придется столкнуться не только с проблемой диагностики и лечения COVID-19, но и с проблемой сочетания данной инфекции с туберкулезом и ко-инфекцией.

Очевидно, необходим дальнейший анализ данных о течении COVID-19 у больных туберкулезом и течении заболевания после перенесенной вирусной инфекции, что потребует более детального изучения патоморфоза двух инфекционных заболеваний. Полученные данные позволят разработать и усовершенствовать имеющиеся методы диагностики и разработать новые критерии прогноза течения туберкулезной инфекции в условиях распространения COVID-19. Применение уже накопленного опыта и получение новых результатов исследований должны помочь предотвратить ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях пандемии COVID-19 в России и других странах мира.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. doi:10.1183/13993003.01708-2020.
2. Glaziov P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv and bioRxiv. DOI: 10.1101/2020.04.28.20079582
3. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. — Geneva: WHO (2019) 265.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. — Geneva: WHO (2018) 270.
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. — 2019. — 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.
6. Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, Brossier F, Bernard C, Sougakoff W, Jarlier V, Robert J. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc. and lung dis*. 2018; 22(1):54 — 59. DOI: 10.5588/ijtld.17.0387.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. — Geneva: WHO, 2017. — 250p.
8. Al-Omari A, Alhuqbani WN, Zaidi ZRA, Al-Subaie FM, Alanoud M, Hindi AM, Abogosh KA et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 1876-0341. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003
9. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
10. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Faqih F., Alharthy A., Noor A., Balshi A., Balhamar A., Karakitsos D. COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report RSS. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2020; 31: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101146>.
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 6 от 24.04.2020). — 165 с.
14. Довгальук, И.Ф. Патоморфоз и диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / И.Ф. Довгальук [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. — 2004. — № 1. — С. 33 — 36.
15. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018; 1(2):32 — 39.
16. Starshinova A.A., Dovgalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest ®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*. 2020. Т. 9. № 4. С. 335-346.
17. Старшинова, А.А. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19 / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгальук // Тихоокеанский журнал. — 2021. — № 1. — С. 1609 — 1175.
18. Hogan BA, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker Ch, Hamlet A, Smith JA, Winskill P, Verity R, Baguelin M, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1132—41 Published Online July 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6).
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. — Geneva: WHO. 232. ISBN 978-92-4-001313-1
20. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
21. Zhang B, Zhou X, Zhu Ch, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Li Zhu, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:420 — 422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
23. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. 10.1126/science.abb8925.
24. Ciceri F., Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020;22(2):95-97. PMID: 32294809.
25. Старшинова, А.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — № 19 (2). — С. 42 — 50.
26. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch., Fan L., Wang X., Cheng M., Lijun Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*.2020; doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795.

References

1. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. doi:10.1183/13993003.01708-2020.
2. Glaziov P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv and bioRxiv. DOI: 10.1101/2020.04.28.20079582
3. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. — Geneva: WHO (2019) 265.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. — Geneva: WHO (2018) 270.
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. — 2019. — 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.
6. Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, Brossier F, Bernard C, Sougakoff W, Jarlier V, Robert J. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc. and lung dis*. 2018; 22(1):54 – 59. DOI: 10.5588/ijtld.17.0387.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. — Geneva: WHO, 2017. — 250p.
8. Al-Omari A, Alhugbani WN, Zaidi ZRA, Al-Subaie FM, Alanoud M, Hindi AM, Abogosh KA et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 1876-0341. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003
9. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
10. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Faqih F., Alharthy A., Noor A., Balshi A., Balhamar A., Karakitsos D. COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report RSS. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2020; 31: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101146).
13. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" (version 6 of 04.24.2020) -165s.
14. Dovgalyuk I.F., Skvortsova L.A., Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A. Pathomorphism and diagnosis of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children // *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2004. — No. 1. — S.33-36.
15. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018; 1(2):32 – 39.
16. Starshinova A.A., Dovgalyuk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest ®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*. 2020. T. 9. № 4. С. 335-346.
17. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis in the structure of comorbid pathology in patients with COVID-19. *Pacific Journal*. 2021; 1: 1609-1175.
18. Hogan BA, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker Ch, Hamlet A, Smith JA, Winskill P, Verity R, Baguelin M, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1132 – 41 Published Online July 13, 2020 https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. — Geneva: WHO. 232. ISBN 978-92-4-001313-1
20. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
21. Zhang B, Zhou X, Zhu Ch, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Li Zhu, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:420 – 422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
23. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. 10.1126/science.abb8925.
24. Ciceri F., Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020;22(2):95-97. PMID: 32294809.
25. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlai D.A. New coronavirus infection: features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (2): 42-50.
26. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch., Fan L., Wang X., Cheng M., Lijun Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*.2020; doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795.

Авторский коллектив:

Екатеринчева Ольга Львовна — врач-фтизиатр отделения для лечения больных туберкулезом Городской туберкулезной больницы № 2; e-mail: olga.ekaterincheva@ya.ru

Малкова Анна Михайловна — младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: anya.malkova.95@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделом, заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович — старший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; заведующий лабораторией общей иммунологии Института экспериментальной медицины, к.б.н.; e-mail: igorek1981@yandex.ru

Зинченко Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; врач-пульмонолог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: +7-921-373-45-18, e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru

Потепун Татьяна Борисовна — заведующая отделением для лечения больных туберкулезом Городской туберкулезной больницы № 2, e-mail: btbc2@zdrav.spb.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 Института иммунологии, д.м.н.; тел.: +7-985-761-02-37, e-mail: D624254@gmail.com

Старшинова Анна Ангреевна — начальник Управления научными исследованиями Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almzovcentre.ru

СИНДРОМ «РУКА–НОГА–РОТ», АССОЦИИРОВАННЫЙ С СОЧЕТАННОЙ ЭНТЕРОВИРУСНО–СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У РЕБЕНКА

И.Л. Горишна¹, Л.А. Волянская¹, О.Н. Дывоняк², О.Р. Боярчук¹, Э.И. Бурбела¹, У.М. Мудрык¹

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

²Тернопольская городская детская клиническая больница, Тернополь, Украина

Hand, foot and mouth disease associated with streptococcus infection in a child (clinical case)

I.L. Horishna¹, L.A. Volyanskaya¹, O.N. Dyvonyak², O.R. Boyarchuk¹, E.I. Burbela¹, U.M. Mudryk¹

¹ Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ternopil, Ukraine

² Ternopil City Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Резюме

В представленном клиническом случае сочетание двух возбудителей (энтеровируса и стрептококка) обусловило тяжелое и атипичное течение синдрома «рука-нога-рот» у ребенка младшего школьного возраста. Энтеровирусная инфекция, с первых дней заболевания представленная типичной локализацией первичных элементов сыпи и характерным интоксикационным синдромом, подтверждена выявлением РНК энтеровирусов в испражнениях. Течение заболевания было волнообразным. В первую волну высыпания на коже, сопровождавшиеся болезненностью и зудом, соответствовали классической ЭВИ по характеру элементов, их локализации и сочетались с поражением эпителия слизистых оболочек рта. Начиная с 5-х суток заболевания, на фоне усиления выраженности интоксикационного синдрома появились буллезные элементы на коже конечностей, обнаружено превышение допустимых значений антистрептолизина-О в 12 раз, а при посеве материала из трещин угла рта выделен *Streptococcus pyogenes* 10⁶ КУО, что указывало на сочетание синдрома «рука-нога-рот» со стрептококковой инфекцией. Онихоматезис в периоде реконвалесценции ретроспективно свидетельствовал о доминирующей роли энтеровируса в представленном клиническом случае.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, синдром «рука-нога-рот», стрептококковая инфекция, дети.

Введение

На протяжении последних лет во всем мире наметился значительный рост заболеваний, вызванных энтеровирусами. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) — это гетерогенная по своей антигенной структуре группа антропонозных заболеваний, которые характеризуются интоксикационным синдромом и полиморфизмом клинических проявлений [1, 2]. Появление новых серотипов этих вирусов (Коксаки А6, Энтеровирус D68, Энтеровирус 71) вызывает в мире очередные эпидемические всплески каждые 3–4 года [1]. Характерные фекально-оральный,

Abstract

In the presented clinical case, the combination of two pathogens (enterovirus and streptococcus) caused a severe and atypical course of the hand-foot-mouth syndrome in a child of primary school age. EVI from the first days of the disease represented by the typical localization of the primary elements of the rash and the characteristic intoxication syndrome was confirmed by the detection of enterovirus RNA in the feces. The course of the disease was undulating. In the first wave, skin rashes accompanied by soreness and itching corresponded to the classical EVI in terms of the nature of the elements, their localization and were combined with lesions of the epithelium of the oral mucosa. Starting from the 5th day of the disease, against the background of an increase in the severity of intoxication syndrome, bullous elements appeared on the skin of the extremities, an excess of the permissible values of antistreptolysin-O was found 12 times, and when sowing material from cracks in the corner of the mouth, *Streptococcus pyogenes* 10⁶ KUO was isolated, which indicated a combination of the syndrome Hand-foot-mouth with streptococcal infection. Onychomadesis in the period of convalescence retrospectively testified to the dominant role of enterovirus in the presented clinical case.

Key words: Enterovirus infections; hand, foot, and mouth disease; streptococcal infection; children.

капельный и трансплацентарный механизмы передачи обеспечивают значительный уровень заболеваемости с пестрой клинической симптоматикой, особенно среди детей [1, 3]. Особого внимания клиницистов требуют нетипичные проявления этой инфекции в связи с определенными особенностями редких клинических симптомов, возникновение которых не всегда сразу может быть связано только с ЭВИ. Поэтому они требуют углубленной дифференциации с другими нозологиями и рассмотрения возможности сочетанного участия в патологическом процессе нескольких возбудителей.

Клинический случай

Девочка 6 лет находилась под наблюдением в течение 16 суток стационарного лечения и 1 месяца дальнейшего амбулаторного наблюдения после клинического выздоровления.

Ребенок поступил на 6-е сутки от начала заболевания в инфекционное отделение Тернопольской городской детской клинической больницы. При поступлении доминирующей жалобой было наличие множественных буллезно-пятнисто-папулезных высыпаний преимущественно на нижних конечностях (тыльной поверхности стоп, голенях и коленях), ягодицах, локтях и единичных высыпаний на тыльной поверхности рук и ушах. Также девочка жаловалась на общую слабость, сниженный аппетит.

Из анамнеза заболевания известно, что первыми проявлениями болезни были фебрильная лихорадка и катаральные симптомы со стороны глотки (покашливание, со слов матери). В конце 3-х суток на ягодицах появились первые три изолированных ярко-красных пятна среднего размера правильной круглой формы с четкими краями на неизменном фоне кожи. На следующие (4-е) сутки на месте последних образовались везикулы, появились новые пятнисто-папулезные высыпания, которые обильно распространились по всей поверхности ягодиц, на ноги и локти. Тогда же единичные аналогичные элементы появились на ушах и кистях рук. Начиная с 5-х суток заболевания, все имеющиеся на коже больной элементы высыпаний преобразовались в везикуло-буллезные, а отдельные из них слились между собой. Высыпания сопровождались болью и зудом. В это время наблюдалось усиление интоксикационного синдрома: у девочки развилась слабость, она стала капризной, полностью исчез аппетит, но температура тела нормализовалась. Буллезные высыпания и усиление сим-

птомов интоксикации обусловили направление ребенка на стационарное лечение.

До момента данного заболевания девочка росла и развивалась соответственно ее возрасту, отдельные нетяжелые респираторные эпизоды повторялись 3–4 раза в год, вакцинирована согласно Национальному календарю прививок. Данный эпизод не связан со вспышкой клинически похожих заболеваний в окружении ребенка.

При поступлении на стационарное лечение общее состояние девочки средней тяжести за счет кожного и интоксикационного синдромов. Положение в кровати вынужденное: на спине с полусогнутыми ногами. Кожа бледно-розовая с множественной полиморфной, папулезно-везикулезно-буллезной экзантемой размером от 0,4 до 6,0 см в диаметре, с серозно-геморрагическим содержимым ее полостных элементов, которые локализовались на неизменном фоне кожи. Более обильной сыпь была на коленях, голенях, тыле обеих стоп, ягодицах. Единичные пятнисто-папулезные высыпания обнаружены на правой ушной раковине и обоих локтях. Остальная поверхность кожи (голова, шея, туловище) чистая (рис. 1). Слизистая конъюнктив гиперемирована. Двусторонний ангулярный хейлит, больше справа. Язык влажный с белыми паутинными налетами вдоль центральной оси, ближе к правому краю выявлена округлая болезненная афта 0,3×0,6 см (см. рис. 2). Мягкое небо и задняя стенка глотки не изменены, миндалины рельефные, без налетов, выступают за пределы дужек и на ¼ перекрывают зев (см. рис. 2). Пальпируются подчелюстные, передние шейные, паховые лимфоузлы: мелкие, размерами 0,5×0,7 см, не спаянные между собой и с окружающими тканями, эластичные, подвижные, безболезненные.



Рис. 1. Локализация высыпаний в день госпитализации (6-е сутки болезни)



Рис. 2. Единичный элемент на языке и хейлит в день госпитализации (6-е сутки болезни)

Менингеальные симптомы отрицательные. Физикальные данные со стороны сердца, легких и живота соответствуют возрасту. Мочеиспускание регулярное, суточный диурез в норме. На момент поступления под наблюдение испражнений не было в течение 3 суток.

При динамическом наблюдении в течение первых 2 суток стационарного лечения (7–8-е сутки болезни) сохранялись предыдущие жалобы, свежие элементы высыпаний не появлялись, температура тела в норме. На протяжении 3–5-х суток пребывания в стационаре (9–11-е сутки болезни) возникли жалобы на сильную боль в животе. Пальпаторно живот мягкий, чувствительный в обеих подвздошных областях, урчит при пальпации слепой и сигмовидной кишок. При осмотре кожи новых высыпаний нет, везикулы начали подсыхать, кое-где покрылись корочками, некоторые из них начали отторгаться, афта эпителизировалась.

Ребенок консультирован хирургом, острая хирургическая патология исключена. Проведена очистная клизма, учитывая отсутствие стула на протяжении 4 дней, после чего боли в животе прекратились.

На 6-е сутки стационарного лечения (12-е сутки болезни) появились свежие элементы мелких петехиальных высыпаний (0,1–0,2 см) на тыльной и подошвенной поверхностях стоп и кистях обеих рук (рис. 3). На следующий день их количество увеличилось. Начиная с 8-х суток стационарного лечения (14-е сутки болезни), свежих высыпаний не было, петехии пигментировались, на месте булл образовались корочки, которые постепенно отторглись, эпидермис под ними эпителизировался

(рис. 4). Стационарное лечение длилось 16 дней, в удовлетворительном состоянии девочка передана под амбулаторное наблюдение.

В общем анализе крови на момент госпитализации лимфоцитоз (49%), СОЭ 35 мм/ч. Нормализация показателей общего анализа крови наступила только на амбулаторном этапе наблюдения.

Антистрептолизин-О (АСЛ-О) превышал допустимые значения в 12 раз: 1818 IU/ml при референтных значениях у детей < 150 IU/ml. В венозной крови микроорганизмы не выявлены, не выявлены они и в содержимом булл. При посеве материала из трещин угла рта выделен *Streptococcus pyogenes* 10⁶ КУЕ. Определение Ig М к VZV дало отрицательный результат – 0,51 (Abs|cov норма 0–0,8). При исследовании испражнений выявлена РНК энтеровирусов. Учитывая совокупность клинических проявлений и данных дополнительных обследований, установлен клинический диагноз: «Сочетанная энтеровирусно-стрептококковая инфекция, буллезная форма, тяжелой степени».



Рис. 3. Геморрагические высыпания на стопах (12-е сутки болезни)

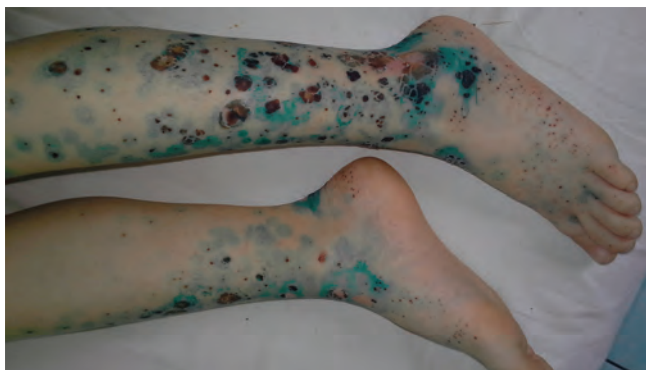


Рис. 4. Эволюция буллезно-везикулезных элементов: корочки и десквамация на момент выписки из стационара (16-е сутки болезни)

Учитывая вирусно-бактериальный причинный фактор и тяжесть течения микст-инфекции, была назначена антибактериальная терапия (цефазолин), внутривенный 10% поливалентный иммуноглобулин 0,2 мг/кг капельно в течение 2 суток подряд в комбинации с инфузионной дезинтоксикационной терапией. Учитывая вероятность повторного инфицирования полых элементов в связи с их повреждением, применялись местные антисептические средства после каждой гигиенической ванны.

Девочка была повторно осмотрена через месяц. Соматически здорова, кожа обычного цвета, без пигментации или рубцов, на 2-м и 4-м пальцах левой кисти выявлено повреждение ногтей (онихомадезис) (рис. 5).

Обсуждение

Синдром «рука-нога-рот» — типичная форма энтеровирусной экзантемы, периодически напоминающая о себе эпидемическими вспышками и иногда возникновением тяжелых осложнений [4]. На территории нашего региона повышение заболеваемости ЭВИ совпадает с летними (июль —



Рис. 5. Онихомадезис на пальцах левой кисти (через месяц после выписки из стационара)

август) и осенними (конец сентября — ноябрь) месяцами [5]. Чаще болеют дети младшего возраста, независимо от пола, хотя отдельные сообщения описывают синдром «рука-нога-рот» и у взрослых членов семьи, которые заразились от детей. Тяжелые манифестные и атипичные формы чаще развиваются у детей до 10 лет [3, 4].

В представленном случае у девочки младшего школьного возраста возникла тяжелая форма данного синдрома с формированием полостных элементов, которые находились на типичных для синдрома «рука-нога-рот» участках: дистальные сегменты рук и ног, а также ротовая полость. При типичном течении ЭВИ периоду экзантемы предшествует продромальный, который длится 1 — 4 дня, что и отмечалось в анамнезе у нашей пациентки в первые 3 суток: сочетание интоксикационного и катарального синдромов.

ЭВИ-энантема в виде везикул с тонким ободком гиперемии преимущественно на слизистой мягкого неба, язычка, языка, щек и губ сопровождается жалобами на боли в ротовой полости при жевании или в горле при глотании, что мы и наблюдали в нашем примере при первом осмотре ребенка, но только изолировано на языке (см. рис. 2). Болезненные поражения слизистой рта чаще предшествуют экзантеме, однако в нашем случае они совпали во времени. Сыпь на коже, преимущественно появляется одномоментно, у нашей пациентки она подсыпала волнообразно в течение 3 суток (с 4-го по 7-й день заболевания), а затем на 12-й день наблюдалась еще одна волна уже петехиального характера [1, 6, 7]. В течение первой волны высыпания целиком соответствовали классической ЭВИ по характеру элементов, по их локализации, что и позволило даже клинически придти к такому диагнозу заболевания. В его пользу свидетельствовали также болезненность и зуд с момента появления высыпаний, о которых заявляли родители девочки, поскольку элементы энтеро-

вирусной экзантемы часто болезненны, хотя могут и не сопровождаться субъективными симптомами [1, 9]. Однако появление на фоне усиления выраженности интоксикационного синдрома на 5–6-е сутки заболевания крупных буллезных высыпаний нуждалось в исключении, прежде всего, буллезной формы ветряной оспы, что было оспорено негативным результатом Ig M к VZV.

Буллы как элемент экзантемы при ЭВИ связывают с появлением с 2008 г. нового штамма вируса Коксаки А6 [4, 8, 10]. Характерные клинические черты синдрома «рука-нога-рот» этой этиологии представлены во многих исследованиях и целиком совпадают в нашем случае с клинической картиной первой волны, что позволяет нам заподозрить именно этот этиологический вариант ЭВИ (см. рис. 1, 3) [6, 11, 12]. Другим вариантом поражения кожи и ее придатков при инфекции Коксаки А6 является поражение ногтей: онихомадезис, наличие линий Бо-Рейли, изменение цвета ногтей через 1–3 месяца после острого периода болезни [7]. В нашей презентации при катанестическом наблюдении пациентки на двух пальцах левой руки обнаружен онихомадезис, что является еще одним аргументом в пользу вероятности причастности данного возбудителя к возникновению заболевания в этом случае.

Десятикратное превышение уровня антистрептолизина-О (1818 IU/ml, при норме < 150 IU/ml) на 6-е сутки болезни и выделение *Streptococcus pyogenes* из пораженного участка кожи поставили вопрос: «Что это — тяжелая атипичная форма синдрома «рука-нога-рот» или все же сочетанная энтеровирусно-стрептококковая инфекция?» Учитывая признанную причастность *Streptococcus pyogenes* к формированию булл, например, при ветряной оспе, и такой высокий уровень антистрептолизина-О у нашей пациентки, который во времени совпал с прогрессированием сыпи в сторону образования булл, можем с большой вероятностью отнести возникновение буллезного поражения эпидермиса в описанном случае также и к стрептококковому его поражению. В возникновении ассоциированных инфекций имеет значение состояние иммунной системы, так как доказано, что обе инфекции имеют общие звенья подавления иммунитета. Предположительно вирус может усиливать восприимчивость к стрептококковой инфекции и наоборот, поэтому такие случаи требуют углубленного изучения состояния иммунитета для исключения дефекта иммунной системы [13, 14].

Все это позволяет считать, что этиология заболевания у нашей больной, наиболее вероятно, является вирусно-бактериальной: сочетание энтеровируса и стрептококка группы А. То есть в данном

случае имел место синдром «рука-нога-рот», ассоциированный с сочетанной энтеровирусно-стрептококковой инфекцией.

Обычно диагностика синдрома «рука-нога-рот» не вызывает проблем благодаря типичным клиническим симптомам, поэтому лабораторная диагностика не является обязательной при наличии эпидемиологического анамнеза. Безусловно, клинический и научный интерес представляет идентификация типа вируса, что, к сожалению, было затруднительно в нашем случае.

Заключение

В представленном клиническом случае у ребенка младшего школьного возраста сочетание двух возбудителей (энтеровируса и стрептококка) обусловило тяжелое и атипичное течение синдрома «рука-нога-рот». Микст-инфекция вызвала тяжелое поражение кожи с обильными, большими элементами в виде булл и отдельными геморрагическими элементами на фоне макуло-папулезно-везикулезной сыпи с характерной локализацией. Поражение эпителия слизистых оболочек рта было минимальным. Отдаленные последствия перенесенной сочетанной энтеровирусно-стрептококковой инфекции в виде онихомадезиса ретроспективно указывают на доминирующую роль энтеровируса в патогенезе клинических симптомов рассматриваемого случая. Позитивный результат лечения пациентки подтвердил правильность примененной лечебной тактики.

Литература

1. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В. А. Анохин [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — Т. 85, № 9. — С. 52–59.
2. DeCrom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr*. 2016 Aug;175(8):1023-9.
3. Guerra AM, Waseem M. Hand Foot And Mouth Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019, May 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082/>
4. Ramirez-Fort MK, Downing C, Doan HQ, et al. Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: clinical presentation and review of the literature. *J Clin Virol*. 2014 Aug;60(4):381-6.
5. Волянська, Л.А. Особливості ентеровірусної інфекції сезону 2016 року в дітей Тернопільського регіону / Л.А. Волянська, І.Л. Горішна, В.О. Косовська // Актуальна інфектологія. — 2017. — № 1. — С. 35–41.
6. Cisterna DM, Lema CL, Martinez LM, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. *Rev Argent Microbiol*. 2019 Apr-Jun;51(2):140-3.
7. Boyarchuk O. R., Volyanska L. A., Dyvonyak O. M. Nail changes in case of enteroviral infections in Western Ukraine: a report of 34 cases. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2016; 2:14-17.
8. Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):83-6.

9. Liu N, Xie J, Qiu X, et al. An atypical winter outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with human enterovirus 71, 2010. *BMC Infect Dis.* 2014Mar;14:123.

10. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, et al. Clinical and Etiological Characteristics of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease in Children from Chongqing, China: A Retrospective Study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:8:1-8.

11. Buttery VW, Kenyon C, Grunewald S, et al. Atypical Presentations of Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6 — Minnesota, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jul;64(29):805.

12. Kuntz T, Koushk-Jalali B, Tigges C, et al. Atypical variant of hand-foot-mouth disease. *Hautarzt.* 2019 Des;70(12):964-8

13. Coleman S. The association between varicella (chickenpox) and group A streptococcus infections in historical perspective. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116658909. doi:10.1177/2050312116658909.

14. Boyarchuk, O., Volokha, A., Hariyan, T. et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res.* 2019;67:390 – 397.

References

1. Anokhin V.A., Sabitova A.M., Kravchenko I.E., Martynova T.M. Enterovirusni infektsiyi: suchasni osoblyvosti [Enterovirus infections: modern features]. *Praktychna medytsyna.* 2014; 85(9):529. (in Ukraine)

2. DeCrom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr.* 2016 Aug;175(8):1023-9.

3. Guerra AM, Waseem M. Hand Foot And Mouth Disease. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019, May 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082/>*

4. Ramirez-Fort MK, Downing C, Doan HQ, et al. Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: clinical presentation and review of the literature. *J Clin Virol.* 2014 Aug;60(4):381-6.

5. Volianska L.A., Horishna I.L., Kosovska V.O. Osoblyvosti enterovirusnoyi infektsiyi sezonu 2016 roku v ditey Ternopil's'koho rehionu [The features of enterovirus infection in season 2016 in children in Ternopil region]. *Aktual naya Infektologiya.* 2017;5:35-41. (in Ukraine)

6. Cisterna DM, Lema CL, Martinez LM, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. *Rev Argent Microbiol.* 2019 Apr-Jun;51(2):140-3.

7. Boyarchuk O. R., Volyanska L. A., Dyvonyak O. M. Nail changes in case of enteroviral infections in western Ukraine: a report of 34 cases. *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2016; 2:14-17.

8. Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackievirus A6. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jan;14(1):83-6.

9. Liu N, Xie J, Qiu X, et al. An atypical winter outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with human enterovirus 71, 2010. *BMC Infect Dis.* 2014Mar;14:123.

10. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, et al. Clinical and Etiological Characteristics of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease in Children from Chongqing, China: A Retrospective Study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:8:1-8.

11. Buttery VW, Kenyon C, Grunewald S, et al. Atypical Presentations of Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6 — Minnesota, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jul;64(29):805.

12. Kuntz T, Koushk-Jalali B, Tigges C, et al. Atypical variant of hand-foot-mouth disease. *Hautarzt.* 2019 Des;70(12):964-8

13. Coleman S. The association between varicella (chickenpox) and group A streptococcus infections in historical perspective. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116658909. doi:10.1177/2050312116658909.

14. Boyarchuk, O., Volokha, A., Hariyan, T. et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res.* 2019;67:390 – 397.

Авторский коллектив:

Горishna Иванна Любомировна — доцент кафедры педиатрии № 2 Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского; детский инфекционист; тел.: + 38-097-33-766-15, e-mail: gorishna_il@tdmu.edu.ua

Волянская Любовь Августинівна — доцент кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского; детский инфекционист; тел.: + 38-067-10-073-59, e-mail: volyanska@tdmu.edu.ua

Дывоняк Ольга Николаевна — заведующая инфекционным отделением Тернопольской городской детской клинической больницы, тел.: + 38-067-73-835-98

Боярчук Оксана Романовна — заведующая кафедрой детских болезней с детской хирургией Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского; профессор, д.м.н.; тел.: + 38-068-62-182-48, e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua

Бурбела Эмилия Игоревна — ассистент кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского; тел.: + 38-096-67-353-70, e-mail: burbelaei@tdmu.edu.ua

Мудрык Ульяна Михайловна — доцент кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского; детский инфекционист; тел.: + 38-096-44-649-19, e-mail: mydrukym@tdmu.edu.ua

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ У РЕБЕНКА: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

О.В. Самодова¹, И.И. Волкова², Г.П. Смирнова¹, Т.В. Пятлина², Е.И. Сметанина²,
Ю.Л. Хованова², А.В. Морозова²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Архангельская областная детская клиническая больница, Архангельск, Россия

Pediatric visceral leishmaniasis: diagnosis and therapy

O.V. Samodova¹, I.I. Volkova², G.P. Smirnova¹, T.V. Pyatlina², E.I. Smetanina², Yu.L. Khovanova², A.V. Morozova²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk Regional Pediatric Hospital, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Висцеральный лейшманиоз — генерализованная инфекция ретикулоэндотелиальной системы, в большинстве случаев при отсутствии лечения заканчивается летальным исходом. Ранняя диагностика и эффективная терапия предупреждают инвалидность и смертность. Однако в регионах, для которых это заболевание не является эндемичным, чаще всего имеет место поздняя диагностика. В статье представлен клинический случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка. Постепенное начало заболевания с нерегулярной лихорадки, нарастающей слабости, утомляемости, снижения аппетита, наличие анемии, гепатолиенального и цитопенического синдромов требовали проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями. Диагноз лейшманиоза был установлен при микроскопии мазка костного мозга и выявлении лейшманий. Выздоровление наступило на фоне длительной терапии амфотерицином В и терапии сопровождения.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, диагностика, лечение.

Abstract

Visceral leishmaniasis is a generalized infection of the reticuloendothelial system, it is fatal if left untreated in most cases. Early diagnosis and effective therapy can reduce the risk of disability and mortality. However, in non-endemic areas diagnosis may be delayed or missed. In the article we presented a case report of a child with imported visceral leishmaniasis. The gradual onset of the disease with irregular fever, growing weakness, fatigue, loss of appetite, anemia, cytopenic syndrome required differential diagnosis with oncological diseases. The diagnosis of leishmaniasis was made by microscopy of a bone marrow smear and the detection of leishmania. Recovery occurred after the prolonged course of amphotericin B and supportive treatment.

Key words: visceral leishmaniasis, diagnosis, treatment.

Лейшманиоз — протозойное заболевание, вызываемое простейшими рода *Leishmania*, которые способны к паразитированию в организмах многочисленных видов млекопитающих, включая человека, передаются через укус самки москита рода *Phlebotomus* (Старый Свет) и *Lutzomyia* (Новый Свет). Хотя лейшманиоз является, главным образом, трансмиссивным заболеванием, инфекция может передаваться через кровь и ткани, при переливании крови, трансплантации органов, а также трансплацентарно от матери плоду [1]. У человека клинические проявления лейшманиоза, возбудителями которого являются около 20 различных видов лейшманий, отличаются значительным разнообразием. Наиболее тяжелая форма — висцеральный лейшманиоз (ВЛ) — генерализованная инфекция ретикулоэндотелиальной системы, обусловленная распространением лейшманий в фагоцитах, глав-

ным образом, в макрофагах, в большинстве случаев при отсутствии лечения заканчивается летальным исходом [1, 2].

Лейшманиоз встречается на всех пяти континентах с заболеваемостью, превышающей 1,5 млн случаев в год (1 — 1,5 млн случаев кожного лейшманиоза и 0,5 млн висцеральных случаев) [1]. В среднем от лейшманиоза в мире погибает до 70 тысяч человек ежегодно, и по показателям смертности висцеральный лейшманиоз уступает только малярии [1, 3, 4]. Летальность в группе пациентов, не получавших лечения, колеблется от 75% до 95% [1]. Большинство случаев ВЛ, описанных в литературе, были обусловлены *L. donovani*, которые встречаются по всему миру и вызывают классические формы заболевания в Азии. *L. infantum* является причиной висцерального лейшманиоза в Средиземноморском регионе (так называемая детская спленомегалия) и на Ближнем

Востоке. *L. tropica* и *L. amazonensis* sporadически выделяют от пациентов с типичным ВЛ, хотя чаще всего они связаны с кожным лейшманиозом [1].

Висцеральный лейшманиоз является высокоэндемичным заболеванием в Индостане и Восточной Африке. Свыше 90% случаев ВЛ регистрируется в 6 странах: Бангладеш, Бразилии, Индии, Судане, Эфиопии и Южном Судане. Европейский регион эндемичен по кожному и висцеральному лейшманиозу [5]. Кроме того, регистрируются завезенные случаи заболевания, главным образом из Африки и Южной Америки. В Средиземноморском регионе ежегодно регистрируется около 1500 случаев ВЛ, 80% всех случаев — в Албании, Грузии, Греции, Италии, Испании и Таджикистане [2,5].

В Российской Федерации (РФ) чаще регистрируются завозные случаи лейшманиоза из стран ближнего зарубежья (Азербайджана, Армении, Грузии, Кыргызстана, Таджикистана, Узбекистана) [3]. По градации ВОЗ РФ не является эндемичной по ВЛ, однако sporadические случаи заболевания регистрируются в Дагестане и Крыму [6]. Основными факторами риска инфицирования лейшманиозом являются социально-экономические условия, перемещение населения и изменение климата [2]. Изменение температуры и влажности оказывает значительное влияние на эпидемиологию инфекции за счет расширения ареала распространения переносчиков и хозяев, их выживаемости, численности популяции, что может привести к появлению паразита в районах, ранее не являвшихся эндемичными по этой болезни [2, 8]. Эпидемии лейшманиоза часто связаны с передвижением населения, миграцией людей в районы, где сохраняются циклы передачи инфекции. Важным фактором является обезлесение: люди, поселяющиеся в местности, где раньше были леса, приближаются к местам обитания moskitov, что может привести к быстрому росту заболеваемости [2].

В странах Старого Света распространены 3 разновидности ВЛ: восточно-африканский (Судан, Кения, Эфиопия), индийский кала-азар, или «черная болезнь» (по причине гиперпигментации) (Индия, Непал, Бангладеш, страны Восточной Африки) и средиземноморский (детский) [6]. Средиземноморским ВЛ чаще болеют дети дошкольного возраста (от 1 до 4 лет), реже взрослые [1].

Инкубационный период ВЛ составляет от 2 до 6 месяцев, но может варьировать от 2 недель до 24 месяцев. Первичный аффект в месте укуса выглядит как небольшая папула или язва, но к тому времени, когда пациент обращается за медицинской помощью, он обычно проходит [1]. Начало болезни постепенное. Повышается температура до субфебрильной, снижается аппетит, увеличивается селезенка. В разгаре болезни появляются озноб, лихорадка до 39–40°C волнообразного характера, часто с двумя пиками в течение дня, обильное по-

тоотделение, бледность кожи и слизистых, увеличение размеров печени и селезенки, лимфатических узлов, потеря веса, адинамия, сонливость. Периоды лихорадки длятся от нескольких дней до нескольких месяцев, могут сменяться периодами апирексии [7]. Терминальный период лейшманиоза характеризуется кахексией, снижением мышечного тонуса, присоединением вторичных инфекций, безбелковыми отеками, асцитом [8]. Смерть наступает в течение 2 лет в результате интеркуррентной бактериальной инфекции, кровоизлияния в мозг или прогрессирующего истощения. Факторы, которые обуславливают восприимчивость к заболеванию и выраженность симптоматики, включают: возраст, состояние питания и эффективность Т-клеточного иммунитета [1]. У взрослых продолжительность болезни до постановки диагноза составляет от 3 месяцев до 1 года, но в связи с отсутствием настороженности медицинских работников в отношении этого заболевания диагностика бывает и более поздней (1,5–3 года). У детей раннего возраста все симптомы нарастают более остро, поэтому длительность диагностики варьирует от 12 дней до 4 месяцев от момента обращения за медицинской помощью [3, 6]. В периферической крови выявляют анемию, лейкопению, тромбоцитопению, ускорение СОЭ. Для оптимизации диагностики ВЛ целесообразно использовать несколько методов: обнаружение лейшманий в мазках пунктата костного мозга, селезенки или печени, окрашенных по Романовскому — Гимзе, молекулярно-генетический метод детекции ДНК возбудителя (наиболее чувствительный метод, но не позволяющий подтвердить жизнеспособность лейшманий), выявление специфических антител IgM и IgG в иммуноферментном анализе [9, 10]. Однако антитела могут не обнаруживаться или присутствовать в очень низком титре у лиц с ВЛ в сочетании с ВИЧ/СПИДом или другими тяжелыми иммунодефицитными состояниями [2]. Количественное исследование ДНК паразитов (кПЦР) в периферической крови может быть полезным для оценки изначальной паразитарной нагрузки и для мониторинга ответа на лечение. Наиболее быстрым и чувствительным для ранней диагностики ВЛ является иммунохроматографический тест с использованием антигена rK39 [2].

Для лечения висцерального лейшманиоза используют стибоглюконат натрия и меглюмин антимонат, паромоцилин, пероральный милтефозин и амфотерицин В в двух формах — свободной дезоксихолатной и липосомальный амфотерицин В [5]. В США препаратом выбора для лечения висцерального лейшманиоза является липосомальный амфотерицин В, единственное лекарственное средство, лицензированное FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

[1]. Несмотря на многочисленные клинические исследования, посвященные оценке эффективности лечения ВЛ, стратегия терапии далека от совершенства, нет однозначной позиции по использованию монотерапии или комбинации препаратов, имеется необходимость создания инновационных и безопасных препаратов для перорального применения [5]. Клинические исследования, проведенные в последние годы, показали, что один и тот же препарат и режим дозирования могут иметь разную эффективность, которая зависит от географического района, генетических, антропометрических характеристик, социального и иммунного статуса. Одно из исследований, проведенных в Европе по лечению ВЛ, вызванного *L. infantum*, продемонстрировало 100% эффективность использования липосомального амфотерицина В в общей дозе 24 мг/кг [5]. Клинические рекомендации и стандарты лечения висцерального лейшманиоза в РФ отсутствуют.

Описаний клинических случаев ВЛ в РФ немного [6–8]. Как правило, диагноз устанавливался не сразу, имеют место трудности дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, опыт лечения пациентов небольшой, поэтому данный клинический случай может представлять интерес для практикующих врачей.

Девочка Т., 1 год 11 мес., поступила по экстренным показаниям в Архангельскую областную детскую клиническую больницу (ОДКБ) с жалобами на повышение температуры до 39,2°C, вялость, снижение аппетита, выпадение волос, похудение. Болея в течение 2 месяцев. Заболевание началось с повышения температуры до 39–40°C. Педиатром поставлен диагноз «ОРЗ», назначен генферон (свечи) и симптоматическая терапия. Лихорадка до 39–40°C сохранялась, с 5-го дня лихорадки проведен курс флемоксина 5 дней, эффекта от лечения не было, подъемы температуры сопровождались ознобом и потливостью, девочка стала малоактивной, плохо ела. При обследовании на 8-й день болезни в периферической крови анемия (гемоглобин — 78 г/л, эритроциты — $3,3 \times 10^{12}/л$), лейкопения ($4,1 \times 10^9/л$), тромбоцитопения ($106 \times 10^9/л$), гипохромия, анизоцитоз, СОЭ 41 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии, на рентгенограмме органов грудной клетки — без патологии. По причине сохраняющейся лихорадки и выраженных изменений периферической крови без видимого очага инфекции на 10-й день болезни госпитализирована в стационар, где было выявлено увеличение селезенки до 3 см из-под края реберной дуги, периферические лимфоузлы пальпаторно не увеличены. По лабораторным данным (17-й день болезни) — анемия (гемоглобин — 76 г/л, эритроциты — $3,4 \times 10^{12}/л$), гипохромия, анизоцитоз, лейкопения — $4,1 \times 10^9/л$, СОЭ 35 мм/ч, АЛТ — 10 ЕД/л, АСТ 27 ЕД/л, СРБ — 26,3 г/л, снижение

уровня железа — 1,2 мкмоль/л, повышение уровня ферритина — 559 мкг/л, трансферрина — 23 г/л. Беспокоил нечастый влажный кашель, аускультативно: жесткое дыхание, единичные влажные хрипы с обеих сторон. Проведена ЭХО-КГ, выявлено открытое овальное окно, УЗИ внутренних органов — выраженная гепатоспленомегалия (размеры не указаны), деформация желчного пузыря. Назначен феррум-лек, цефабол, симптоматическая терапия. На 25-й день болезни выполнена костномозговая пункция, по данным миелограммы лейкоз исключен. Осмотрена онкологом, сделано заключение об отсутствии данных за лимфопролиферативное заболевание. В динамике на фоне лечения самочувствие улучшилось, температура стойко нормальная, селезенка + 2,5–3 см, печень + 1,5 см, гемоглобин повысился до 102 г/л, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $3,7 \times 10^9/л$, тромбоциты $146 \times 10^{12}/л$, железо 5,9 мкмоль/л, трансферрин 2,2 г/л. Антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр, нуклеиновых кислот вируса герпеса 6 типа не обнаружено, серологические реакции на иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, туляремию отрицательные. Выписана из стационара на 34-й день болезни с диагнозом «Острый простой бронхит, средней степени тяжести. Анемия смешанного генеза средней степени тяжести» в удовлетворительном состоянии с нормальной температурой и сохраняющейся гепатоспленомегалией (печень + 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка + 2 см, эластичной консистенции).

На 57-й день болезни вновь отмечено повышение температуры до 39,9°C, появился насморк, слабость, утомляемость, сонливость, мать отметила выпадение волос и снижение массы тела. Направлена в инфекционное отделение ОДКБ с диагнозом «Лимфопролиферативное заболевание?» При осмотре (60-й день болезни) состояние тяжелое, температура тела 39,4°C, ЧСС 135 в мин, ЧД 26 в мин. Капризная, быстро утомляется, пониженного питания, живот увеличен в объеме. Диффузная аллопеция (поредение волос). Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Дыхание проводится равномерно, тоны сердца приглушены, ритм правильный. Печень + 8 см из-под края реберной дуги, селезенка + 8 см, плотной консистенции.

На МСКТ-граммах органов брюшной полости — передне-задний размер (ПЗР) правой доли печени — 10,5 см, ПЗР левой доли печени — 5,3 см, кранио-каудальный размер (ККР) правой доли печени — 12,6 см, ККР левой доли печени — 5,8 см. Селезенка резко увеличена в размерах — 8,2×5,1×4,8 см, с ровными контурами, однородной структуры. Увеличенных лимфоузлов не определяется. Мезентериальные лимфоузлы до 7,4 мм.

Ребенок в день поступления был осмотрен онкологом, с учетом гепатолиенального синдрома для исключения лимфопролиферативного заболевания, на следующий день (61-й день болезни) была выполнена трепанобиопсия подвздошных костей в 2 точках. При исследовании мазка костного мозга отмечено: клеточность соответствует возрастной норме, имеются 3–4 мегакариоцита, несколько увеличено число ранних предшественников гранулоцитарных клеток, злокачественного роста не обнаружено, изменения носят реактивный характер. Были обнаружены лейшмании внеклеточно и внутриклеточно (в макрофагах), (рисунок амастиготы паразита в мазке костного мозга), средняя плотность обнаружения амастигот в поле зрения составляла 10–100 (5+) [2]. Для контроля мазки костного мозга были направлены в лабораторию природно-очаговых, опасных инфекций и паразитозов Центра гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, где подтвердили наличие лейшманий. Был установлен клинический диагноз: «Висцеральный лейшманиоз» (B55.0) на 61-й день болезни. Ретроспективно были просмотрены мазки костного мозга, выполненные во время первой госпитализации (на 25-й день болезни), лейшмании не обнаружены.

Эпидемиологический анамнез: с мая по октябрь прошлого года девочка находилась в Азербайджане, в частном доме, много времени проводила на открытом воздухе, мать отмечала на теле девочки укусы комаров. В медицинских документах (истории болезни, амбулаторной карте) информации о районе проживания в Азербайджане, высоте над уровнем моря, наличии собак и других животных нет. Наибольшую трудность представляла специфическая терапия лейшманиоза по причине отсутствия в РФ клинических рекомендаций и стандартов лечения детей с висцеральным лейшманиозом, а также других препаратов для терапии, кроме амфотерицина В. В день постановки диагноза была начата специфическая терапия традиционным амфотерицином В путем инфузии в минимальной дозе 0,4 мг/кг с постепенным повышением дозы в течение 7 дней до 1 мг/кг. Курсовая доза составила 24 мг/кг и была достигнута в течение 28 дней терапии. На фоне терапии амфотерицином В температура снизилась до нормальной на 8-й день лечения, затем после 3 дней апирекции отмечены эпизоды лихорадки до 39–38,6°C в течение 4 дней, после чего температура нормализовалась. Печень уменьшилась в размерах на 8-й день лечения — до +4 см из-под края реберной дуги, уменьшение селезенки отмечено к 11-му дню введения амфотерицина В. Размеры селезенки по данным УЗИ на 11-й день лечения — 135×54 мм (норма для роста ребенка 67,1×31,2 мм). На 21-й день лечения прекратилось выпадение волос (диффузная аллопеция), уменьшились в размерах печень и селезенка

до 2,5 см и 3,5 см из-под края реберной дуги, консистенция их стала мягко-эластичной. На 29-й день госпитализации пальпировался край селезенки, печень не выступала из-под края реберной дуги. По лабораторным показателям при поступлении отмечено повышение уровня СРБ до 136,8 г/л, снижение альбумина сыворотки до 26 г/л, повышение уровня ЦИК до 229 ед (при норме 0–120), лейкопения $2,1 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин — 73 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения $79 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 55 мм/ч. В динамике на 4-й день лечения тромбоцитопения выросла до $49 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $1,15 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин до 66 г/л, что потребовало трансфузии эритроцитсодержащих компонентов. На 8-й день лечения количество лейкоцитов повысилось до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина до 91 г/л, тромбоцитов до $115 \times 10^9/\text{л}$. Выписана на 40-й день госпитализации после стойкой апирекции в удовлетворительном состоянии с нормальными показателями периферической крови. В течение 9 месяцев наблюдения за ребенком рецидивов лейшманиоза не отмечено.

Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики средиземноморско-среднеазиатского (детского) висцерального лейшманиоза, встречающегося в эндемичных регионах в качестве завозной инфекции. Клинические симптомы в виде постепенно нарастающей слабости, утомляемости, снижения аппетита, гепатоспленомегалии, а также наличие анемии и цитопенического синдрома требовали проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями. Нерегулярный характер лихорадки с периодами длительной апирекции, характерный для данной инфекции, создавал впечатление «мнимого благополучия». Недостаточная осведомленность врачей о тропических паразитарных болезнях, недооцененный эпидемиологический анамнез не позволили определить направление диагностического поиска и явились причинами поздней диагностики лейшманиоза. Клинический случай подтверждает «отсутствие границ» для инфекционных и паразитарных заболеваний и необходимость актуализации знаний врачей о тропических болезнях.

Литература

1. Frank E. Berkowitz в кн.: Principles and practice of pediatric infectious diseases. — 4th ed. / [edited by] Long S.S. [et al.] Philadelphia, Elsevier sounder, 2012. — P. 1285-1290.
2. Руководство по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в Европейском регионе ВОЗ (2017), режим доступа <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/publications/2017/manual-on-case-management-and-surveillance-of-the-leishmaniasis-in-the-who-european-region-2017>.
3. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04.03.2015

№ 01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации. Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5d4/2015-leyshmanioz.pdf>.

4. Chiragkumar J G, Jimishaben D K. Review on Leishmaniasis. Biomed J Sci & Tech Res 1(5)- 2017.BJSTR.MS.ID.000460. p.1453-1455.

5. Fabiana Alves Recent Development of Visceral Leishmaniasis Treatments:

6. Successes, Pitfalls, and Perspectives / Fabiana Alves, Graeme Bilbe, Siverine Blesson, Vishal Goyal, Siverine Monnerat, Charles Mowbray, Gina Muthoni Ouattara, Bernard Pécoul, Suman Rijal, Joelle Rode, Alexandra Solomos, Nathalie Strub-Wourgaft, Monique Wasunna, Susan Wells, Eduard E. Zijlstra, Byron Arana, Jorge Alvara // Clinical Microbiology Reviews October 2018 Volume 31 Issue 4 e 00048-18 Downloaded from <http://cmr.asm.org/> on January 1, 2020.

7. Баранец, М.С. Клинические и эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым / М.С. Баранец, Т.Н. Ермак, Е.Н. Понировский // Тер. Архив. — 2017. — Т. 89. — С.100—104.

8. Вашура, Л.В. Случай лейшманиоза в стационаре, сложности клинической диагностики / Л.В. Вашура [и др.] // Детские инфекции. — 2013. — №3. — С. 65—68.

9. Бехтерева, М.Н. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения / М.К. Бехтерева [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т.11, № 3. — С.118—125.

10. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al: Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 63 (12):e202-e264, 2016. doi: 10.1093/cid/ciw670.

11. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы : учеб. пособие / под ред. А.Б. Ходжаян, С.С. Козлова, М.В. Голубевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 448 с.

References

1. Frank E. Berkowitz v kn.: Principles and practice of pediatric infectious diseases. — 4th ed. / [edited by] Long S.S. [et al.] Philadelphia, Elsevier sounder, 2012. — P. 1285-1290.

2. Rukovodstvo po vedeniyu sluchaev i epidnadzoru za leishmaniozami v Evropejskom regione VOZ (2017), rezhim

dostupa <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/publications/2017/manual-on-case-management-and-surveillance-of-the-leishmaniasis-in-the-who-european-region-2017>.

3. Pis'mo Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ot 04.03.2015 № 01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации. Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5d4/2015-leyshmanioz.pdf>.

4. Chiragkumar J G, Jimishaben D K. Review on Leishmaniasis. Biomed J Sci & Tech Res 1(5)- 2017.BJSTR.MS.ID.000460. r.1453-1455.

5. Fabiana Alves Recent Development of Visceral Leishmaniasis Treatments:

6. Successes, Pitfalls, and Perspectives / Fabiana Alves, Graeme Bilbe, Siverine Blesson, Vishal Goyal, Siverine Monnerat, Charles Mowbray, Gina Muthoni Ouattara, Bernard Pécoul, Suman Rijal, Joelle Rode, Alexandra Solomos, Nathalie Strub-Wourgaft, Monique Wasunna, Susan Wells, Eduard E. Zijlstra, Byron Arana, Jorge Alvara // Clinical Microbiology Reviews October 2018 Volume 31 Issue 4 e 00048-18 Downloaded from <http://cmr.asm.org/> on January 1, 2020.

7. Baranec M.S. Klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti visceral'nogo leishmanioza v Respublike Krym / M.S. Baranec, T.N. Ermak, E.N. Ponirovskij // Ter. Arhiv. — 2017. — Т. 89. — С.100—104.

8. Vashura L.V. Sluchaj leishmanioza v stacionare, slozhnosti klinicheskoy diagnostiki / L.V. Vashura, M.S. Savenkova, I.R. Samosonovich, E.R. Samitova // Detskie infekcii. — 2013. — №3. — С. 65-68.

9. Bekhtereva M.N. Visceral'nyj leishmanioz u rebenka: slozhnosti diagnostiki i lecheniya /M.K. Bekhtereva, S.S. Kozlov, A.M. Komarova, YU.V. Lobzin, I.V. Razd'yakonova // Zhurnal Infekologii. — 2019.- Т.11. — № 3.- С.118-125.

10. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al: Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 63 (12):e202-e264, 2016. doi: 10.1093/cid/ciw670.

11. Hodzhayan A. B. Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. Protozoozy i gel'mintozy : ucheb. posobie / pod red. A. B. Hodzhayan, S. S. Kozlova, M. V. Golubevoj. — 2-e izd., pererab. i dop. — Moskva : GEOTAR-Media, 2016. — 448 s.

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

Волкова Ирина Ивановна — заведующая первым инфекционным отделением Архангельской областной детской клинической больницы; тел.: +7-921-292-62-17, e-mail: volkova-r-68@yandex.ru

Смирнова Галина Павловна — доцент кафедры педиатрии Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-902-194-87-39, e-mail: sovas2008@mail.ru

Пятлина Татьяна Витальевна — заведующая отделением клинической лабораторной диагностики Архангельской областной детской клинической больницы; тел.: 8(8182)68-31-69, e-mail: genlabadkb@eandex.ru

Сметанина Елена Ивановна — врач клинической лабораторной диагностики отделения клинической лабораторной диагностики Архангельской областной детской клинической больницы; тел.: 8(8182)68-31-69, e-mail: genlabadkb@eandex.ru

Хованова Юлия Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики отделения клинической лабораторной диагностики Архангельской областной детской клинической больницы; тел.: 8(8182) 68-31-69, e-mail: genlabadkb@eandex.ru

Морозова Анастасия Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики отделения клинической лабораторной диагностики Архангельской областной детской клинической больницы; тел.: 8(8182)68-31-69, e-mail: genlabadkb@eandex.ru

НИКОЛАЮ ДМИТРИЕВИЧУ ЮЩУКУ – 80 ЛЕТ

Выдающийся ученый, блестящий педагог, талантливый организатор здравоохранения заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор Николай Дмитриевич Ющук родился 22 декабря 1940 г. в Белоруссии, в деревне Оводы Кобринского района Брестской области.

Решив стать врачом, Николай Дмитриевич поступил на лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института и успешно окончил его в 1966 г. Впоследствии там же обучался в ординатуре на кафедре инфекционных болезней, по завершении которой сразу был назначен главным врачом Городской инфекционной больницы города Иркутска.

В 1969 г. Николай Дмитриевич стал младшим научным сотрудником клинического отдела Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР.

Начиная с 1971 г., его трудовая деятельность неразрывно связана с Московским медицинским стоматологическим институтом им. Н.А. Семашко (в настоящее время Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова). Работать Николай Дмитриевич начинал ассистентом кафедры инфекционных болезней, в 1987 г. стал заведующим кафедрой, а в дальнейшем занимал должности декана, проректора по учебной работе, ректора. В 2007 г. он был избран президентом университета. При нем было организовано строительство клинического медицинского центра МГМСУ, клинической базы лечебного факультета (2015 г.).

В 1972 г. Николай Дмитриевич защитил кандидатскую диссертационную работу на тему «Некоторые показатели функционального состояния тонкой кишки у больных острой дизентерией», в 1980 г. — докторскую диссертационную работу «Функционально-морфологическое состояние кишечника при сальмонеллезной инфекции».

В своей профессиональной деятельности Н.Д. Ющук продолжил развитие российской инфектологии и отечественной школы инфекционистов, основы которой заложил его учитель — академик РАН, профессор В.И. Покровский.



Николай Дмитриевич основал новое научное направление по изучению патогенеза инфекционных болезней на молекулярном и субклеточном уровне, предложил использовать современные молекулярно-биологические методы диагностики, лечения и прогнозирования заболеваний, усовершенствовал патогенетическую терапию наиболее значимых инфекционных болезней. При кафедре им создана лаборатория патогенеза инфекционных болезней (сейчас в структуре Научно-исследовательского медико-стоматологического института).

Н.Д. Ющук совместно с коллегами в своих работах разрабатывал способы снижения бремени многих инфекционных болезней, среди которых вирусные гепатиты (механизм действия и эффективности применения препаратов интерферона-α), дифтерия (лечение токсичных форм), ВИЧ-инфекция (клиническое течение, патогенез и терапия вторичных и сопутствующих заболеваний) и др. На основании проведенных ис-

следований изданы рекомендации, монографии, разработан «фармакоэкономический калькулятор» для выбора тактики терапии пациентов с гепатитом С. Все это имело огромное значение для практического здравоохранения.

В 2011 г. им совместно с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» был опубликован информационно-аналитический обзор «Высшая медицинская школа глазами преподавателей, студентов, врачей и населения», где описаны основные показатели, характеризующие качество высшего медицинского образования и его вклад в формирование престижа профессии врача в российском обществе.

Всего Николаем Дмитриевичем опубликовано более 800 научных работ, в том числе монографий, учебников, руководств, справочников, учебно-методических пособий.

Помимо научной и организационной деятельности, Николай Дмитриевич не оставлял и клиническую практику, регулярно проводил консультации в клиниках Москвы, наладил связь с клиническими отделами Научно-исследовательского института вирусологии им. Д.И. Ивановского, Научно-исследовательского института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова и Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. В рамках сотрудничества проводились совместные конференции, консилиумы, обходы в клинических отделениях, а также осуществлялась научная работа.

Николай Дмитриевич — Педагог с большой буквы. Он умело развивал традиционные подходы преподавания и одновременно внедрял новые технологии в учебный процесс, осуществляемый на кафедре (курация пациентов, разбор и написание историй болезни, клинические ситуационные задачи, многовариантные тестовые задания для оценки исходного уровня знаний обучающихся, алгоритмы действий по всем разделам инфекционной патологии). При нем разработана новая высокоэффективная система контроля и оценки знаний студентов, которая была апробирована при государственной аттестации выпускников МГМСУ, а затем получила распространение и в других медицинских вузах России.

Под руководством академика Н.Д. Ющука создана и успешно функционирует в области инфекционных болезней система непрерывного медицинского образования (НМО). К основным трендам педагогических технологий, используемых на кафедре, возглавляемой Николаем Дмитриевичем, можно отнести создание электронной образовательной среды, разработку единой базы контрольно-измерительных и оценочных материалов для мониторинга профессионального роста врача.

Созданная под руководством Н.Д. Ющука цифровая база учебно-методических материалов по инфекционной патологии выдержала испытание в условиях развернувшейся пандемии COVID-19 и оказалась востребованной при переходе на дистанционные технологии обучения.

Учитывая изменение основных направлений развития педагогических технологий, Николай Дмитриевич создал клинико-образовательный кластер, в структуру которого входят клиническая база МГМСУ, симуляционный центр, компьютерные классы, образовательные стандарты, примерные и рабочие программы, учебно-методическая литература, контрольно-измерительные материалы.

Под руководством Н.Д. Ющука подготовлено и защищено более 90 докторских и кандидатских диссертаций. Его ученики возглавляют кафедры в ряде медицинских вузов, отделения инфекционных стационаров во многих регионах бывшего СССР и Российской Федерации. Их научные работы, проводимые под руководством Николая Дмитриевича, посвящены актуальным проблемам инфекционной патологии, в том числе природно-очаговым болезням, редким инфекционным заболеваниям.

Главным итогом многолетней научной и педагогической деятельности Николая Дмитриевича становится обобщение накопленного опыта и издание под его редакцией многочисленных учебно-методических пособий, среди которых можно выделить неоднократно переизданный учебник по инфекционным болезням (переведен на английский и казахский языки), лекции по инфекционным болезням, Национальное руководство по инфекционным болезням, выдержавшее 2 переиздания, учебно-методические пособия «Бактериальные болезни», «Вирусные болезни», «Инфекционные болезни: руководство к практическим занятиям», «Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизированный пациент)», «Инфекционные болезни: синдромальная диагностика», монографию «Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение», руководство «Острые кишечные инфекции» и учебное пособие «Пищевые токсикоинфекции. Пищевые отравления».

За цикл трудов «Учебно-методическое обеспечение образовательного процесса по подготовке медицинских кадров по специальности «Инфекционные болезни»» коллектив авторов под руководством Н.Д. Ющука в 2012 г. стал лауреатом премии Правительства РФ в области образования.

Более 20 лет Николай Дмитриевич является председателем Проблемной учебно-методической комиссии по инфекционным болезням Минздрава России (в настоящее время — УМК). УМК координирует учебно-методическую, информационную и материально-техническую дея-

тельность НМО в области инфекционной патологии на территории России.

Н.Д. Ющук — член Европейской академии естественных наук, член президиума Международного общества инфекционистов и микробиологов (Бостон, США), председатель экспертного совета ВАК РФ по терапевтическим дисциплинам, член специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, член правления Национального общества инфекционистов. Входит в состав общественных советов Минздрава России, Роструда, Следственного комитета России.

С 2013 г. Николай Дмитриевич является главным редактором созданного им журнала «Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение». Кроме того, он также член редколлегии журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Кремлёвская медицина», «Инфекционные болезни», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и

иммунобиологии», «Лечащий врач» и др. Является членом Совета по грантам Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ РФ.

Успехи и достижения ученого по достоинству отмечены наградами различного уровня. Н.Д. Ющук — заслуженный деятель науки Российской Федерации, дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации, дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники и в области образования, награжден орденами «За заслуги перед отечеством» III степени, «За заслуги перед отечеством» IV степени, орденом «Знак Почета» и орденом Дружбы, Почетной грамотой Президента Российской Федерации, медалями и другими знаками отличия.

Редакция «Журнала инфектологии» сердечно поздравляет академика РАН Николая Дмитриевича Ющука со знаменательной датой в его жизни и желает доброго здоровья, благополучия и дальнейших успехов в профессиональной деятельности на благо нашей страны!

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО НОВЫМ МЕТОДАМ ТЕРАПИИ ГРИППА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

19 ноября 2020 г. состоялось онлайн-заседание Совета экспертов «Лечение гриппа и ОРВИ в условиях пандемии коронавирусной инфекции: все ли доступные средства мы активно используем (обучение, профилактика, диагностика, лечение)». Были рассмотрены и обсуждены вопросы эпидемической ситуации по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ), диагностики ОРВИ, подходы к терапии больных с гриппом, COVID-19 и другими респираторными вирусными инфекциями, оптимизации ранней дифференциальной диагностики с целью снижения распространения респираторных инфекций и уменьшения нагрузки на систему здравоохранения. Были представлены данные о клинической безопасности и эффективности первого ингибитора РНК-полимеразы вируса гриппа для однократного приема внутрь — балоксавира марбоксила (далее — балоксавир, Ксофлюза®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), который в настоящее время зарегистрирован в России для лечения гриппа у пациентов без дополнительных факторов риска и относящихся к группе риска в возрасте 12 лет и старше. Была подготовлена резолюция, коллектив авторов включал следующих участников:

1. Волчкова Елена Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова;

2. Даниленко Дарья Михайловна — кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцева;

3. Кравченко Ирина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Приволжском федеральном округе;

4. Кузнецова Анна Валерьевна — кандидат медицинских наук, главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Хабаровского края, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе;

5. Лиознов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, исполняющий обязанности директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева;

6. Лобзин Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей;

7. Пшеничная Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинко-аналитической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора;

8. Сагалова Ольга Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая 2-м инфекционным отделением и инфекционной службой клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России;

9. Сметанина Светлана Васильевна — кандидат медицинских наук, главный врач Инфекционной клинической больницы № 1 Департамента здравоохранения Москвы, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения Москвы;

10. Чуланов Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России;

11. Эсауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе.

Сезонный грипп оказывает существенное влияние на национальные системы здравоохранения. Ежегодно в период сезонного подъема заболеваемости в мире регистрируют более одного миллиарда случаев гриппа. Частота осложнений и летальность при гриппе значительно варьируют в разные сезоны и определяются постоянной изменчивостью вирусов и появлением новых, зачастую более «агрессивных» штаммов возбудителя.

Важнейшим по значимости методом предупреждения как гриппа, так и COVID-19 является вакцинация. В настоящее время других столь же эффективных средств массовой профилактики этих инфекций не существует. В связи с этим особое внимание следует уделять активной популяризации вакцинопрофилактики среди населения и обучению медицинских работников.

С начала 2020 г. система здравоохранения столкнулась с новым респираторным вирусом SARS-CoV-2, приведшим к высокому уровню заболеваемости и летальности от новой коронавирусной инфекции. В настоящее время показатели летальности при COVID-19 превышают таковые от гриппа и достигают 0,25–3,0%, в то время как при гриппе этот показатель составляет 0,1%. Надвигающаяся угроза одновременного развития эпидемии гриппа и COVID-19 становится серьезным поводом для принятия превентивных мер. Большинство средств профилактики и лечения COVID-19 находятся в стадии разработки, и даже в случае подтверждения клинической безопасности и эффективности потребуется время для масштабирования их производства. В этой связи следует прогнозировать, что как минимум несколько сезонов может происходить одновременный сезонный подъем заболеваемости гриппом, COVID-19 и ОРВИ.

В период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ ранняя дифференциальная диагностика гриппа, коронавирусной и других респираторных инфекций имеет важнейшее значение. Коронавирусная инфекция COVID-19 в дебюте заболевания не отличается от других острых респираторных вирусных инфекций. В большинстве случаев не представляется возможным по клинической картине дифференцировать грипп и COVID-19, прежде всего, на раннем этапе заболевания.

Большинство экспертов подчеркнули важность экспресс-тестирования на вирусные антигены для подтверждения диагноза, назначения лечения на ранних сроках заболевания и принятия противоэпидемических мер. При этом также требуется окончательное подтверждение этиологического диагноза соответствующим лабораторными методами. К недостаткам экспресс-тестов ранее относили высокую долю ложноотрицательных результатов, однако в последнее время появились

сведения о том, что их чувствительность и специфичность могут достигать 97,1% и 89,2% соответственно, что сопоставимо с показателями обычного лабораторного тестирования.

В настоящее время в мире также активно развивается «быстрое» тестирование на респираторные вирусные инфекции, основанное на методах амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), в том числе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выполнение таких тестов автоматизировано, они обладают высокой чувствительностью и специфичностью, сравнимой с традиционными лабораторными методами, и не требуют дополнительного подтверждения. Методика «быстрого» тестирования на ОРВИ нередко предполагает тестирование на несколько инфекционных агентов (SARS-CoV-2 – грипп, грипп – РС-вирус) или тестирование на несколько возбудителей одновременно. Результат при этом получают обычно в пределах 1 ч.

Эксперты подчеркнули важность одновременного тестирования на несколько возбудителей ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости. Оптимальная панель для тестирования должна включать не менее 4–6 возбудителей. Панели для мультиплексного тестирования респираторных вирусных инфекций следует внедрять в клиническую практику и в перспективе сделать стандартом ведения пациентов.

Таким образом, для лабораторной диагностики гриппа, COVID-19 и ОРВИ оптимальным подходом является одновременное тестирование на вирусы гриппа и SARS-CoV-2. Такой метод является обязательным у всех пациентов с тяжелым течением респираторных вирусных инфекций, а также у больных из группы риска. В случае характерной клинической картины гриппа лечение противовирусными препаратами прямого действия следует начинать немедленно, не дожидаясь результатов лабораторного исследования. Тестирование на другие возбудители определяется клинической картиной, возможностями лабораторной диагностики и эпидемиологической обстановкой в регионе.

Тактика ведения пациентов представлена на рисунке.

Данные о значении коинфекции COVID-19/грипп, как и с другими патогенами, в настоящее время носят несистемный характер. В целом, по результатам наблюдательных исследований при коинфекции COVID-19/грипп отмечается более высокий уровень летальности, прежде всего, у пациентов группы риска.

Препараты прямого противовирусного действия нарушают разные этапы жизненного цикла вируса гриппа и различаются не только по механизму действия, но и по клиническим эффектам. На российском рынке из препаратов прямого про-



Рис. Ведение пациента с симптомами гриппа и ОРВИ при пандемии COVID-19

тивовирусного действия представлены ингибиторы нейраминидазы, производные адамантанов, в также ингибиторы фузии и ингибиторы РНК. Производные адамантана (амантадин и римантадин) были разработаны в 1960-е гг. для борьбы с гриппом А. В настоящее время считается, что вирусы гриппа А обладают 100% резистентностью к препаратам данного класса.

Ингибиторы нейраминидазы, к которым относятся осельтамивир и занамивир, обладают избирательным действием в отношении вируса гриппа и рекомендованы ВОЗ для его лечения. Осельтамивир и занамивир имеют обширную доказательную базу и могут применяться для лечения и профилактики гриппа у различных категорий пациентов. В настоящее время 1–3% штаммов резистентны к осельтамивиру. Эти примеры наглядно показывают потребность в широком выборе противовирусных препаратов от гриппа с различными механизмами действия.

Для терапии гриппа применяются умифеновир и риамовир, которые также обладают противовирусной активностью в отношении других РНК-содержащих вирусов. Умифеновир и риамовир характеризуются широким спектром действия, включающим не только вирусы гриппа, но и другие РНК-содержащие вирусы.

Наиболее важными характеристиками препаратов прямого противовирусного действия являются скорость элиминации вируса из организма и профиль нежелательных явлений. На сегодняшний день в России зарегистрирован препарат ба-

локсавир марборксил, который обладает способностью элиминировать вирус гриппа из организма человека в течение 24 ч.

Балоксавир относится к классу ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы — фермента, который является уникальным для РНК-содержащих вирусов, поскольку необходим для воспроизводства структурных белков вируса за счёт матричной РНК (мРНК) хозяина. Особенность вируса гриппа как РНК-вируса с отрицательной цепью состоит в так называемом процессе «захвата кэпа» — отщепления короткого фрагмента мРНК клетки-хозяина для инициации синтеза собственной мРНК. Процесс «захвата кэпа» опосредует РНК-зависимая РНК-полимераза вируса гриппа, состоящая из 3 фрагментов — одного кислого и двух щелочных. Еще 30 лет назад в монографиях были выдвинуты предположения о перспективности блокирования данного высококонсервативного фермента с целью полного подавления репликации вируса гриппа. Преимущества балоксавира обусловлены, прежде всего, его воздействием на основную, кислую субъединицу РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа. Балоксавир является пролекарством и подвергается гидролизу в тонкой кишке, крови и печени до активной формы балоксавиновой кислоты, которая и циркулирует в плазме. Период полувыведения балоксавира превышает 79 ч, и это дает возможность принимать его однократно с целью как лечения, так и профилактики заболевания. Это важно для повышения приверженности лечению

и соблюдения режима терапии, особенно у пациентов детского возраста. Действие балоксавира на специфический для вируса гриппа фермент, которого нет в организме человека, обуславливает благоприятный профиль его безопасности.

В настоящее время завершены 6 плацебо-контролируемых исследований балоксавира, включивших более 5000 пациентов. В основном исследовании CAPSTONE-1 балоксавир назначался больным гриппом без факторов риска с проявлениями симптомов не более 48 ч. Однократный прием препарата приводил к прекращению выделения вируса в течение 24 ч.

В другом плацебо-контролируемом исследовании CAPSTONE-2 балоксавир назначался пациентам из группы риска, у которых проявления гриппа отмечались на протяжении не более 48 ч. Исследования CAPSTONE-1 и CAPSTONE-2 легли в основу 2 метаанализов, показавших превосходящую эффективность балоксавира по ряду показателей (контроль вирусной нагрузки, время до облегчения симптомов и т.д.) в сравнении с различными представителями класса ингибиторов нейраминидазы и сопоставимый профиль безопасности.

Следует отметить, что важность дифференциальной диагностики гриппа и COVID-19 обусловлена, прежде всего, различными подходами к лечению этих заболеваний.

Согласно современным международным рекомендациям, грипп следует начинать лечить в первые 48 ч с момента появления симптомов. Предпочтение отдают препаратам, максимально быстро подавляющим репликацию вируса на ранней стадии. В текущей эпидемиологической ситуации препаратом выбора для лечения гриппа может стать балоксавир — благодаря однократному приему и способности прекращать выделение вируса уже в течение первых 24 ч.

Своевременное назначение противовирусных препаратов прямого действия при гриппе может уменьшать время выделения вируса до 1–2 суток и существенно снижает риск развития осложне-

ний, что имеет особое значение при лечении пациентов из группы риска.

Лечение гриппа одинаково у всех пациентов, независимо от сопутствующей коинфекции SARS-CoV-2 или другими инфекционными агентами.

На основании обсуждения участники Совета пришли к заключению:

1. Текущая эпидемическая ситуация по гриппу и респираторным вирусным инфекциям требует широкого использования методов специфической и неспецифической профилактики ОРВИ. Необходимо проводить образовательные и другие мероприятия для медицинского персонала и населения с целью популяризации вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний.

2. Для оптимальной маршрутизации пациента необходима ранняя этиологическая диагностика ОРВИ (см. рис.). Предпочтительным является использование высокочувствительных тестов (в том числе ПЦР) на несколько инфекционных агентов или экспресс-тестов с последующим подтверждением.

3. Препараты прямого противовирусного действия при гриппе позволяют в кратчайшие сроки снизить вирусную нагрузку, облегчить клинические проявления заболевания, предупредить развитие осложнений. При гриппе показано раннее назначение препаратов прямого противовирусного действия.

4. Основываясь на данных проведенных исследований, предлагается внедрить балоксавир, первый ингибитор РНК-полимеразы вируса гриппа для однократного приема внутрь, в российскую клиническую практику и включить в национальные клинические рекомендации по ведению больных гриппом, в том числе в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

5. Предложено опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в «Журнале инфектологии».

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЯЕМЫЕ И ДРУГИЕ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА»

3–4 февраля 2021 г. в формате интерактивной онлайн-трансляции в режиме реального времени на онлайн-платформе www.control-infections.ru состоялась **Российская научно-практическая онлайн-конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика»**.

В рамках научной программы конференции рассматривался широкий спектр инновационных технологии диагностики и лечения управляемых и других социально-значимых инфекций. Темы, обсуждаемые в рамках конференции, вызвали высокий интерес среди слушателей, а представленные доклады имели особую научную и практическую значимость для широкого круга специалистов.

Конференция проходит один раз в два года. 2021 г. стал исключением в связи с распространением эпидемии COVID-19 и не позволил участникам мероприятия традиционно собраться в Санкт-Петербурге с целью обмена опытом и знаниями, однако новый формат проведения мероприятия не только обеспечил возможность проведения мероприятия, но и сделал его доступным для еще большего числа участников.

В конференции приняли участие 2312 специалистов различных медицинских специальностей из 207 городов всех федеральных округов РФ и 12 стран ближнего и дальнего зарубежья. Аудиторию составили: главные врачи, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений; профессорско-преподавательский состав, учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями, сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Организаторы: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис», Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции»:

Научная программа конференции была рассчитана на 2 дня и включала в себя 1 пленарное

заседание, 18 семинаров и симпозиумов, 3 лекции. В рамках научной программы были представлены 76 устных сообщений и 31 постерный доклад.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные и зарубежные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Перми, Омска, Волгограда, Краснодар, Рязани, Екатеринбурга, Челябинска, Казани, Томска, Новосибирска, Барнаула, Архангельска, Петрозаводска, а также Минска, Шымкента, Алматы, Нур-Султана.

Российская научно-практическая онлайн-конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» была аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 6 образовательных единиц (кредитов) за каждый день участия, которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие конференции состоялось 3 февраля 2021 г. В рамках церемонии открытия с приветственной речью к участникам обратились:

— Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лобзин Юрий Владимирович.

— Директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Усков Александр Николаевич.

— Исполнительный директор Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням Лебедев Михаил Федорович.

— Вице-президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Волжанин Валерий Михайлович.

Первый день конференции

Научная программа первого дня конференции состояла из пленарного заседания, 4 симпозиумов, 5 тематических семинаров, 2 лекций.



В рамках пленарного заседания прозвучал доклад академика РАН профессора Ю.В.Лобзина «Роль Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в борьбе с управляемыми и социально-значимыми инфекциями».

По завершении пленарного заседания научная программа конференции продолжилась в формате симпозиумов и тематических семинаров, в рамках которых были рассмотрены следующие вопросы:

- Вакцинопрофилактика гриппа.
- Применение препаратов интерферона для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
- Вакциноуправляемые инфекции и пандемия COVID-2019.
- Врожденные инфекции.
- Иммунопатогенез острых респираторных инфекций: подходы к терапии и профилактике.
- Вакциноуправляемые нейроинфекции у детей.

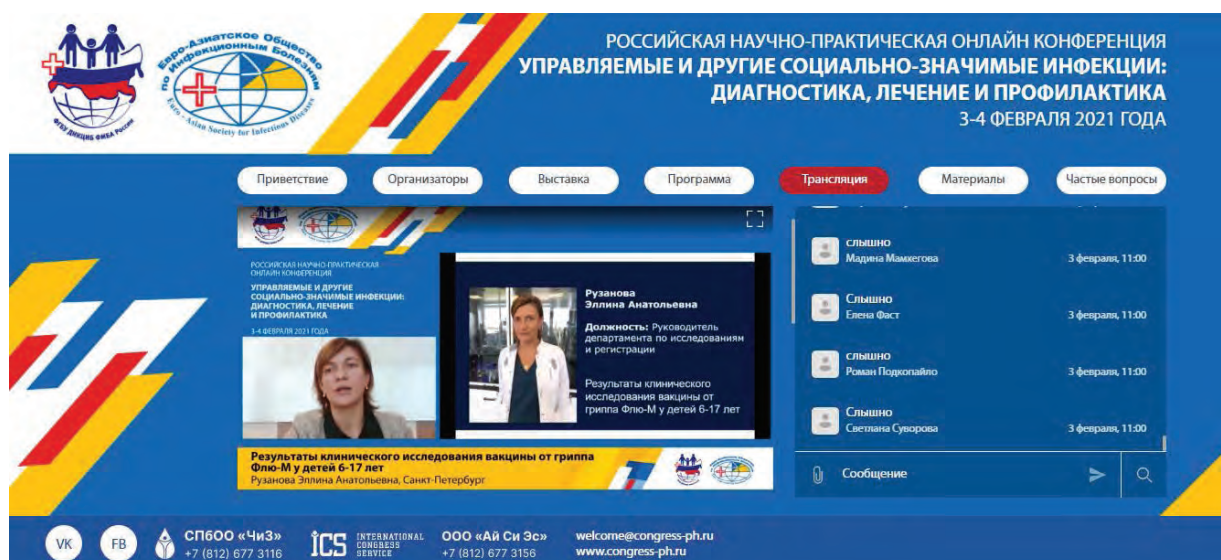
- Острые респираторные заболевания.
- Менингококковая инфекция.
- COVID-19: организация оказания медицинской помощи.

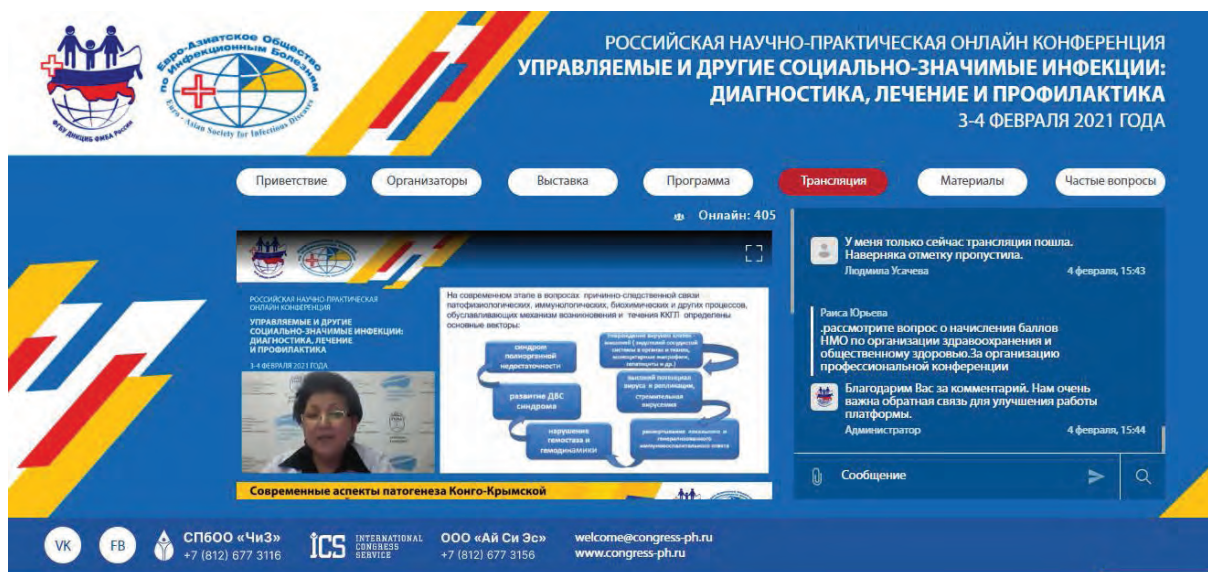
Во второй день конференции состоялись 9 тематических семинаров. Основными вопросами научной программы второго дня конференции являлись: нейроинфекции, вирусные инфекции, ВИЧ-инфекция/вирусные гепатиты, COVID-19: клинические аспекты, бактериальные инфекции, вирусные гепатиты, COVID-19: ко-инфекции, природно-очаговые инфекции, туберкулез, нерешенные вопросы профилактики инфекционных заболеваний.

По окончании научных заседаний второго дня мероприятия состоялась церемония закрытия конференции. В рамках церемонии были подведены итоги конференции, озвучены победители конкурсов.

Победителями постерной сессии стали:

1 место. «Эпидемиологическое прогнозирование»





ния заболеваемости клещевым энцефалитом на основе нейросетевых и ГИС-технологий»

Широкоступ Сергей Васильевич — Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

2 место. «Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID 19)».

Емельянова Альбина Николаевна, Емельянов Артур Сергеевич — Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

3 место. «Редкий случай внутреннего офтальмомиаза в г. Шымкент»

Мухамеджанов Дильшат Замирович, Абуова Гульжан Наркеновна — Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан.

Виртуальная выставка

На протяжении двух дней конференция сопровождалась работой виртуальной выставки российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней у детей. Участие в выставке приняли 14 компаний.

В рамках конференции был проведен розыгрыш среди посетителей виртуальной выставки. Генератором случайных чисел были определены три победителя. Победители были награждены электронными сертификатами для приобретения научной литературы.





1 место. Шмелева Оксана Михайловна, Краевая клиническая больница, заведующая отделением, г. Краснодар.

2 место. Еремеева Жанна Григорьевна, Казанский государственный медицинский университет, кафедра эпидемиологии, г. Казань.

3 место. Хаустов Владимир Сергеевич, Военная часть МО, заведующий отделением, Санкт-Петербург.



Аналитическая справка по составу участников

В работе Российской научно-практической онлайн-конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» приняли участие 2312 участников из 207 городов всех федеральных округов Российской Федерации и 12 стран ближнего и дальнего зарубежья.

Большую часть аудитории конференции составили специалисты по направлениям «Инфекционные болезни». Однако междисциплинарный подход к формированию научной программы позволил привлечь специалистов смежных специальностей: бактериология, эпидемиология, аллергология/иммунология, неврология и мн. др.

Техническое обеспечение конференции

Российская научно-практическая онлайн-конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» состоялась в формате интерактивной онлайн-трансляции в режиме реального времени, что было обусловлено сложной эпидемической

обстановкой в России и мире, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Онлайн-трансляции конференции осуществлялась на онлайн-платформе, размещенной по адресу www.control-infections.ru. Для получения доступа на онлайн-платформу слушателям было необходимо пройти процесс предварительной регистрации на сайте технического секретариата по адресу www.congress-ph.ru. Участники, которые не успели пройти предварительную регистрацию, имели возможность зарегистрироваться непосредственно на онлайн-платформе конференции.

Онлайн-платформа конференции состояла из следующих разделов: приветствие, организаторы, выставка, программа, трансляция, материалы, частые вопросы. В разделе «Приветствие» было размещено видеообращение от президента Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академика РАН Юрия Владимировича Лобзина, а также общее приветствие к участникам конференции от Организационного комитета.

В разделе «Организаторы» были размещены учреждения-организаторы мероприятия, а также сопредседатели Организационного комитета.

В разделе «Выставка» была представлена виртуальная интерактивная выставка компаний-партнеров мероприятия.

В разделе «Программа» было представлено расписание работы залов конференции с возможностью перехода на детализированную программу по дням и по залам.

В разделе «Трансляция» непосредственно осуществлялась трансляция, во время которой слушатели имели возможность адресовать вопросы модераторам заседаний и докладчикам с помощью чата. Также в чате слушатели могли задавать вопросы организационного и технического характера и получить на них оперативные ответы.

В разделе «Материалы» были представлены «Журнал инфектологии», в выпуске которого были опубликованы материалы конференции, программа и каталог партнеров мероприятия, доступные для скачивания, а также переход на страницу с постерными докладами.

Информационную поддержку конференции оказывали следующие издания и информационные ресурсы: «Журнал инфектологии», «Врачи РФ», «Журнал о медицине DNA health», журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни», «НЕГУС ЭКСПО», «ЭкспоМэп», «Expotrade», «I VRACH.COM», «Jobvk», «Медфорум», «Mediamedica», Федеральный медицинский портал «Медсовет», «Медвестник», «OmniDoctor», «OL», Журнал «Поликлиника», «Remedium», Социальная научная сеть, РМЖ, Журнал «Space health», Вестник современной клинической медицины, Yellmed, Научные конференции России, а также 27 групп в социальных сетях.

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

ПАМЯТИ В.И. ПОКРОВСКОГО

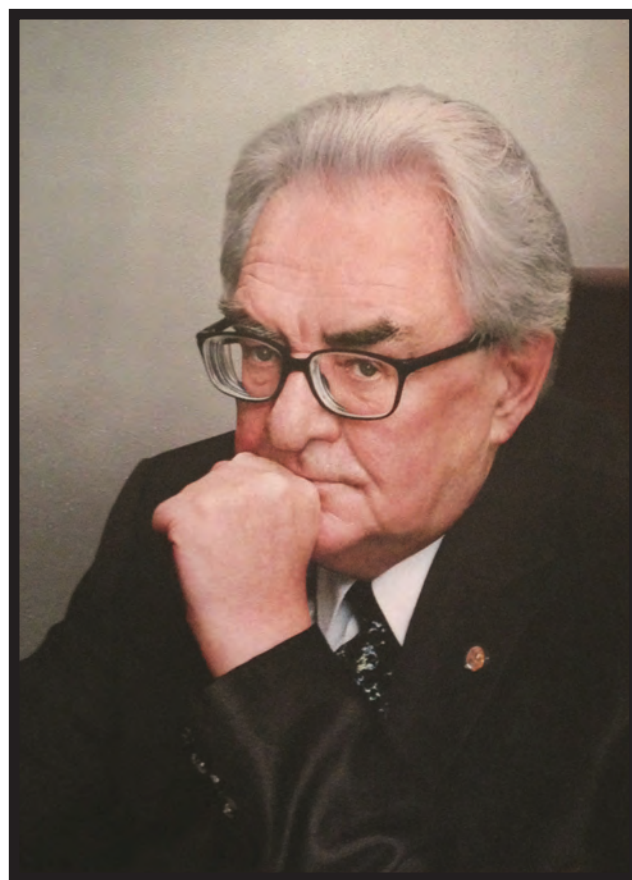
29 октября 2020 г. на 92-м году жизни скончался блестящий ученый и педагог, феноменальный клиницист, выдающийся общественный деятель, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник по инновациям директора Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, почетный заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова **Валентин Иванович Покровский**.

Валентин Иванович родился 1 апреля 1929 г. в городе Иваново. С юности молодого человека привлекали профессии дипломата и врача. После окончания школы с золотой медалью в 1946 г. выбор был сделан в пользу медицины, что привело к поступлению на лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина медицинского института. В годы учебы, с 1946 по 1952 г., Валентин Иванович активно участвовал в работе студенческого кружка, выступал с докладами на научных конференциях, был автором нескольких научных статей. Успешно получив врачебный диплом с отличием, молодой специалист продолжил обучение в клинической ординатуре, совершенствуя свои знания и приобретая первый врачебный опыт.

За годы обучения в ординатуре он сформировался как вникающий, мыслящий практический врач, приобрел педагогический стаж. Работая ассистентом, доцентом кафедры инфекционных болезней Первого Московского медицинского института, В.И. Покровский сочетал врачебную и педагогическую деятельность с исследованиями по антибиотикотерапии брюшного тифа, что в 1955 г. при окончании ординатуры привело к успешной защите кандидатской диссертации «Клиническое течение брюшного тифа и состояния некоторых защитных функций организма при лечении синтомицином», выполненной под руководством академика АМН СССР К.В. Бунина. Разработанная им схема лечения левомицетином больных брюшным тифом сохраняет свою актуальность и в наши дни.

Продолжая работать в Первом Московском медицинском институте, В.И. Покровский участвовал в разработке основополагающих принципов терапии инфекционных болезней, рационального применения антибиотиков, средств неотложной терапии. Впервые обоснованы и внедрены в клиническую практику методы интенсивной терапии и реанимации.

В 1965 г. В.И. Покровский стал заведующим курсом Московского медицинского стоматологического института имени Н.А. Семашко, где в 1968 г.



получил звание профессора и через 5 лет создал кафедру инфекционных болезней, которую возглавлял до 1986 г. Также в 1968 г. он был назначен заместителем директора по клинической и научной работе, а также заведующим отделом инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР, а в 1971 г. — директором этого института.

Валентин Иванович возглавлял Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии на протяжении 47 лет, и учреждение за годы его работы получило статус ведущего в России и мире в области эпидемиологии и инфекционной патологии. Несомненно, огромную роль в этом достижении сыграли его способность к прогнозированию нужд практического здравоохранения, создание условий для комплексного подхода к изучению инфекционных болезней, разработки принципиально новых методов диагностики, профилактики, лечения и своевременное внедрение их в практику. Их активное применение способствовало резкому снижению показателей смертности от инфекционных заболеваний в стране,

особенно среди детского населения. Его работы не потеряли значимость и актуальны в наши дни.

В 1971 г. В.И. Покровский был избран членом-корреспондентом АМН СССР по специальности «Инфекционные болезни», а в 1982 г. — действительным членом (академиком) АМН СССР по специальности «Эпидемиология».

С 1997 г. В.И. Покровский заведовал кафедрой эпидемиологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

С 1987 г. он возглавлял Академию медицинских наук СССР, а затем Российскую академию медицинских наук на протяжении 19 лет. Под его руководством реорганизована структура РАМН, разработан ряд новых программ, созданы новые региональные центры РАМН в районах Крайнего Севера, Сибири, в южных районах страны.

Одним из направлений деятельности В.И. Покровского стали изучение и разработка методов диагностики и лечения неизвестных или ранее не встречавшихся в нашей стране болезней: микоплазмоза, ротавирусной инфекции, легионеллеза, пневмоцистоза. Он принимал участие в ликвидации многих эпидемических вспышек менингококковой инфекции, холеры, чумы, легионеллеза и др. в России и за её пределами.

Понимая всю опасность распространения СПИДа, В.И. Покровский сосредоточил свой научный интерес на проблеме ВИЧ-инфекции. Он первым в СССР начал проводить клинко-диагностические, эпидемиологические исследования и отдал много сил для создания противоэпидемической защиты населения страны от этой болезни, что позволило успешно разработать и внедрить в практическое здравоохранение научно обоснованную систему профилактики и диагностики ВИЧ-инфекции.

В последние годы В.И. Покровский особое внимание уделял теоретическим основам эпидемиологии. Им усовершенствованы методы эпидемиологического надзора, профилактики и борьбы с инфекционными болезнями. Под руководством В.И. Покровского создана и утверждена концепция профилактики внутрибольничных инфекций, используемая в практике в наше время.

В 2016—2018 гг. под непосредственным руководством и при личном участии В.И. Покровского были проведены научные исследования особенностей природно-очаговых инфекций в Гвинейской Республике и Социалистической Республике Вьетнам; разработаны и внедрены в производство более 40 уникальных препаратов для диагностики различных инфекций; впервые разработаны и подготовлены к проведению клинических испытаний препараты для лечения ВИЧ-инфекции и хронического гепатита В; опубликованы более 100 статей в ведущих международных высокорей-

тинговых журналах, что позволило Центральному научно-исследовательскому институту эпидемиологии Роспотребнадзора регулярно занимать ведущее место по результатам оценки научной деятельности среди всех научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора.

В.И. Покровский — создатель крупной отечественной школы ученых-инфекционистов, автор более 600 научных работ, ряда учебников и руководств по эпидемиологии и инфекционным болезням для врачей, студентов медицинских вузов и колледжей. Под его руководством успешно защищено около 70 докторских и 140 кандидатских диссертаций.

В.И. Покровский являлся экспертом Всемирной организации здравоохранения, членом Правления Международной ассоциации инфекционистов России, председателем Всесоюзного научно-практического общества микробиологов, эпидемиологов и иммунологов, а также председателем Научного общества инфекционистов. Валентин Иванович был депутатом Верховного Совета СССР последнего созыва, он являлся главным инфекционистом Минздрава СССР в течение 20 лет, членом коллегии МЗ РФ, членом Ученого совета Роспотребнадзора, участвовал в работе Попечительского совета Свято-Дмитриевского сестричества.

В течение многих лет он был членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, а в последние годы — членом президиума.

В.И. Покровский награжден орденом Трудового Красного Знамени (1971 г.), орденом Ленина (1986 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (1994 г.), медалью «В память 850-летия Москвы» (1997 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени (1999 г.), благодарностью Президента Российской Федерации (2004 г.), ведомственными наградами.

Научные заслуги В.И. Покровского отмечены Государственной премией (1997 г.), премией Правительства Российской Федерации (1996 г.), премией Правительства Российской Федерации (2000 г.), премией АМН СССР: имени В.Д. Тимакова (1979 г.), имени Д.И. Иванковского (1986 г.), рядом медалей ВДНХ.

Жизненный путь Валентина Ивановича насыщен выдающимися достижениями. Научное предвидение, чрезвычайная работоспособность справедливо выдвинули Валентина Ивановича в число мировых лидеров по изучению вопросов инфекционных болезней и эпидемиологии.

Редакция «Журнала инфектологии» скорбит вместе со всей медицинской общественностью страны и выражает свои соболезнования семье Валентина Ивановича, близким, друзьям, коллегам и ученикам!

ПАМЯТИ В.А. ИСАКОВА

9 декабря 2020 г. научное и медицинское сообщество понесло тяжелую утрату. На 76-м году жизни от нас ушел ученый с мировым именем, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук **Валерий Александрович Исаков**.

Валерий Александрович Исаков родился 16 января 1945 г. в Ленинграде в семье служащих, уже в четвертом поколении ленинградец-петербуржец и медицинский работник. В.А. Исаков учился в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (окончил 5 курсов), окончил лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института.

Уже в период учебы в аспирантуре (1969 — 1972) во Всесоюзном научно-исследовательском институте гриппа Министерства здравоохранения СССР он проявил себя как вдумчивый и талантливый ученый. В своей кандидатской диссертации «Биологические особенности штаммов вируса гриппа типа В» (1973) В.А. Исаков обосновал необходимость более редкого обновления состава живой противогриппозной вакцины В, что позволило экономить материальные ресурсы.

В период с 1976 по 1980 г. работал младшим научным сотрудником клиники гриппа и ОРЗ взрослых Всесоюзного научно-исследовательского института гриппа на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Научную деятельность Валерий Александрович успешно совмещал с практической работой, с 6 курса он работал врачом бригады скорой медицинской помощи и посвятил этому делу 13 лет своей жизни.

С 1980 по 1989 г. В.А. Исаков занимал должность ассистента, впоследствии доцента кафедры инфекционных болезней Ленинградского института усовершенствования врачей им. С.М. Кирова (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова). Одновременно являлся руководителем единственного в стране курса лабораторной диагностики СПИДа, курировал работу отделения для больных ВИЧ-инфекцией на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и активно занимался просветительской деятельностью: читал большое количество лекций, вел семинары, преподавал на выездных циклах. С 1986 г. Валерий Александрович



занимался созданием службы по борьбе со СПИДом в Санкт-Петербурге. С 1989 по 1999 г. руководил клиникой респираторных инфекций взрослых Научно-исследовательского института гриппа Российской академии медицинских наук, с 1990 по 1999 г. являлся руководителем отдела клинической вирусологии, был заместителем директора по научной и лечебной работе.

В 1997 г. Валерий Александрович защитил докторскую диссертацию «Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения)».

С 1998 по 2007 г. работал на кафедре микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней (с курсом дерматовенерологии) Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого (г. Великий Новгород). В 2007 г. назначен профессором кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, где вел клиническую, научную и педагогическую работу.

С 2007 г. по совместительству работал в Клинической больнице № 122 им. Л.Г. Соколова инфекционистом-иммунологом центра здоровья, а с 2014 г. занимал должность научного руководителя Центра герпес-вирусных инфекций иммунореабилитации.

Профессор В.А. Исаков известен как специалист по диагностике, лечению и профилактике гриппа и ОРЗ, а также герпес-вирусных инфекций и вторичных иммунодефицитов. Он предложил и развил ряд новых научных направлений, связанных с лечением и профилактикой гриппа и ОРЗ, разрабатывал новые методы терапии и профилактики герпес-вирусных инфекций с поражением различных органов и систем, внедрил в практику этапное лечение больных часто рецидивирующим герпесом. Профессор В.А. Исаков внес неоценимый вклад в развитие научного общества, является автором свыше 500 научных работ, в том числе 15 монографий, 25 методических рекомендаций и руководств для врачей, соавтор 3 изобретений, под его руководством защищено 3 кандидатских диссертаций.

Валерий Александрович Исаков являлся членом редколлегии журнала «Terra Medica nova», научного журнала «Молекулярная эпидемиология, микробиология и иммунология — МЭМИ» (МЗ Республики Беларусь, Минск). Член редакционных советов журнала «МЕДЛАЙН-Экспресс», член правления петербургского отделения Российской

ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Правления Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН, Москва), член Международного общества иммунореабилитации, академик Российской академии естественных наук (РАЕН) и Нью-Йоркской академии наук (США).

За достижения в научно-педагогической и лечебной работе в 2005 г. В.А. Исаков был удостоен высшей общественной награды России — памятной медали участника энциклопедии «Лучшие люди России». Президиум Европейского научного общества и Европейской академии естественных наук высоко оценил его заслуги в научно-практической медицине и медицинском образовании и удостоил профессора звания «Почетный ученый Европы» с вручением диплома и медали имени Роберта Коха (Ганновер, Германия, 2011). Научной деятельности В.А. Исакова посвящена статья во всемирном издании «Who's Who in the World» («Кто есть кто в Мире», США, 2012).

Валерия Александровича всегда отличали активная жизненная позиция, профессионализм, он пользовался заслуженным авторитетом и уважением среди коллег и пациентов. Он считал, что быть врачом и ученым — это не только профессия, но и образ жизни.

Светлая память о нем навсегда останется в наших сердцах.

Редакция «Журнала инфектологии»

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 vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol. 1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: 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).