

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 13 №3, 2021

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



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

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

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

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, 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 подавлением спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицами, находящимися в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); рецидивах острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

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 прививки 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 введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. 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.

Пожилые пациенты

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

Условия хранения и транспортирования

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

- Прайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
- 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:

- ООО «Прайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
- ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



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

ООО «Прайзер 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.





Помогать — это призвание

Синагис® с 1998 года в мире и с 2010 года в России остается
единственным зарегистрированным препаратом для профилактики
тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у детей
с высоким риском тяжелого течения РСВ инфекции¹⁻⁴

СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Синагис® 100 мг. Регистрационный номер: ЛП - 005242 от 10.12.18 с изм. №2 от 06.07.2021 Международное непатентованное наименование: паливизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Состав: 1 мл содержит действующее вещество: паливизумаб 100 мг*. Вспомогательные вещества: глицин 0,12 мг, гистидин 3,9 мг, вода для инъекций q.s. до 1,00 мл. * Флакон содержит избыток препарата для того, чтобы гарантировать набор в шприц дозы 50 мг или 100 мг, соответственно. Объем готового продукта составляет около 0,70 мл ± 0,10 мл (номинальный объем 0,5 мл) или 1,20 мл ± 0,10 мл (номинальный объем 1 мл) раствора с концентрацией 100 мг/мл. Показания к применению: профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцициальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Противопоказания: Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ препарата или к другим человеческим моноклональным антителам. Способ применения и дозы. Способ применения. Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят пациенту дробно. Рекомендованная разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцициальным вирусом. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Месячная доза (мл) препарата Синагис® рассчитывается по формуле: (Вес пациента (кг) × 15 мг/кг) / 100 мг/мл. Эффективность препарата Синагис® при введении в дозы менее 15 мг/кг или при введении реже, чем раз в месяц в течение периода подъема заболеваемости РСВ, не установлена. Детям, перенесшим операцию на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения, рекомендуется вводить дозу препарата Синагис® (15 мг/кг массы тела) сразу же по достижении стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения препарата Синагис®, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции. Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах «раствор для внутримышечного введения» и «лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения». Не следует встряхивать флакон и сильно перемешивать его содержимое. Перед применением препарата Синагис® необходимо провести его визуальную оценку для исключения изменения цвета или наличия частиц. Не используйте препарат, если в нем содержится видимые частицы или его цвет изменился. Соблюдая правила асептики, наденьте стерильную иглу на стерильный шприц. Удалите пластиковый съемный колпачок с флакона и обработайте резиновую пробку дезинфицирующим средством (например, 70 % изопропиловым спиртом). Введите иглу во флакон и наберите в шприц необходимый объем раствора, после чего сразу же сделайте инъекцию. Препарат Синагис® выпускается во флаконах, содержащих одну дозу, и не содержит консервантов. После того, как препарат набран в шприц, вводить его обратно во флакон нельзя; неиспользованный раствор следует утилизировать. Один флакон предназначен только для однократного введения препарата. Используйте стерильные шприцы и иглы однократного применения. Для предотвращения передачи вирусов гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно. Побочное действие. Наиболее тяжелыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба — лихорадка, сыпь и реакции в месте введения. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Полную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис®, регистрационный номер ЛП - 005242 от 10.12.18, с изм. №2 от 06.07.2021

РСВ — респираторно-синциальный вирус.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений №1, 2. Регистрационное удостоверение МЗ РФ ЛП-005242 от 10.12.18.
2. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(9):2138-2149. doi:10.1080/21645515.2017.1337614.
3. Баранов А.А. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синциальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015;12(5):543-549. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1456>.
4. Ссылка на сайт ГРПС [электронный ресурс] дата доступа 02.08.2021. URL: https://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=6f67839d-209d-4dc9-8676-43aea8f8ff03&t=...

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж Бизнес-центр «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
Номер одобрения SYN-RU-10998. Дата согласования: 09.08.2021, дата истечения: 08.08.2023.

AstraZeneca



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, № 3, 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 Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор Беляков Н.А.

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор 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 Мусабаяев 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

Обзор

- Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А.
Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов
человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему.....5
- Раводин Р.А., Ровный В.Б., Ермолаева Ю.С.
Вирусные пятнистые экзантемы у детей.....19

Оригинальное исследование

- Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С.,
Механтьев И.И., Степкин Ю.И., Дегтярева И.М.,
Бредихин С.В., Петрова М.С., Борисова А.Б.,
Сафронова А.В., Комбарова С.Ю.
Противококлюшные антитела классов IgM, IgG и IgA
у беременных в I – II – III триместрах.....30
- Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Митюшкин А.Е.
Клинико-эпидемиологические особенности
заболеваемости менингококковой инфекцией
населения Пензенской области
за период 2007 – 2019 гг.39
- Оськин А.Н., Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н.,
Луговская С.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е.
Клинико-иммунологическая эффективность
интерферонотерапии при ротавирусной инфекции
у детей раннего возраста46
- Саидходжаева С.Н., Магжигова Е.Н., Юлдашев К.Х.
Диагностические маркеры в аспекте развития
ВИЧ-энцефалопатии у детей55
- Белякова Е.Н.
Клинико-эпидемиологические особенности
ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России:
результаты выборочного исследования.....62
- Мойсова Д.Л., Городин В.Н.
Концепция нарушений гемостаза при тяжелом
лептоспирозе.....70
- Денисюк Н.Б.
Генетическая характеристика ротавирусов группы А,
циркулирующих в Оренбургском регионе в разные
эпидемические сезоны.....82
- Сизова Н.В., Обижаева Е.С., Майорова С.О.
Особенности применения ралтегравира
у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной
соматической патологией.....92

Эпидемиология

- Набиева А.С., Асланов Б.И., Тимченко В.Н.,
Пономарев Н.А.
Эпидемиологические особенности инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи
в детской кардиохирургии102

CONTENTS

Review

- Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A.
Comparative characteristics of human betaherpesviruses
6A and 6B. A modern view on the problem.....5
- Ravodin R.A., Rovnyi V.B., Ermolaeva Yu.S.
Viral spot exants in children19

Original Research

- Skirda T.A., Borisova O.Yu., Gadua N.T., Pimenova A.S.,
Mekhan't'ev I.I., Stepkin Yu.I., Degtyareva I.M.,
Bredihin S.V., Petrova M.S., Borisova A.B.,
Safronova A.V., Kombarova S.Yu.
Detection of IgM, IgG and IgA against pertussis
in pregnant women in I – II – III trimesters30
- Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Mitushkin A.E.
Clinical and epidemiological characteristics
of meningococcal infection morbidity in Penza Region
for the period 2007 – 201939
- Os'kin A.N., Gorbunov S.G., Mazankova L.N.,
Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Pochtar' M.E.
Clinical and immunological efficacy of interferonotherapy
in rotavirus infection in infants46
- Saidkhodjaeva S.N., Madjidova E.N., Yuldashev K.Kh.
Diagnostic markers in the aspect of the development
of HIV-encephalopathy in children.....55
- Belyakova E.N.
Clinical and epidemiological features of HPV-associated
head and neck cancer in Russia: results of a sample
study62
- Moisova D.L., Gorodin V.N.
The concept of hemostasis disorders in severe
leptospirosis.....70
- Denisyuk N.B.
Genetic characteristics of group A rotaviruses circulating
in the Orenburg region during various epidemic
seasons82
- Sizova N.V., Obizhaeva E.S., Mayorova S.O.
Features of application of raltegravir in HIV-infected
patients with different somatic pathologies.....92

Epidemiology

- Nabieva A.S., Aslanov B.I., Timchenko V.N.,
Ponomarev N.A.
Review article. Epidemiological features of healthcare
associated infections in pediatric cardiac surgery102

Кондратова С.Е., Марченко А.Н., Бельтикова А.А.
Факторы риска, определяющие развитие
эпидемического процесса ВИЧ-инфекции
в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем
пораженности ВИЧ.....107

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Харит С.М., Бабаченко И.В.,
Коновалова Л.Н., Рычкова С.В., Усков А.Н., Лобзин Ю.В.
Эффективность затрат на вакцинацию детей
против ветряной оспы в Российской Федерации114

Клинический случай

Шилова И.В., Останкова Ю.В., Горячева Л.Г.,
Семенов А.В.
HBV-инфекция у детей при перинатальном
инфицировании. клинический случай семейного
гепатита В.....120

Козырев Е.А., Ермоленко К.Д., Бабаченко И.В.,
Раздьяконова И.В., Шарипова Е.В.
Случай синдрома Кавасаки, ассоциированного
с микоплазменной инфекцией125

Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В.,
Марченко Н.В., Клишкин А.В., Бедова М.А.
Острая COVID-19-ассоциированная двусторонняя
невропатия отводящего нерва у ребёнка131

Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Синицын М.В.,
Зюзя Ю.Р.
Распространенный перитонит и спленит, вызванные
MAC-инфекцией, у пациента с иммуносупрессией...135

Гончар Н.В., Климова О.И., Раздьяконова И.В.,
Орлов А.В., Кветная А.С.
Клинический случай сочетанной кишечной инфекции,
вызванной энтероагрегативной Escherichia coli
и токсигенным штаммом Clostridium difficile,
у ребенка с муковисцидозом143

Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова А.Ж.,
Абдиразакова С.Ж., Урикбаева З.Ж.
Болезнь Кароли (клиническое наблюдение).....150

Юбилей

Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю.,
Поляков А.Д.
Гепатит Е, к 40-летию открытия вируса академиком
РАМН М.С. Балаяном.....153

Хроника159

Правила для авторов167

Kondratova S.E., Marchenko A.N., Beltikova A.A.
Risk factors influencing the expansion of the epidemic
process of hiv infection in the penitentiary system
of the region with a high level of HIV prevalence.....107

Pharmacoeconomy

Rudakova A.V., Kharit S.M., Babachenko I.V.,
Konovalova L.N., Rychkova S.V., Uskov A.N., Lobzin Yu.V.
Cost effectiveness analysis of universal varicella
vaccination in the Russian Federation114

Clinical case

Shilova I.V., Ostankova Yu.V., Goryacheva L.G.,
Semenov A.V.
HBV – infection in children with perinatal infection.
Clinical report of familial hepatitis B.....120

Kozyrev E.A., Ermolenko K.D., Babachenko I.V.,
Razd'yakonova I.V., Sharipova E.V.
Case of Kawasaki syndrome associated with Mycoplasma
infection125

Voitenkov V.B., Gorelik E.Yu., Scripchenko N.V.,
Marchenko N.V., Klimkin A.V., Bedova M.A.
Acute COVID-19-associated bilateral neuropathy
of the abducens nerve in a child131

Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V.,
Zyuzya Yu.R.
Peritonitis and splenitis caused by MAC-infection
in an immunosuppressed patient.....135

Gonchar N.V., Klimova O.I., Razd'yakonova I.V.,
Orlov A.V., Kvetnaya A.S.
Clinical case of combined intestinal infection caused by
enteroaggregative Escherichia coli and toxigenic strain
Clostridium difficile in a child with cystic fibrosis143

Kuttykuzhanova G.G., Tanirbergenova A.Zh.,
Abdirazakova S.Zh., Urikbaeva Z.Zh.
Caroli's disease (clinical observation)150

Anniversary

Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Malinnikova E.Yu.,
Polyakov A.D.
Hepatitis E, to the 40th anniversary of the discovery
of the virus by academician of the RAMS M.S. Balayan ... 153

Chronicle.....159

Instruction to autor167

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА 6А И 6В. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem

M.I. Popkova, O.V. Utkin, D.A. Bryzgalova

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Представленный обзор посвящен сравнительной характеристике вируса герпеса человека 6А (ВГЧ6А) и вируса герпеса человека 6В (ВГЧ6В) с учетом их экзогенной и эндогенной (наследуемой хромосомно-интегрированной) форм. Последовательно проведен анализ литературных данных об основных межвидовых различиях и внутривидовых особенностях этих вирусов в молекулярно-генетическом, биологическом, эпидемиологическом и клиническом аспектах. Современные представления о ВГЧ6А и ВГЧ6В, в том числе их уникальной наследуемой хромосомно-интегрированной форме, являются основой для организации системы эпидемиологического надзора за инфекциями, вызываемыми данными вирусами, а также разработки стандартизованных методических подходов к дифференциальной диагностике, лечению и специфической профилактике широкого спектра вирус-ассоциированных заболеваний. Развитие данного направления требует большей доказательной базы и интенсификации совместных усилий научного и врачебного сообществ.

Ключевые слова: ВГЧ6А, ВГЧ6В, хромосомная интеграция, заболевание, реактивация, эпидемиология, распространенность, геном.

Введение

В настоящее время виды Human betaherpesvirus 6А (вирус герпеса человека 6А, ВГЧ6А) и Human betaherpesvirus 6В (вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) являются представителями рода Roseolovirus, субсемейства Betaherpesvirinae, семейства Herpesviridae, отряда Herpesvirales. В 2012 г. Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) ВГЧ6А и ВГЧ6В были официально ратифицированы как разные виды, заменив Human herpesvirus 6 (ВГЧ6). При этом ВГЧ6А принят как типовой вид рода [1]. На тот момент ключевые различия между двумя вирусами были обобщены в работе D. Ablashi et al. (2014) [1]. В последующие годы данное направление получило развитие. Так, в современный период исследователи

Abstract

This review is devoted to the comparative characteristics of human herpesvirus 6A (HHV6A) and human herpesvirus 6B (HHV6B), taking into account their exogenous and endogenous (inherited chromosomally integrated) forms. The analysis of the literature data on the main interspecies differences and intraspecies features of these viruses in molecular-genetic, biological, epidemiological and clinical aspects has been consistently carried out. Modern views about HHV6A and HHV6B, including their unique inherited chromosomal-integrated form, are the basis for organizing a system of epidemiological surveillance of infections caused by these viruses, as well as developing standardized methodological approaches to differential diagnosis, treatment and specific prevention of a wide range of virus-associated diseases. The development of this direction requires a greater evidence base and intensification of joint efforts of the scientific and medical communities.

Key words: HHV6A, HHV6B, chromosomal integration, disease, reactivation, epidemiology, prevalence, genome.

стали различать экзогенную и эндогенную формы каждого вируса [2–7]. К 2021 г. общее число доступных для анализа полногеномных последовательностей достигло 261 [7].

Несмотря на обновленную информацию, часть работ, особенно в области клинических исследований, по-прежнему выполняются без уточнения вида вируса под обобщающим термином ВГЧ6 или ВГЧ6А/В. При анализе публикационной активности по данному направлению исследований в базе PubMed за период 2016–2020 гг. нами установлено, что с учетом разных видов вирусов результаты представлены не более чем в 15% (102/675) статей. В работах отечественных авторов дифференциальная оценка ВГЧ6А и ВГЧ6В носит эпизодический характер, при этом представленные данные

противоречивы [8, 9]. В целом, расширение и уточнение знаний о вирусологии, эпидемиологической и клинической стратификации каждого вируса является основой для совершенствования эпидемиологического надзора, диагностики и лечения этиологически обусловленных и ассоциированных с ними заболеваний.

Цель исследования — анализ литературных данных для обобщения актуальной информации о дифференциальной характеристике вирусов герпеса человека 6А и 6В, включая их экзогенные и эндогенные формы.

ВГЧ6А (штамм GS) был открыт в 1986 г. [10], а первые сообщения о ВГЧ6В (штамм Z29) появились в 1988 г. [11, 12]. Впервые полная геномная последовательность ВГЧ6А (штамм U1102) была получена в 1995 г. [13], а в 1999 г. 2 независимые исследовательские группы по результатам секвенирования ВГЧ6В (штаммы Z29 и HST) представили первое сравнительное описание геномов ВГЧ6А и ВГЧ6В [14, 15]. Их исследования стали кульминационными научными событиями за первые 30 лет истории изучения ВГЧ6 и основой для новых фундаментальных работ по дифференциальной оценке ВГЧ6А и ВГЧ6В как двух самостоятельных видов. В настоящее время штаммы GS, U1102 (ВГЧ6А) и Z29, HST (ВГЧ6В) используются как эталонные (референсные), в том числе при сравнении интегрированных с хромосомой геномов [3–5].

Следует отметить, что, в отличие от эпизодической латентности в соматических клетках, характерной для других герпес-вирусов человека, ВГЧ6А и ВГЧ6В обладают уникальной способностью к хромосомной интеграции [16, 17]. Иногда интеграция их генома происходит в половые (герминативные) клетки, позволяя вирусам проникать в зародышевую линию. В дальнейшем вирус может передаваться вертикально (согласно закону менделевского наследования с вероятностью 50%) и присутствовать в каждой клетке потомков [18]. Это состояние называют наследуемым хромосомно-интегрированным (английская аббревиатура «ici») или эндогенным ВГЧ6А и ВГЧ6В. Наиболее распространенная, не врожденная форма вируса, которой человек инфицируется преимущественно в раннем детском возрасте, называется циркулирующим или экзогенным ВГЧ6А и ВГЧ6В [4].

Структура генома

Геном этих вирусов представлен линейной двуцепочечной ДНК, общий размер которой составляет 159–162 тысячи пар нуклеотидов (т.п.н.). В составе генома выделяют уникальный регион (U) размером 143–145 т.п.н., который включает большинство вирусных генов (U1–U100), в том числе

высококонсервативных среди всех герпес-вирусов или розеоновирусов. Некоторые гены являются уникальными для ВГЧ6А/В, такие как U83 и U94. В правой части U прерывается внутренними повторяющимися областями R1, R2 и R3, а в левой части oriLyt (точкой начала литической репликации). ВГЧ6В дополнительно имеет уникальный повтор R0, расположенный в месте соединения левого прямого повтора и U-региона ($DR_L - U$) [13–15].

Слева и справа U-регион фланкируют идентичные концевые прямые повторы (DR_L и DR_R соответственно) длиной 8–9 т.п.н. Открытые рамки считывания (ORF) в этих повторах обозначаются как DR1–DR7. С обеих сторон к DR_L и DR_R примыкают области (T1 и T2), которые содержат повторяющиеся гексануклеотидные элементы с переменным числом копий. T1 примыкают к DR_L и DR_R слева и содержат несовершенные повторы, T2 — справа и представлены массивом tandemных совершенных повторов. T1 длиннее, чем T2. Установлено, что область T2 важна для интеграции вируса. In vitro рекомбинантные вирусы, лишенные T2, характеризовались низкой эффективностью интеграции, тогда как удаление T1 оказывало лишь небольшое влияние на этот процесс. Области прямых повторов с обеих сторон ограничены консервативными последовательностями *pac1* и *pac2*, которые участвуют в расщеплении и упаковке генома ВГЧ6А и ВГЧ6В [13–15].

На основании вышеизложенного общую структуру генома экзогенных ВГЧ6А и ВГЧ6В можно схематично описать как последовательно расположенные элементы (слева направо): [*pac1* – T1 – DR_L – T2 – *pac2*] – [U] – [*pac1* – T1 – DR_R – T2 – *pac2*].

ВГЧ6А и ВГЧ6В интегрируют свои геномы в хромосомные теломеры, при этом образования эписом не наблюдается [16]. Анализ in vivo и in vitro нескольких сайтов интеграции показал следующую типовую структуру: хромосома – субтеломер – (TTAGGG)_n – DR_R – U – DR_L – (TTAGGG)_n [16]. Интеграция происходит только в одной ориентации генома вируса: совершенные теломерные повторы на правом конце вирусного генома примыкают к субтеломерам, а несовершенные теломерные повторы на левом конце вирусного генома примыкают к теломерам человека. Во время интеграции ВГЧ6 одна копия вирусного генома встраивается в субтеломер хромосомы человека [19].

Потенциально может существовать 5 возможных конфигураций интеграции. Эксперименты in vitro показывают интеграцию частично усеченных DR_L и DR_R в одной копии вирусного генома. В редких случаях присутствует один прямой повтор или прямые повторы вообще отсутствуют. Вероятно, что весь или часть генома ВГЧ6 могут быть потеряны в том случае, если концы теломер не

защищены. Механизм, с помощью которого происходит дублирование DR, не изучен. Одним из возможных объяснений дубликации DR является суперинфекция *ici*ВГЧ6 положительных индивидуумов экзогенным штаммом ВГЧ6 [19].

Большинство геномов эндогенных ВГЧ6В (95%) и ВГЧ6А (72%) содержат полный набор интактных вирусных генов, способных к экспрессии, что позволяет вирусу реактивироваться. Данный факт имеет первостепенное значение для пациентов с ослабленным иммунитетом, например, при трансплантации органов и терапии стволовыми клетками [3].

Межвидовые различия экзогенных и эндогенных вирусных геномов

В сравнительном аспекте длина генома ВГЧ6В больше, чем ВГЧ6А [15]. Хотя геномы ВГЧ6А и ВГЧ6В коллинеарны, а их нуклеотидные и аминокислотные последовательности имеют общую гомологию в 90% и 94% соответственно [13–15], между ними существуют области значительной вариации: DR, соединение DR_L – U, крайний левый и правый конец U, охватывающий ORF от U86 до U100 (кроме U94). В уникальном регионе идентичность нуклеотидных последовательностей между ВГЧ6А и ВГЧ6В изменяется от 95% в области U2 – U85 до 72% в U86 – U100 или 63% в U86 – U90. В DR регионе гомология ВГЧ6А и ВГЧ6В не превышает 85% [14].

Аминокислотные последовательности на правом конце U различаются более чем на 10% (за исключением U94, который отличается на 2,4%). Аминокислотная идентичность белков ВГЧ6В по сравнению с их аналогами у ВГЧ6А варьирует от 99,5% для гена U66 до 61,8% для гена U91 [14]. Следует отметить, что высококонсервативные последовательности с гомологией выше 95%, такие как гликопротеины gH, gB и U94, характеризуются специфическими аминокислотными сигнатурами, позволяющими дифференцировать вирусы между собой [1, 20].

Геном ВГЧ6В содержит 119 ORF (кодируются 97 генами), 9 из которых являются уникальными и отсутствуют у ВГЧ6А. Они обозначаются от B1 до B9. Наоборот, 9 ORF в ВГЧ6А не имеют аналогов в геноме ВГЧ6В из-за отсутствия иницирующего кодона или мутаций, вызывающих сдвиг рамки считывания. Специфичные ORF содержатся в геноме разных штаммов: HN1, HN2, HN3, DRHN1 и DRHN2 в HST штамме ВГЧ6В и U78, U88, U92, U93, U96, DR4 и DR5 в штамме U1102 ВГЧ6А [15].

Наибольшее число ORF с идентичностью <70% выявлено среди IE (немедленно-ранних) регуляторных генов: DR2, DR7, U86, U89, U90 и U95. Несмотря на высокую консервативность, единичные ORF с идентичностью 70 – 80% присутствуют сре-

ди генов репликации (U79, U80), а также генов, кодирующих структурные белки вируса (U11, U54) и гликопротеины, образующие комплекс для взаимодействия с рецепторами клеток (U97, U98, U99, U100) [14, 15].

Самая высокая степень дивергенции обнаруживается в области гена IE1, регуляция транскрипции которого, а также паттерны сплайсинга различаются у ВГЧ6А и ВГЧ6В, обуславливая биологические различия между вирусами. Другой детерминантой фенотипических различий является ген U100, кодирующий гликопротеиновый комплекс оболочки вириона gp82-gp105. Экзон этого гена, обозначенный HN3, обнаружен только у ВГЧ6В. На уровне аминокислотной последовательности гомология U100 между вирусами составляет 79,9%, что намного ниже, чем для других гликопротеинов как gB, gH, gL и gM. Альтернативный сплайсинг предшественника мРНК U100 приводит к образованию различных белков, содержащих специфичные нейтрализующие эпитопы. Продукт гена U100 массой 80 кДа (gQ1) является частью белкового комплекса, который служит вирусным лигандом для клеточного рецептора CD46. Дивергенция в этой области определяет различия в клеточном тропизме вирусов. Еще одним из немногих гипервариабельных генов, специфичных для ВГЧ6А и ВГЧ6В, является хемокин U83, аминокислотные различия которого между вирусами составляют 13% [2, 14, 21].

Внутривидовое разнообразие

J. Tweedy et al. (2015) установили высокую степень гомологии геномов между штаммами ВГЧ6А разного географического происхождения: AJ (из Гамбии) был идентичен GS (из США) на 99,1% и U1102 (из Уганды) на 98,4% [22]. В работе G. Dominguez et al. (1999) отмечалась возможность дальнейшего разделения ВГЧ6В на отдельные подгруппы, представленные лабораторными штаммами Z29 и HST [14]. Наблюдаемые у двух штаммов различия могут отражать географические или этиологические особенности: HST был изолирован от пациента с внезапной экзантемой из Японии, тогда как Z29 был выделен от пациента со СПИД из Заира. В последующих исследованиях среди изолятов ВГЧ6В также были идентифицированы две отдельные подгруппы на основе последовательностей IE1, а также гликопротеинов gB (обозначенные как gB-B1 и gB-B2) и gH (gH-B1 и gH-B2). Внутри каждой подгруппы наблюдался исключительно высокий уровень гомологии [20].

До настоящего времени единственная работа, в которой проведено детальное сравнение геномных последовательностей экзогенного и эндогенного вирусов одного вида (ВГЧ6А и *ici*ВГЧ6А), представлена J. Tweedy et al. (2016) [21]. Установ-

лено, что все идентифицированные ORF гомологичны аннотированным в эталонном геноме U1102 ВГЧ6А. Дефектных генов обнаружено не было. При этом в 16 из 85 генов *ici*ВГЧ6А, по сравнению с референсным штаммом, вариабельность достигала 6%. Эти 16 генов включали только те, которые позволяли четко дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В. Кроме того, 6 генов (U14, U71, U79, U86, U95 и U100) демонстрировали наибольшее разнообразие эндогенного ВГЧ6А по сравнению с экзогенным вариантом вируса. Эти гены играют роль в регуляции транскрипции, вирусной инфекции, клеточного цикла и иммунных реакций [21].

Таким образом, реактивация *ici*ВГЧ6А может приводить к образованию варианта вируса, отличающегося по ряду свойств от экзогенного ВГЧ6А [21]. Определенные дивергентные гены *ici*ВГЧ6А могут служить в качестве потенциальных биологических маркеров интегрированной формы вируса и использоваться для анализа вариаций между эндогенными и экзогенными штаммами ВГЧ6А в молекулярно-эпидемиологических и клинических исследованиях.

Полноценный анализ геномов ВГЧ6А и ВГЧ6В стал возможен только в последние несколько лет [2–7]. На основе изучения полногеномных последовательностей экзогенных и эндогенных форм различных штаммов ВГЧ6А и ВГЧ6В появилась возможность оценить филогению этих вирусов, паттерны их рекомбинации и признаки естественного отбора. Анализ внутривидовой изменчивости показал различия между ВГЧ6А и ВГЧ6В. Признаки географической изменчивости присутствуют и более выражены у ВГЧ6А, чем у ВГЧ6В. У ВГЧ6А африканский и азиатский штаммы хорошо разделялись друг от друга, как это описано для вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ). Европейские последовательности из Германии, Чехии и Великобритании демонстрировали низкую дивергенцию. Напротив, у ВГЧ6В не наблюдалось четкой географической привязки: два европейских штамма группировались вместе, а образец из Великобритании показал большее сходство с южноамериканским штаммом [4].

*ici*ВГЧ6А отличается от экзогенного ВГЧ6А [2, 6, 21], в то время как *ici*ВГЧ6В практически полностью соответствует циркулирующему ВГЧ6В. Кроме того, обнаружено, что несколько геномов *ici*ВГЧ6В почти идентичны между собой, что позволяет предположить их возникновение вследствие одного и того же события интеграции [2, 3, 5, 6, 21]. Картируя сайты интеграции, E. Zhang et al. (2017) подсчитали, что их общий предок существовал ~ 24000 лет назад [3]. Также предполагается более раннее происхождение *ici*ВГЧ6А, чем *ici*ВГЧ6В [2, 21].

Секвенирование дополнительных вирусных геномов будет способствовать подтверждению и

расширению полученной информации. Поскольку выводы исследователей пока основываются на относительно небольшом количестве геномов, секвенированных с переменным качеством, и с неравнозначной выборкой, с точки зрения географического происхождения, некоторые области и этнические группы остаются неохарактеризованными [6].

О внутривидовой рекомбинации ВГЧ6А и ВГЧ6В сообщается в ряде работ [2, 4, 5]. Единственное событие межвидовой рекомбинации описано Greninger et al. (2018) в отношении лабораторного штамма DA [5]. Происхождение данного рекомбинанта не совсем ясно. Известно, что он был обнаружен при культивировании референсных штаммов ВГЧ6А и ВГЧ6В и показал более близкую идентичность последовательности ВГЧ6А. В настоящее время отсутствует информация о существовании рекомбинантных штаммов среди циркулирующих в природе ВГЧ6А и ВГЧ6В. Однако J. Tweedy et al. (2015) установили факт межгенной и внутригенной (по генам U46 и U83) рекомбинации *ici*ВГЧ6А и экзогенного ВГЧ6В [2]. Данное состояние было ассоциировано со злокачественными и воспалительными заболеваниями.

Биологические различия

На современном этапе исследований принято считать, что различия между ВГЧ6А и ВГЧ6В обусловлены особенностями жизненного цикла вирусов, в частности, на уровне регуляции транскрипции генов и событий сплайсинга. Такие различия могут определять способность вирусов взаимодействовать с клеточными мишенями и микроокружением, обуславливать особенности иммунных реакций организма хозяина, и в конечном итоге — патогенез ассоциированных с ними заболеваний [1, 5].

ВГЧ6А и ВГЧ6В инфицируют определенные линии Т-клеток. Из 2 наиболее широко используемых штаммов ВГЧ6А GS чаще всего размножается в линии Т-клеток HSB-2, а U1102 в клетках JHhAN. ВГЧ6В (Z29 или HST) преимущественно культивируется в первичных лимфоцитах и адаптирован для роста в линии Т-клеток Molt-3 или MT-4 [1]. *In vitro* для изучения вирусной интеграции в хромосомы также используются линии JHhAN и Molt3, а также линия клеток эмбриональной почки человека HEK293T [19].

В то время как Т-клетки наиболее широко используются для размножения ВГЧ6А и ВГЧ6В, клеточные линии нервного, эпителиального и фибробластного происхождения показали разные уровни восприимчивости к инфицированию данными вирусами *in vitro*. Оба вируса характеризуются тропностью к CD4⁺ Т-клеткам. Однако только ВГЧ6А продемонстрировал способность эффективно инфицировать CD8⁺ Т-клетки [1].

Накоплено достаточно информации о том, что ВГЧ6А имеет относительно больший нейротропизм и нейровирулентность, чем ВГЧ6В. ВГЧ6А вызывает продуктивную инфекцию в астроцитах человека, а ВГЧ6В приводит к abortивному инфицированию. ВГЧ6А, но не ВГЧ6В, может реплицироваться в клетках-предшественниках олигодендроцитов [20].

Обнаружено, что специфические клеточные рецепторы у каждого вируса разные. ВГЧ6А взаимодействует с CD46 (это регуляторный белок компонента, который широко экспрессируется на разных типах клеток человека), а ВГЧ6В с CD134, известный также как OX40 (член суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах). Факт существования специфического рецептора также подтверждается отсутствием блокирования инфицирования перmissive клеток ВГЧ6В при добавлении нейтрализующих антител к CD46 [23]. Уникальный тетрамерный комплекс gH/gL/gQ1/gQ2, локализованный в оболочке вириона, распознает рецептор, необходимый для проникновения вируса в клетку. Эффективность взаимодействия белкового тетрамера с клеточным рецептором зависит от конформации gQ1 в комплексе с gQ2 и gH/gL, определяет клеточный тропизм, а также является мишенью для вирус-специфических нейтрализующих антител [24]. Тетрамер gH/gL/gQ1/gQ2 рассматривается в качестве кандидата для разработки вакцины против ВГЧ6В.

Выявлено несколько детерминант фенотипических различий ВГЧ6А и ВГЧ6В, связанных с иммунной адаптацией вирусов. Одной из них является ген IE1, который отличается у ВГЧ6А и ВГЧ6В примерно на 30%. При этом внутривидовая идентичность гена составляет 95% [1]. IE1 ВГЧ6В кодирует немедленный ранний белок 1, который позволяет вирусу эффективно уклоняться от действия человеческого β -интерферона за счет нарушения реализации JAK/STAT сигнального каскада. Напротив, ВГЧ6А остается чувствительным к данному типу интерферона, поскольку в его гене IE1 отсутствует специфическая вставка, характерная для ВГЧ6В. Другими детерминантами являются гены U54 и U20. Так, U54A служит трансактиватором, а U54B — ингибитором NFAT (ядерный фактор, активирующий Т-клетки). U20A подавляет экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса более эффективно, чем U20B, позволяя вирусу уходить из-под иммунного надзора [21]. Кодированный U83 одноименный хемокин у ВГЧ6В специфичен только в отношении рецептора CCR2, что позволяет рекрутировать экспрессирующие его моноциты и некоторые субпопуляции Т-клеток. У ВГЧ6А данный хемокин обладает более широкой специфичностью и взаимодействует

с рецепторами CCR1, CCR4, CCR5, CCR6 и CCR8, которые присутствуют на моноцитарных/макрофагальных, дендритных, NK, а также активированных Т-клетках. *In vitro* из всего пула Т-клеток, распознающих антигены ВГЧ6А и ВГЧ6В, около 7% видоспецифичны [1].

Биологическое значение хромосомно-интегрированных ВГЧ6А и ВГЧ6В в настоящее время изучается. Вне зависимости от видовой принадлежности хромосомная интеграция ВГЧ6 оказывает влияние на стабильность теломерных областей, в которые встраивается геномная ДНК вируса. Показано, что эндогенный ВГЧ6 разрушает теломеры и ведет к селективной анеуплоидии. Теломеры, связанные с эндогенным ВГЧ6, часто склонны к внезапным делециям, которые приводят к их укорочению. В результате наблюдается преждевременное старение клеток и нарушение тканевого гомеостаза [25].

Эпидемиологические различия экзогенных и эндогенных форм ВГЧ6А и ВГЧ6В

Этиологическая самостоятельность ВГЧ6В была установлена K.Yamanishi et al. в 1988 г. [12]. ВГЧ6В является возбудителем распространенной инфекции детей раннего возраста, называемой внезапной экзантемой или детской розеолой, которая составляет практически 97 — 100% всех случаев первичной ВГЧ6-инфекции в США, Европе и Азии [1]. Напротив, первичная ВГЧ6А-инфекция менее охарактеризована, предположительно потому, что вирус приобретает в более позднем возрасте, когда большая часть населения уже инфицирована ВГЧ6В. Высказывается гипотеза о том, что перекрестный реактивный иммунитет контролирует, по крайней мере, частично, первичные ВГЧ6А-инфекции, и они протекают без явных клинических симптомов [17, 26].

Ранее было установлено, что ВГЧ6 — убиквитарный вирус, встречающийся во всем мире. К зрелому возрасту серопозитивными, без уточнения вида вируса, становятся более 95% населения мира. Видоспецифичные коммерческие серологические тесты, позволяющие дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В, до сих пор не доступны. Отличительной особенностью эндогенных форм ВГЧ6 является то, что противовирусные антитела в этой группе выявляются не более чем у 14% обследуемых [27].

Несмотря на всеобщую восприимчивость к ВГЧ6, виды вируса имеют разную географическую распространенность. В то время как ВГЧ6В является преобладающей детской инфекцией в США, Европе и Японии, ВГЧ6А встречается редко [1]. При этом ранние исследования продемонстрировали, что регион Африки к югу от Сахары является эндемичным по ВГЧ6А: в образцах крови младенцев

с острыми лихорадочными состояниями его доля составляла 44%, а среди здоровых замбийских младенцев — 86% [28]. Однако недавнее исследование, проведенное в том же самом регионе Замбии, противоречит предыдущим данным. В этой работе распространенность ВГЧ6А составила менее 1%. Выявлен только 1 случай ВГЧ6А-инфекции из 303 госпитализированных детей до 2 лет (0,3%). Распространенность ВГЧ6В составила 20,5% (62 из 303) [29]. В качестве возможной причины таких кардинальных отличий авторы указывают различия в лабораторных технологиях и выборе целевых генов для детекции разных видов вирусов.

На примере приведенных публикаций хотелось бы акцентировать внимание на различном представлении частоты обнаружения определенного вируса в разных исследованиях. Так, в более ранних работах оценка частоты выявления ВГЧ6А была проведена относительно группы ВГЧ6-положительных лиц, а в последнем исследовании в расчете на всех обследованных детей. В действительности данный пример отражает достаточно распространенную ситуацию, наблюдаемую нами при анализе данных литературы, что может затруднять сравнение и интерпретацию полученных результатов в будущем.

В России сравнительно недавно появились первые публикации по результатам дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В, которые носят противоречивый характер. В одном исследовании было установлено абсолютное превалирование ВГЧ6В [9], в 2 других — ВГЧ6А [8, 30]. Небольшая выборка пациентов, использованная в этих работах, не дает возможности экстраполировать результаты типирования ВГЧ6 на российскую популяцию. Требуются дальнейшие более масштабные исследования для клинко-эпидемиологической характеристики ВГЧ6-инфекции в России [9].

В отличие от экзогенных форм, распространенность *ici*ВГЧ6 составляет ~ 1% всего населения мира (около 77 миллионов человек). По материалам Р.Е. Pellet (2012), в пуповинной крови и у здоровых доноров крови из США и Великобритании частота выявления *ici*ВГЧ6 составила 0,8%. Как общая тенденция отмечалось увеличение частоты детекции *ici*ВГЧ6 в группах лиц с разными заболеваниями (до 12,6%) [27]. В России первые данные о распространенности *ici*ВГЧ6А/В у здорового населения (0,4%) представили Э.А. Домонова и др. (2018) [31].

По общим оценкам, частота выявления *ici*ВГЧ6В выше, чем *ici*ВГЧ6А. Но по сравнению с редкими находками экзогенного ВГЧ6А доля *ici*ВГЧ6А среди всех случаев составляет примерно 30%. Отмечается неравномерность географического распространения *ici*ВГЧ6А. В Европе его распространенность составила 0,3%, в Японии 0,04%, а среди

населения Африки зарегистрирован только 1 случай [21], что также контрастирует с вышеизложенными данными.

На сегодняшний день интеграция ВГЧ6 идентифицирована в теломере X-хромосомы и 11 аутосомных хромосом (1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22). В когорте европейских пациентов с *ici*ВГЧ6 интеграция 17p доминировала, а у представителей азиатской популяции чаще встречалась в хромосоме 22p [19].

В эпидемиологическом аспекте представляет интерес изучение путей и факторов передачи этих вирусов. В целом, ВГЧ6В является наиболее часто обнаруживаемым видом в периферической крови, слюне и спинномозговой жидкости, как при бессимптомных инфекциях, так и при манифестных формах. Общепринятым является мнение, что ВГЧ6В передается через слюну взрослых и детей старшего возраста [20]. Пути и факторы передачи ВГЧ6А еще требуют уточнения. Воздушно-капельный путь передачи ВГЧ6 предполагается по результатам выявления вирусной ДНК в слизистой оболочке носа и образцах обонятельной луковицы [32]. Оба вида вируса могут передаваться трансплацентарно, а в хромосомно-интегрированной форме — вертикально (как наследуемые «инфекции») или горизонтально (при трансплантации тканей и органов) [33, 34].

Коинфекция двумя видами экзогенных вирусов варьирует. Например, с помощью капельной цифровой ПЦР продемонстрировано, что коинфекция может достигать 50% [35]. Однако в спинномозговой жидкости пациентов с коинфекцией обнаруживался только ВГЧ6А. Вследствие этого считается, что именно этот вид является более нейротропным и нейровирулентным по сравнению с ВГЧ6В [36]. Рассматриваются варианты последовательного инфицирования (суперинфицирования) людей ВГЧ6А и ВГЧ6В или двумя разными штаммами одного и того же вида. Однако неизвестно, характеризуются ли эти экзогенные повторные инфекции определенным паттерном в отношении динамики репликации, серологических ответов, установления латентного периода, а также потенциала к хромосомной интеграции. Для решения данных вопросов необходимо проводить исследования, предполагающие не только идентификацию ВГЧ6А и ВГЧ6В, но и характеристику вовлеченного штамма с помощью методов молекулярной эпидемиологии [20].

Клиническое значение экзогенных ВГЧ6А и ВГЧ6В

В настоящее время экзогенные и эндогенные ВГЧ6А и ВГЧ6В ассоциированы с широким спектром патологий человека. Как сообщалось ранее, ВГЧ6В является этиологическим агентом внезап-

ной экзантемы (розеолы) у детей. В большинстве случаев ВГЧ6В-инфекция проявляется в виде недифференцированных лихорадочных состояний, фебрильных судорог. Первичная ВГЧ6А-инфекция обычно бессимптомна. Специфические заболевания, связанные с ВГЧ6А, еще предстоит идентифицировать [37].

В сравнительном аспекте представляет интерес характеристика клинических проявлений ВГЧ6-инфекции у детей в зависимости от этиологии. Например, отечественными специалистами при дифференциальной детекции ВГЧ6-положительных образцов плазмы или сыворотки крови от 200 детей с клинической картиной внезапной экзантемы, фебрильных судорог, лихорадки в сочетании с лейкопенией выявлено абсолютное преобладание ВГЧ6В-инфекции [9]. Другой группой российских исследователей были получены контрастирующие результаты. При обследовании 59 детей, у которых выявляли маркеры ВГЧ6-инфекции (антитела, ранние и поздние антигены вируса), а также ДНК ВГЧ6 в крови, было установлено, что ВГЧ6А-инфекция чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет (70%), проявляется острым лихорадочным состоянием с катаральным синдромом. Наиболее часто развиваются внезапная экзантема и фебрильный судорожный приступ. ВГЧ6В-инфекция более характерна для детей в возрасте старше 3 лет (67%), часто протекает с лимфопролиферативным синдромом в виде увеличения небных миндалин и периферических лимфоузлов [8].

Проспективные исследования в США показали, что классический синдром розеолы сопровождает меньшую часть первичных инфекций, вызванных ВГЧ6В. Кроме того, у детей с ВГЧ6В-инфекцией реже появлялся кашель и другие симптомы инфекции нижних дыхательных путей [38].

Первичная ВГЧ6-инфекция связана с широким спектром потенциальных осложнений, включая миокардит, рабдомиолиз, тромбоцитопению, синдром Гийена — Барре и гепатит. Редким осложнением течения ВГЧ6В-инфекции у детей с нормальным иммунным статусом может быть энцефалит [37]. По неизвестным причинам частота неврологических осложнений варьирует в зависимости от географического положения и особенно высока в Японии. Так энцефалит, вызванный первичной ВГЧ6В-инфекцией, редко регистрируется в США и Европе, однако в Японии его распространенность составляет 5,5 на 100 000 инфицированных детей (вторая наиболее частая причина инфекционного энцефалита) [39].

Острая ВГЧ6В-инфекция ассоциирована с эпилептическим статусом. В то время как большинство фебрильных судорог имеют доброкачественное течение, 5—8% соответствуют критериям эпилептического статуса. Группой риска развития

эпилептического статуса (более 70% всех случаев) являются дети на втором году жизни. Существует потенциальная, но спорная связь с развитием трудноизлечимой височной эпилепсии и склероза гиппокампа в будущем. Эти патологии являются наиболее частой причиной хирургического вмешательства при эпилепсии у взрослых [37].

Реактивация ВГЧ6А и ВГЧ6В может происходить у лиц с ослабленным иммунитетом, реже у иммунокомпетентных лиц. Проявляется в виде энцефалита, пневмонии, интерстициального пневмонита, обострения различных лимфом и лейкозов [37]. По материалам Р.Е. Pellett et al. (2012), симптомы и состояния, которые были достоверно связаны с ВГЧ6В у пациентов с ослабленным иммунитетом, включают экзантематозную сыпь, лихорадку, судороги, энцефалопатию, лимбический энцефалит и амнезию, когнитивную дисфункцию, лимфаденопатию, колит и гепатит [27].

У иммунокомпетентных людей может развиваться потенциально смертельная реакция полиорганной гиперчувствительности, обусловленная реактивацией ВГЧ6В, в форме синдрома лекарственной гиперчувствительности (DIHS) и связанной с ним лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) [40].

Среди реципиентов трансплантата пики заболеваемости ВГЧ6В-инфекцией приходятся на 2—4-ю недели после трансплантации. В результате возникает ряд клинических симптомов, таких как лихорадка, сыпь, тромботическая микроангиопатия, реактивация ЦМВ, желудочно-кишечные заболевания, энцефалит. Реактивация ВГЧ6В является установленной причиной лимбического энцефалита у лиц с ослабленным иммунитетом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [34].

Показано, что для коинфекции ВГЧ6 и ВИЧ-1 характерен повышенный лизис CD4⁺ Т-клеток, что усиливает иммуносупрессию и прогрессирование СПИД. В настоящее время неизвестно, действует ли ВГЧ6 как оппортунистический патоген или в синергии с ВИЧ в ходе прогрессирования заболевания. Ассоциация iclВГЧ6 с прогрессированием ВИЧ-инфекции не установлена [41].

Проводя дифференциальную диагностику, врачи должны знать, что ВГЧ6В является потенциальным возбудителем атипичной пневмонии у взрослых. Реактивация ВГЧ6В задокументирована у пациента с COVID-19 [42].

Известно, что ВГЧ6А и ВГЧ6В являются нейротропными и связаны с неврологическими заболеваниями человека. Однако только ВГЧ6В ассоциирован с мезиальной височной эпилепсией и эпилептическим статусом. ВГЧ6А детектировался в сыворотке крови и моче, а также в спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным скле-

розом [43]. Кроме того, отмечается роль ВГЧ6А-инфекции при когнитивных дисфункциях [44]. Недавние открытия предполагают возможное участие ВГЧ6А в развитии болезни Альцгеймера, а также синдрома хронической усталости. ВГЧ6А рассматривают как ключевой модулятор генов, участвующих в амилоидозе микроглиальных клеток и гибели нейронов [45].

В числе аутоиммунных заболеваний несколько исследований подтверждают ассоциацию между ВГЧ6А и тиреоидитом Хашимото [1], а также его участие в патогенезе системной склеродермии [46].

В работах последних лет приводятся данные, указывающие на то, что ВГЧ6А-инфекция может быть важным фактором в развитии женского бесплодия неясного генеза, играя роль в изменении иммунного профиля НК-клеток эндометрия и способности пролонгировать беременность [47].

Недавние исследования, основанные на применении критериев Международного агентства по изучению рака (IARC), показали недостаточные доказательства для того, чтобы рассматривать ВГЧ6 как онкогенный вирус при лимфомах и раке мозга [48]. Несмотря на это, он может способствовать онкогенезу в кооперации с другими вирусами, такими как ВЭБ и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ8). ВГЧ6 играет определенную роль в патогенезе таких заболеваний, как лимфома Ходжкина, рак желудочно-кишечного тракта, глиальные опухоли и рак полости рта [49]. Несмотря на то, что спектр онкологических заболеваний, потенциально ассоциированных с ВГЧ6, достаточно широк, требуется проведение дальнейших исследований с целью определения этиологической роли ВГЧ6 в онкогенезе.

Клиническое значение *ici*ВГЧ6А и *ici*ВГЧ6В

Первый клинический случай *ici*ВГЧ6 был описан М. Daibata et al. (1999) у женщины с лимфомой Беркитта. Вирус был передан ей по наследству от обоих родителей: по одной копии генома ВГЧ6 от отца и матери были интегрированы одновременно в две разные хромосомы 22q13 и 1q44 [18].

В настоящее время реализуется этап накопления клинической информации о роли *ici*ВГЧ6. Априори *ici*ВГЧ6 сопряжен с врожденной инфекцией, что определяется наличием ДНК ВГЧ6 в пуповинной крови или тканях плаценты. Около 1% здоровых новорожденных имеют *ici*ВГЧ6, что составляет 86% всех случаев врожденной ВГЧ6-инфекции. Из них одна треть приходится на *ici*ВГЧ6А, а другая часть соответствует *ici*ВГЧ6В [33]. Вопрос о влиянии *ici*ВГЧ6 на здоровье и развитие детей требует дальнейшего изучения.

Реактивация *ici*ВГЧ6 *in vivo* официально задокументирована у ребенка с Х-сцепленным тяжелым

комбинированным иммунодефицитом (*ici*ВГЧ6А) [50], а также при трансплацентарной передаче от 2 матерей *ici*ВГЧ6 их детям [51].

Обобщив результаты нескольких независимых исследований, Р.Е. Pellet et al. (2012) отметили, что *ici*ВГЧ6 чаще обнаруживается у больных, чем у здоровых (в среднем 2% против 1% соответственно) [27]. Анализ данных литературы показал, что на сегодняшний день только небольшая часть работ отличается своими масштабами. Наиболее значимыми из них является популяционное исследование оценки риска развития стенокардии в Квебеке, включавшее около 20 000 человек с 50 различными видами патологии [26], и обследование на *ici*ВГЧ6 порядка 141 000 беременных женщин в Китае, проведенное в рамках пренатального скрининга [52]. Остальные работы ограничиваются в основном малыми выборками либо посвящены описанию конкретного клинического случая.

Несколько исследований предполагают роль *ici*ВГЧ6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. А. Gravel et al. (2015) установили, что люди с *ici*ВГЧ6 больше (в 3,3 раза) подвержены риску развития стенокардии [26]. Следует отметить, что в рамках данного исследования не оценивалась видовая принадлежность вируса (*ici*ВГЧ6А или *ici*ВГЧ6В). Другими авторами были представлены результаты определения *ici*ВГЧ6 (регистрировался в 1,1% случаев, из них частота детекции *ici*ВГЧ6А составила 38%) в биоптатах миокарда пациентов с миокардитом. Авторы предположили, что реактивация эндогенного ВГЧ6 вызывает сохранение стойких симптомов сердечной недостаточности. Терапия ганцикловиром продемонстрировала значительное улучшение состояния пациентов [53]. В литературе описан клинический случай эндогенного ВГЧ6В, ассоциированного с тяжелой неонатальной дилатационной кардиомиопатией у 14-месячного ребенка, приведший к смертельному исходу [54]. Очевидно, что исследования в данном направлении необходимо продолжать.

По данным J. Tweedy et al. (2015), установлены различия в ассоциации определенной патологии с видом *ici*ВГЧ6. Так, в группе пациентов с онкологическими и воспалительными заболеваниями с наибольшей частотой детектировался *ici*ВГЧ6А (86%), а в когорте пациентов с миокардитом и кардиомиопатиями выявлялся *ici*ВГЧ6В (65%) [2]. Другие работы свидетельствуют о том, что в онкологической практике *ici*ВГЧ6А чаще встречается у пациентов с лейкозом, а *ici*ВГЧ6В — у пациентов с лимфомой Ходжкина. Однако А. J. Bell et al. (2014) свидетельствуют о том, что наследование интегрированного генома ВГЧ6 не увеличивает риск развития лимфомы Ходжкина [55]. Отметим, что эти выводы сделаны на основании данных, полученных в результате нескольких не-

больших исследований из различных географических регионов, где заболеваемость *ісіВГЧ6* может различаться.

В отношении лиц с ослабленным иммунитетом *ісіВГЧ6В* чаще всего регистрировался среди реципиентов трансплантата солидных органов (почки, печень, сердце), тогда как *ісіВГЧ6А* с большей частотой выявлялся у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [56]. При этом *ісіВГЧ6* повышал риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» [57]. Представлены также отдельные клинические случаи горизонтальной передачи *ісіВГЧ6А* и *ісіВГЧ6В* от донора к реципиенту при трансплантации печени, сопровождающиеся тяжелыми осложнениями и исходами [58, 59].

Несколько работ посвящено изучению взаимосвязи *ісіВГЧ6* с репродуктивным здоровьем. Предполагается связь *ісіВГЧ6* с преэклампсией, хотя и в небольшом проценте случаев. В контексте *ісіВГЧ6* обсуждается тема так называемых «опасных отцов», которые с большей вероятностью связаны со случаями преэклампсии беременных, у которых эндогенный ВГЧ6 отсутствует [60]. *ісіВГЧ6* также рассматривается как фактор риска самопроизвольного аборта [61]. Теоретически *ісіВГЧ6* может увеличить вероятность задержки внутриутробного развития плода, что требует подтверждения [60].

В плане изменения терапевтических стратегий М. Pichon et al. (2017) по данным одного клинического случая предлагают пересмотреть прогноз плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки при инфицировании вирусами папилломы человека низкого онкогенного риска, когда у пациенток диагностируется *ісіВГЧ6А* [62].

В России изучение *ісіВГЧ6* находится на этапе становления. В 2019 – 2020 гг. появились публикации с описанием клинических случаев *ісіВГЧ6В*: первый в России случай выявлен и подтвержден у мальчика 7 лет [63], в последующем у недоношенных новорожденных детей из двойни [64] и у часто болеющего 5-летнего мальчика [65]. Кроме того, наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ6В зарегистрирован среди условно здоровых лиц [31]. Наследственная передача *ісіВГЧ6А* впервые в России выявлена и лабораторно подтверждена в работе Э.А. Домоной и др. (2019) [66]. Все авторы сходятся во мнении, что врачам общей практики, врачам-педиатрам и врачам-инфекционистам необходимо помнить о возможности существования передаваемого по наследству хромосомно-интегрированного (эндогенного) ВГЧ6А/В для правильной постановки диагноза и уменьшения лекарственной нагрузки у пациентов.

Таким образом, представления о клиническом значении *ісіВГЧ6*, особенно в разрезе дифференциальной видовой оценки, пока ограничиваются немногочисленными данными. Патогенетическое влияние интегрированной формы вируса на здоровье человека еще предстоит изучить.

С целью установления причинно-следственной связи между ВГЧ6А и ВГЧ6В с развитием различных заболеваний могут применяться критерии, предложенные A.L. Komaroff et al. (2020) [67]:

- ДНК ВГЧ6А/В выявляется в пораженной ткани чаще, чем в здоровой, и в более высокой концентрации (по результатам количественной ПЦР или других методов);
- количество ДНК ВГЧ6А/В в пораженной ткани или крови и/или уровни антител коррелируют с тяжестью заболевания;
- ДНК ВГЧ6А/В детектируется в клетках, являющихся ключевыми участниками патогенеза;
- в пораженной ткани детектируются мРНК ВГЧ6А/В (по результатам ОТ-ПЦР или других методов) и антигены вирусов (определяются с помощью метода иммуногистохимии);
- идентификация вирусов и продуктов их генов в пораженной ткани предшествует развитию заболевания (временная зависимость);
- другие инфекционные агенты в пораженной ткани либо не обнаруживаются, либо присутствуют в незначительном количестве;
- ВГЧ6А/В влияет на функциональный статус клеток в пораженной ткани, что может вызвать или усилить заболевание (по результатам исследований *in vitro* или *in vivo*);
- регистрируется клеточный и/или гуморальный иммунный ответ на ВГЧ6А/В в пораженной ткани и/или в крови, коррелирующий с тяжестью заболевания;
- противовирусная терапия приводит к снижению вирусной нагрузки в пораженной ткани или крови и сопровождается клиническим улучшением.

Заключение

ВГЧ6 за 35-летний период его изучения прошел несколько стадий таксономической классификации вплоть до разделения его на два самостоятельных вида ВГЧ6А и ВГЧ6В. В настоящее время во всех исследовательских проектах, касающихся эпидемиологии и клинических проявлений ВГЧ6-ассоциированных заболеваний, необходимо планировать дизайн исследования с учетом дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В, а также их генетических форм (экзогенной и эндогенной). В целом, расширение знаний о ВГЧ6А и ВГЧ6В открывает перспективы для развития молекулярной эпидемиологии ВГЧ6-инфекций в целях организации системы эпидемиологического надзора за

ними, отсутствующего в настоящее время. Растущее количество данных указывает на то, что эти вирусы могут быть потенциальными триггерами большого количества заболеваний, а также определять клинические особенности течения конкретной патологии. Особенно это касается лиц с иммунодефицитом, включая онкологических больных, реципиентов трансплантатов и пациентов с ВИЧ/СПИД. Уникальность icіВГЧ6 как наследуемой формы «инфекции» должна стать предметом отдельного внимания специалистов различных областей биологии и медицины, что позволит развивать новые направления диагностики и лечения пациентов с icіВГЧ6 статусом.

Литература

1. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014 May;159(5):863-70.
2. Tweedy J, Spyrou MA, Hubacek P, Kuhl U, Lassner D, Gompels UA. Analyses of germline, chromosomally integrated human herpesvirus 6A and B genomes indicate emergent infection and new inflammatory mediators. *J Gen Virol.* 2015 Feb; 96(Pt 2):370-89.
3. Zhang E, Bell AJ, Wilkie GS, Su rez NM, Batini C, Veal CD, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Genomes Are Ancient, Intact, and Potentially Able To Reactivate from Telomeres. *J Virol.* 2017 Oct;91(22):e01137-17.
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Sci Rep.* 2018 Feb;8(1):3472.
5. Greninger AL, Roychoudhury P, Makhous N, Hanson D, Chase J, Krueger G, et al. Copy Number Heterogeneity, Large Origin Tandem Repeats, and Interspecies Recombination in Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) and HHV-6B Reference Strains. *Journal of Virology.* 2018 Apr;92(10):e00135-18.
6. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Pozzoli U, Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evolution.* 2020 Apr;6(1):veaa035.
7. Aswad A, Aimola G, Wight D, Roychoudhury P, Zimmermann C, Hill J, et al. Evolutionary History of Endogenous Human Herpesvirus 6 Reflects Human Migration out of Africa. *Mol Biol Evol.* 2021 Jan;38(1):96-107.
8. Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А — и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы / М.Ю. Лысенкова [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, №1. — С. 11 — 16.
9. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский [и др.] // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 53 — 56.
10. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986 Oct;234(4776):596-601.
11. Lopez C, Pellett P, Stewart J, Goldsmith C, Sanderlin K, Black J, et al. Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1988 Jun;157(6):1271-3.
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988 May;1(8594):1065-7.
13. Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G, Jones M, Thomson BJ, Martin ME, et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology.* 1995 May;209(1):29-51.
14. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8040-52.
15. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, Kagawa M, Chen J, Mori Y, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8053-63.
16. Arbuckle JH, Pantry SN, Medveczky MM, Prichett J, Loomis KS, Ablashi D, Medveczky PG. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013 Jul;442(1):3-11.
17. Collin V, Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B. *Viruses.* 2017 Jun;9(7):160.
18. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999 Sep;94(5):1545-9.
19. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 2017 Jul;9(7):194.
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35.
21. Tweedy J, Spyrou MA, Pearson M, Lassner D, Kuhl U, Gompels UA. Complete Genome Sequence of Germline Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A and Analyses Integration Sites Define a New Human Endogenous Virus with Potential to Reactivate as an Emerging Infection. *Viruses.* 2016 Jan;8(1):19.
22. Tweedy J, Spyrou MA, Donaldson CD, Depledge D, Breuer J, Gompels UA. Complete Genome Sequence of the Human Herpesvirus 6A Strain AJ from Africa Resembles Strain GS from North America. *Genome Announc.* 2015 Feb;3(1):e01498-14.
23. Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May;110(22):9096-9.
24. Nishimura M, Novita BD, Kato T, Handayani TL, Wang B, Wakata A, et al. Structural basis for the interaction of human herpesvirus 6B tetrameric glycoprotein complex with the cellular receptor, human CD134. *PLoS Pathog.* 2020 Jul;16(7):e1008648.
25. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015 Mar;6:6302.
26. Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).* 2015 Jun;112(26):8058-63.
27. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012 May;22(3):144-55.
28. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, Gompels UA. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol.* 2009 May;81(5):779-89.
29. Tembo J, Kabwe M, Chilukutu L, Chilufya M, Mwaanza N, Chabala C, et al. Prevalence and risk factors for betaherpesvirus DNAemia in children >3 weeks and <2 years of age admitted to a large referral hospital in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb;60(3):423-31.
30. Калугина, М.Ю. Роль изолятов ВГЧ-6 (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекций у детей / М.Ю. Калугина [и др.] // Terra MEDICA. — 2015. — Т. 1, № 2. — С. 81 — 82.
31. Домонова, Э.А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству / Э.А. Домонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4. — С. 43 — 50.
32. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Aug;108(33):13734-9.

33. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):513-20.
34. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019 Dec;32(6):584-590.
35. Leibovitch EC, Brunetto GS, Caruso B, Fenton K, Ohayon J, Reich DS, Jacobson S. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e92328.
36. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA, Dewhurst S. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):132-7.
37. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:91-6.
38. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug;331(7):432-8.
39. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012 May;34(5):337-43.
40. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H. Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jun;98(6):612-613.
41. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D, Luque A, Hall CB, Hoang AT, et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Research*. 2013 Dec;2:269.
42. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):859-863.
43. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-39.
44. Montoya JG, Neely MN, Gupta S, Lunn MR, Loomis KS, Pritchett JC, et al. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J Clin Virol*. 2012 Sep;55(1):40-5.
45. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7.
46. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Rizzo R, Sighinolfi G, et al. HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association. *Microorganisms*. 2019 Dec;8(1):39.
47. Caselli E, Bortolotti D, Marci R, Rotola A, Gentili V, Soffritti I, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Induces Increased Endometrial NK Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Microbiol*. 2017 Dec;8:2525.
48. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer*. 2019 Nov;14:31.
49. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review. *Frontiers in Oncology*. 2018 Nov;8:512.
50. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical Infect Dis*. 2014 Aug;59(4):545-8.
51. Gravel A, Ablashi D, Flamand L. Complete Genome Sequence of Early Passaged Human Herpesvirus 6A (GS Strain) Isolated from North America. *Genome Announcements*. 2013 Jun;1(3):e00012-13.
52. Liu S, Huang S, Chen F, Zhao L, Yuan Y, Francis SS, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History. *Cell*. 2018 Oct;175(2):347-359.e14.
53. Khl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss HP. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):9-19.
54. Das BB. A Neonate with Acute Heart Failure: Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6-Associated Dilated Cardiomyopathy. *J Pediatr*. 2015 Jul;167(1):188-92.e1.
55. Bell AJ, Gallagher A, Mottram T, Lake A, Kane EV, Lightfoot T, et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e112642.
56. Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):346-54.
57. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood*. 2017 Aug;130(8):1062-69.
58. Bonnafous P, Phan TL, Himes R, Eldin K, Gautheret-Dejean A, Prusty BK, et al. Evaluation of liver failure in a pediatric transplant recipient of a liver allograft with inherited chromosomally integrated HHV-6B. *J Med Virol*. 2020 Feb;92(2):241-50.
59. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, Salam E, Tellier AC, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1548-51.
60. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nature Microbiology*. 2020 Jul;5(7):901-8.
61. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2020 Sep; jiaa606.
62. Pichon M, Gaymard A, Leblat-Carval K, Frobert E, Beaufils E, Chene G, et al. Vaginal Neoplasia Induced by an Unusual Papillomavirus Subtype in a Woman with Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus Type 6A. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82(3):307-10.
63. Мелехина, Е.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В (Human betaherpesvirus 6В) / Е.В. Мелехина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2019. — Т. 14, № 1. — С. 33 — 40.
64. Мелехина, Е.В. Наследуемая хромосомная интеграция Human betaherpesvirus 6В у недоношенных новорожденных / Е.В. Мелехина [и др.] // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 2. — С. 28 — 34.
65. Никольский, М.А. Случай хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В типа у часто длительно болеющего ребенка / М.А. Никольский [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 4. — С. 105 — 108.
66. Домонова, Э.А. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6А в Российской Федерации / Э.А. Домонова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17, № 3. — С. 5 — 14.
67. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.

References

1. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, DeWhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014 May;159(5):863-70. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5>
2. Tweedy J, Spyrou MA, Hubacek P, Kuhl U, Lassner D, Gompels UA. Analyses of germline, chromosomally integrated human herpesvirus 6A and B genomes indicate emergent infection and new inflammatory mediators. *J Gen Virol.* 2015 Feb; 96(Pt 2):370-89. <https://doi.org/10.1099/vir.0.068536-0>
3. Zhang E, Bell AJ, Wilkie GS, Su rez NM, Batini C, Veal CD, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Genomes Are Ancient, Intact, and Potentially Able To Reactivate from Telomeres. *J Virol.* 2017 Oct;91(22):e01137-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01137-17>
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Sci Rep.* 2018 Feb;8(1):3472. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21645-x>
5. Greninger AL, Roychoudhury P, Makhsoos N, Hanson D, Chase J, Krueger G, et al. Copy Number Heterogeneity, Large Origin Tandem Repeats, and Interspecific Recombination in Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) and HHV-6B Reference Strains. *Journal of Virology.* 2018 Apr;92(10):e00135-18. doi: 10.1128/JVI.00135-18. URL: <https://jvi.asm.org/content/92/10/e00135-18.long>
6. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Pozzoli U, Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evolution.* 2020 Apr;6(1):veaa035. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa035>
7. Aswad A, Aimola G, Wight D, Roychoudhury P, Zimmermann C, Hill J, et al. Evolutionary History of Endogenous Human Herpesvirus 6 Reflects Human Migration out of Africa. *Mol Biol Evol.* 2021 Jan;38(1):96-107. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa190>
8. Lysenkova M.Yu., Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A., Veselovsky P.A., Rybalkina T.N., et al. Detskie Infektsii. 2019; 18(1): 11-6 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16>. URL: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/401>
9. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., et al. *Pediatriya.* 2019; 98(1): 53–6 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56. URL: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5428>
10. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986 Oct;234(4776):596-601. doi: 10.1126/science.2876520. URL: <https://science.sciencemag.org/content/234/4776/596.long>
11. Lopez C, Pellett P, Stewart J, Goldsmith C, Sanderlin K, Black J, et al. Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1988 Jun;157(6):1271-3. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.6.1271>
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988 May;1(8594):1065-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91893-4)
13. Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G, Jones M, Thomson BJ, Martin ME, et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology.* 1995 May; 209(1):29-51. <https://doi.org/10.1006/viro.1995.1228>
14. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8040-52. doi: 10.1128/JVI.73.10.8040-8052.1999. URL: <https://jvi.asm.org/content/73/10/8040.long>
15. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, Kagawa M, Chen J, Mori Y, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8053-63. doi: 10.1128/JVI.73.10.8053-8063.1999. URL: <https://jvi.asm.org/content/73/10/8053.long>
16. Arbuckle JH, Pantry SN, Medveczky MM, Prichett J, Loomis KS, Ablashi D, Medveczky PG. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013 Jul;442(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.03.030>
17. Collin V, Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B. *Viruses.* 2017 Jun;9(7):160. <https://doi.org/10.3390/v9070160>
18. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999 Sep;94(5):1545-9. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V94.5.1545>
19. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 2017 Jul;9(7):194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35. <https://doi.org/10.1128/CMR.00122-14>
21. Tweedy J, Spyrou MA, Pearson M, Lassner D, Kuhl U, Gompels UA. Complete Genome Sequence of Germline Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A and Analyses Integration Sites Define a New Human Endogenous Virus with Potential to Reactivate as an Emerging Infection. *Viruses.* 2016 Jan;8(1):19. <https://doi.org/10.3390/v8010019>
22. Tweedy J, Spyrou MA, Donaldson CD, Depledge D, Breuer J, Gompels UA. Complete Genome Sequence of the Human Herpesvirus 6A Strain AJ from Africa Resembles Strain GS from North America. *Genome Announc.* 2015 Feb;3(1):e01498-14. doi: 10.1128/genomeA.01498-14. URL: <https://mra.asm.org/content/3/1/e01498-14>
23. Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May;110(22):9096-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>
24. Nishimura M, Novita BD, Kato T, Handayani TL, Wang B, Wakata A, et al. Structural basis for the interaction of human herpesvirus 6B tetrameric glycoprotein complex with the cellular receptor, human CD134. *PLoS Pathog.* 2020 Jul;16(7):e1008648. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008648>
25. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015 Mar;6:6302. <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>
26. Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).* 2015 Jun;112(26):8058-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502741112>
27. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012 May;22(3):144-55. doi: 10.1002/rmv.715. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.715>
28. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, Gompels UA. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol.* 2009 May;81(5):779-89. <https://doi.org/10.1002/jmv.21455>
29. Tembo J, Kabwe M, Chilukutu L, Chilufya M, Mwaanza N, Chabala C, et al. Prevalence and risk factors for beta herpesvirus DNAemia in children >3 weeks and <2 years of age admitted to a large referral hospital in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb;60(3):423-31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu853>
30. Kalugina M.J., Melekhina E.V., Svitich O.A., Karazhas N.V. *Terra MEDICA.* 2015; 1(2): 81–2 (in Russian). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24413742>
31. Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K., VNikiforova A.V., Matosova S.V., Shipulina O.Yu. *pidemiologi i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2019; 9(4): 43–50 (in

Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.43-50>. URL: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/38256>

32. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Aug;108(33):13734-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105143108>

33. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):513-20. doi: 10.1542/peds.2007-2838. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/122/3/513>. long

34. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019 Dec;32(6):584-590. doi: 10.1097/QCO.0000000000000592. URL: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2019/12000/Human_herpesvirus_6_in_transplant_recipients__an.10.aspx

35. Leibovitch EC, Brunetto GS, Caruso B, Fenton K, Ohayon J, Reich DS, Jacobson S. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e92328. doi: 10.1371/journal.pone.0092328. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328>

36. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA, Dewhurst S. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):132-7. <https://doi.org/10.1086/516280>

37. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:91-6. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.013>

38. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug;331(7):432-8. doi: 10.1056/NEJM199408183310703. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199408183310703?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

39. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012 May;34(5):337-43. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.012>

40. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H. Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jun;98(6):612-613. doi: 10.2340/00015555-2925. URL: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2925>

41. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D, Luque A, Hall CB, Hoang AT, et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Research*. 2013 Dec;2:269. doi: 10.12688/f1000research.2-269.v2. URL: <https://f1000research.com/articles/2-269/v2>

42. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):859-863. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>

43. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-39. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.03.016>

44. Montoya JG, Neely MN, Gupta S, Lunn MR, Loomis KS, Pritchett JC, et al. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J Clin Virol*. 2012 Sep;55(1):40-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.016>

45. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Indepen-

dent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>

46. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Rizzo R, Sighinolfi G, et al. HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association. *Microorganisms*. 2019 Dec;8(1):39. doi: 10.3390/microorganisms8010039. URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/1/39>

47. Caselli E, Bortolotti D, Marci R, Rotola A, Gentili V, Soffritti I, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Induces Increased Endometrial NK Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Microbiol*. 2017 Dec;8:2525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02525>

48. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer*. 2019 Nov;14:31. doi: 10.1186/s13027-019-0248-3. URL: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-019-0248-3>

49. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review. *Frontiers in Oncology*. 2018 Nov;8:512. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00512>

50. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical Infect Dis*. 2014 Aug;59(4):545-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu323>

51. Gravel A, Ablashi D, Flamand L. Complete Genome Sequence of Early Passaged Human Herpesvirus 6A (GS Strain) Isolated from North America. *Genome Announcements*. 2013 Jun;1(3):e00012-13. doi: 10.1128/genomeA.00012-13. URL: <https://mra.asm.org/content/1/3/e00012-13>

52. Liu S, Huang S, Chen F, Zhao L, Yuan Y, Francis SS, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History. *Cell*. 2018 Oct;175(2):347-359.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.016>

53. Khl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss HP. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):9-19. <https://doi.org/10.1002/ehf.194>

54. Das BB. A Neonate with Acute Heart Failure: Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6-Associated Dilated Cardiomyopathy. *J Pediatr*. 2015 Jul;167(1):188-92.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.001>

55. Bell AJ, Gallagher A, Mottram T, Lake A, Kane EV, Lightfoot T, et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e112642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112642>

56. Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):346-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00715.x>

57. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood*. 2017 Aug;130(8):1062-69. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-775759>

58. Bonnafous P, Phan TL, Himes R, Eldin K, Gautheret-Dejean A, Prusty BK, et al. Evaluation of liver failure in a pediatric transplant recipient of a liver allograft with inherited chromosomally integrated HHV-6B. *J Med Virol*. 2020 Feb;92(2):241-50. <https://doi.org/10.1002/jmv.25600>

59. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, Salam E, Tellier AC, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1548-51. <https://doi.org/10.1111/ajt.14657>

60. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human

herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nature Microbiology*. 2020 Jul;5(7):901-8. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0711-3>

61. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2020 Sep ;jiaa606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa606>

62. Pichon M, Gaymard A, Leblail-Carval K, Frobert E, Beaufils E, Chene G, et al. Vaginal Neoplasia Induced by an Unusual Papillomavirus Subtype in a Woman with Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus Type 6A. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82(3):307-10. <https://doi.org/10.1159/000470907>

63. Melekhina E.V., Domonova E.A., Goptar I.A., Shipulina O.Yu., Gorelov A.V. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2019; 14(1): 33–40 (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-33-40. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-1/35442>

64. Melekhina E.V., Cerkasova S.V., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Kuleshov K.V., Goptar I.A., [et al.]. *Pedi-*

atriya. 2019; 98(2): 28–34 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34. URL: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=369§ion=5482>

65. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Lioznov D.A., Narvs-kaya O.V., Smirnova N.N. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(4): 105-8 (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-105-108. URL: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1110>

66. Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Pashkina I.N., Nikiforova A.V., [et al.]. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(3): 5–14. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-5-14. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2019/tom-17-nomer-3/37210>

67. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov;34(1):e00143-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00143-20>

Авторский коллектив:

Попкова Мария Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46, +7-906-352-60-15, e-mail: popmarig@mail.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, e-mail: utkino2004@mail.ru

Брызгалова Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: moskvinadara7@gmail.com

ВИРУСНЫЕ ПЯТНИСТЫЕ ЭКЗАНТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Р.А. Раводин¹, В.Б. Ровный¹, Ю.С. Ермолаева²

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

²Клиника Мэдис, Санкт-Петербург, Россия

Viral spot exants in children

R.A. Ravodin¹, V.B. Rovnyi¹, Yu.S. Ermolaeva²

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

²Mjedis clinic, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье проанализированы клинические проявления наиболее часто встречающихся вирусных инфекционных заболеваний у детей, сопровождающихся пятнистыми экзантемами, приведены краткие данные по этиологии, патогенезу и эпидемиологии этих инфекций, продемонстрированы фотографии по большинству описанных нозологических форм из личного архива авторов.

Ключевые слова: вирусные экзантемы, энтеровирусная инфекция, эритема Тшамера, корь, краснуха, папуло-пурпурозный синдром перчаток и носков, внезапная экзантема, унilaterальная латероторакальная экзантема.

Введение

Экзантема и энантема являются частыми клиническими синдромами, которые играют важнейшую роль в дифференциальной диагностике дерматологических, инфекционных и терапевтических заболеваний [1, 2]. У многих врачей сыпь при инфекционных болезнях чаще всего ассоциируется с так называемыми «детскими инфекциями»: корью, краснухой, ветряной оспой и т.д. Даже эти, казалось бы, всем известные со студенческой скамьи заболевания бывает достаточно непросто отличить от ряда других вирусных пятнистых экзантем, которые представляют собой специфические (вирусные) или неспецифические (паравирусные) высыпания на коже и слизистых, представленные преимущественно воспалительными пятнами.

С позиций дерматологии, пятно — это ограниченное изменение окраски кожи без изменения её рельефа и консистенции. При вирусных инфекциях появление пятен связано с расширением сосудов сосочкового слоя кожи на фоне воспаления, поэтому они имеют различные оттенки красного цвета. Воспалительные пятна до 2 см в диаметре называют розеолой, пятна большей величины — эритемой. Кроме того, при некото-

Abstract

The article analyzes the clinical manifestations of the most common viral infectious diseases in children, accompanied by spotty exanthema, provides brief data on the etiology, pathogenesis and epidemiology of these infections, shows photographs for each of the described nosological forms from the authors' personal archives.

Key words: viral exants, enteroviral infections, Tscham-er's erythema, measles, rubella, papular-purpuric gloves and socks syndrome, erythema subitum, unilateral laterothoracic exanthem.

рых вирусных заболеваниях (энтеровирусной инфекции, краснухе) могут встречаться геморрагические пятна, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки на фоне её воспаления, в этом случае они не исчезают при витропрессии, в отличие от обычных воспалительных пятен. Точечные геморрагические пятна называют петехиями, а их множественные скопления — пурпурой. Нередко на фоне пятнистых высыпаний могут возникать пузырьки (везикулы) или пузыри. Пузырьки — преимущественно многокамерные полостные образования размерами до 0,5 см в диаметре, а пузыри — однокамерные полостные образования 0,5 см и более в диаметре [3]. При разрешении высыпаний могут развиваться вторичные гиперпигментные пятна, что является характерным симптомом для некоторых заболеваний, например, для кори.

В связи с высокой частотой встречаемости и трудностью клинической диагностики вирусных пятнистых высыпаний их дифференциальная диагностика представляет большой интерес для практикующих врачей различных специальностей, включая инфекционистов, дерматологов, терапевтов и педиатров. В данной статье мы анализируем наиболее значимые для клинической

практики вирусные экзантемы и энантемы, представленные, главным образом, пятнами.

Энтеровирусная инфекция

Группа инфекционных заболеваний, вызываемых энтеровирусами, которые, согласно современной классификации, делятся на 5 групп: полиовирусы (серотипов 1–3), вирусы Коксаки группы А (1–22, 24) и группы В (1–6), эховирусы (ЕСНО 1–9, 11–21, 24–27, 29–33), энтеровирусы (68–71, 73–91, 93–102, 104–107, 109–111, 113, 114, 116). Заболевания чаще регистрируются у детей и характеризуются синдромом общей инфекционной интоксикации, полиморфными клиническими проявлениями с поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, сердца, печени и многих других органов. Учитывая вероятность развития экзантемы и энантемы, особый интерес представляют синдром «рука-нога-рот» и его варианты, герпетическая ангина и энтеровирусная экзантема [4–6].

Вирусная пузырьчатка полости рта и конечностей, или синдром «рука-нога-рот» (hand, foot and mouth disease – HFMD, ящуроподобный синдром) – заболевание, вызываемое вирусами Коксаки А (серотипы 5–7, 9, 10, 16), Коксаки В (1–3), ЕСНО, энтеровирусами 71 типа, отличительной особенностью которого являются везикулёзные высыпания на коже ладоней, стоп, а также слизистой оболочке полости рта. Чаще болеют дети в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Передаются вирусы с помощью фекально-орального, воздушно-капельного и контактного механизмов передачи. Источником инфекции является больной человек, или вирусоноситель, а факторами передачи – контаминированные предметы обихода, игрушки, зараженные продукты и вода. Вирусовыделение продолжается весь период болезни и в течение 3–4 недель после выздоровления. Пик заболеваемости в умеренном климате регистрируют в летне-осенний период. Из-за высокой устойчивости в окружающей среде и длительного вирусоносительства заболевание наиболее актуально для организованных детских коллективов. После выздоровления развивается типоспецифический иммунитет, что, однако, не защищает от инфицирования другим серотипом вируса.

После непродолжительного инкубационного периода (3–6 дней) наступает продромальный, длящийся 12–36 ч. Для него характерно появление умеренно выраженной интоксикации (слабость, вялость, потеря аппетита), возможен кашель, боли в горле, иногда дискомфорт и боли в животе, частый стул. Затем на ладонях и подошвах, реже – на коже ягодиц и гениталий появляются воспалительные пятна и/или папулы 1–3 мм в диаметре. Высыпные элементы имеют розово-красный цвет,

постепенно увеличиваются в размерах, затем в центре появляются пузырьки овальной или вытянутой формы с серозным содержимым (рис. 1). Практически всегда кожные проявления сочетаются с эрозивным стоматитом. На слизистой оболочке щёк и твёрдом нёбе появляются воспалительные пятна, в центре которых возникают пузырьки (рис. 2), быстро вскрывающиеся с образованием точечных эрозий. Общая длительность заболевания составляет около 7–10 дней. К концу болезни или спустя 5–7 дней обычно появляется пластинчатое шелушение кожи ладоней и подошв (рис. 3). Возможен онихомазез ногтевых пластинок кистей и стоп. После отторжения ногтевой пластинки вырастает нормальный ноготь. Если инфекционный процесс вызван энтеровирусом А 71, то он может сопровождаться серозным менингитом, энцефалитом, параличами (как при полиомиелите) [4–6].



Рис. 1. Синдром «рука-нога-рот», высыпания на ладонях



Рис. 2. Синдром «рука-нога-рот», везикулы в ротовой полости



Рис. 3. Синдром «рука-нога-рот», пластинчатое шелушение на стопах

Коксаки-вирус А6 ассоциированный атипичный синдром «рука-нога-рот» — отличается появлением более выраженной и вариабельной экзантемы на коже ладоней, стоп, верхних и нижних конечностей, туловище, периоральной области, а также энантемы на слизистой оболочке ротовой полости. Данной формой часто болеют и взрослые. На 1–2-е сутки от начала заболевания появляется пятнисто-папулезная экзантема диаметром до 3 мм на ладонях и стопах, реже — на ягодицах, верхних и нижних конечностях, периоральной области (рис. 4). Сыпь также имеет розово-красный цвет, позднее в центре элементов появляются везикулы. У детей до 1 года пузырьки трансформируются в пузыри до 2 и более сантиметров в диаметре. У детей старше 5 лет сыпь на кистях и стопах часто приобретает геморрагический характер (рис. 5). В половине случаев на щеках, языке и твёрдом нёбе формируются пятна с везикулами в центре, быстро вскрывающиеся с образованием афт. Пятнисто-везикулярная сыпь вокруг рта и в области сгибательных поверхностей суставов у атопиков напоминает герпетическую экзему Капоши (вызвана вирусом простого герпеса 1 или 2 типа) и носит название «экзема Коксаки». Для неё, кроме периоральных высыпаний, характерна типичная сыпь на ладонях и подошвах, афтозный стоматит, а также положительный эпидемиологический анамнез по энтеровирусной инфекции. Длительность заболевания достигает 14 дней. При этой форме также характерно пластинчатое шелушение кожи ладоней и стоп в периоде реконвалесценции, возможен онихомадез ногтевых пластинок кистей и стоп [5, 8].

Герпетическая ангина (энтеровирусная ангина, афтозная ангина, герпангина Захорского, энтеровирусный везикулёзный фарингит) — заболевание, вызываемое вирусами Коксаки А (серотипы 2–6, 8–11, 16, 21, 22) и В (серотипы 3, 4), реже вирусами ЕСНО и энтеровирусами 71 типа, для которого характерно появление лихорадки, тонзиллита, полиаденита, везикул и эрозий на слизистой оболочке полости рта. Болеют преимущественно дети в возрасте от 3 до 10 лет. Инкубационный



Рис. 4. Атипичный синдром «рука-нога-рот», периоральные высыпания



Рис. 5. Атипичный синдром «рука-нога-рот», геморрагическое пропитывание воспалительных пятен

период длится 7–14 дней. Вирусовыделение продолжается весь период болезни. Заболевание начинается остро. На фоне фебрильной лихорадки, которая может сопровождаться судорогами, появляется гиперемия мягкого нёба, зева, дужек, миндалин, язычка (рис. 6). Позднее на слизистой оболочке образуются мелкие желтовато-розовые папулы, трансформирующиеся за сутки в везикулы (рис. 7), которые через 2–3 дня вскрываются, оставляя болезненные эрозии, часто сливающиеся друг с другом. На этом фоне больному становится трудно принимать пищу, повышается слюноотделение (повреждается рецепторный аппарат слизистой оболочки). Характерны увеличение и болезненность углочелюстных и поднижнечелюстных лимфоузлов. Через неделю энантема, как правило, разрешается. Данное заболевание может сочетаться с менингитом и/или миалгией [4–6].

Энтеровирусная экзантема вызывается вирусами ЕСНО (типы 1–9, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 25, 30, 32), Коксаки А (серотипы 4–6, 9, 16) и В 5, энтеровирусами 71 типа. Симптоматика зависит от этиологии, однако всегда регистрируются распространённые кожные высыпания на фоне синдрома общей инфекционной интоксикации. Чаще болеют дети в возрасте до 5 лет. Инкубационный период длится 3–6 дней. В зависимости от этиологии вы-



Рис. 6. Герпетическая ангина, гиперемия небных дужек и язычка, единичные везикулы



Рис. 7. Герпетическая ангина, формирование белесоватых везикул на небных дужках

деляют три разновидности заболевания: кореподобную экзантему, розеолезную экзантему (бостонская экзантема, эпидемическая экзантема), генерализованную энтеровирусную экзантему.

Кореподобная экзантема характерна для детей раннего возраста и начинается с выраженной интоксикации, подъема температуры тела до фебрильных цифр, возможны тошнота, рвота, боли в животе и жидкий стул. На фоне лихорадки или сразу после снижения температуры одномоментно появляются распространенные кореподобные высыпания. Сыпь локализуется на коже лица, туловища, реже — верхних и нижних конечностей, может быть представлена округлыми воспалительными пятнами розово-красного цвета или носит пятнисто-папулезный характер (рис. 8, 9), иногда появляется геморрагический компонент, размеры элементов редко превышают 3 мм в диаметре. Высыпания сохраняются 1–3 дня и бесследно исчезают. Розеолезная экзантема (бостонская болезнь) начинается также остро с фебрильной лихорадки, которая длится 1–3 дня и затем резко исчезает.

Одновременно с нормализацией температуры появляются розовато-красные воспалительные пятна размерами от 0,5 до 1,5 см, которые могут располагаться по всему телу с наибольшей концентрацией на лице и груди. Сыпь сохраняется 1–2 дня и бесследно исчезает. Генерализованная энтеровирусная экзантема возникает при наличии иммунодефицита и характеризуется наличием мелкой эритематозно-везикулёзной сыпи. Отличием от простого герпеса является отсутствие герпетической группировки элементов сыпи, а от ветряной оспы — отсутствием помутнения содержимого пузырьков [4, 6, 8, 9].



Рис. 8. Энтеровирусная экзантема, кореподобная пятнисто-папулезная сыпь на лице



Рис. 9. Энтеровирусная экзантема, пятнисто-папулезные высыпания на боковой поверхности туловища

Корь

Это острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом из семейства парамиксовирусов, характеризующееся симптомами общей инфекционной интоксикации, поражением верхних дыхательных путей, конъюнктив и кожными высыпаниями, патогномоничной энантемой. После адсорбции на эпителиальных клетках респираторного тракта вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, где происходит первичная репликация. С третьего дня инкубационного периода возбудитель попадает в кровь (первая волна вирусемии), далее происходит его фиксация в органах ретикулоэндотелиальной системы (вторичная репликация вируса) и вторая волна (большая) вирусемии. Последняя совпадает с началом катарального периода (катаральное воспаление ротоглотки, носоглотки, трахеи, бронхов, бронхиол, тонкой и толстой кишок) и появлением пятен Бельского — Филатова — Коплика. Коревая инфекция вызывает развитие вторичного иммунодефицита с возможностью последующего обострения хронических заболеваний, активацией условно-патогенной микрофлоры с последующим развитием осложнений.

Инкубационный период от 9 до 17 дней. Механизм передачи воздушно-капельный и вертикальный (при заражении в III триместре беременности). Вирусовыделение начинается в последние 2 дня инкубационного периода и до 5-х суток периода высыпаний, то есть всего 8—10 дней, а при развитии пневмонии увеличивается до 10—12 дней. Заболевание имеет зимне-весеннюю сезонность. После перенесенной инфекции остается стойкий пожизненный иммунитет. Устойчивость к кори имеют дети первых 3 месяцев жизни вследствие наличия у них материнских антител, которые постепенно исчезают к 6—10-месячному возрасту.

Инфекционный процесс характеризуется последовательным развитием нескольких периодов: продромального (катарального, начального), периода высыпаний (разгара) и пигментации (ранней реконвалесценции). Продромальный период длится 3—5 дней и сопровождается симптомами общей инфекционной интоксикации (слабостью, снижением аппетита, нарушением сна, фебрильной лихорадкой, рвотой, иногда судорогами), гиперемией конъюнктив, отеком век, ринореей, навязчивым лающим кашлем, высыпаниями на слизистой оболочке полости рта. Энантема бывает специфической и неспецифической. Специфическая или патогномоничная — это пятна Бельского — Филатова — Коплика: серовато-белого цвета (напоминают манную крупу), размерами с маковое зерно, окружены венчиком гиперемии, располагаются на

слизистой оболочке щек около малых коренных зубов, сохраняются 2—3 дня, исчезают перед появлением экзантемы (рис. 10). Неспецифическая энантема — мелкие красные пятна, локализующиеся на слизистой оболочке мягкого и твердого неба, на язычке, через 1—2 дня сливаются.



Рис. 10. Корь, пятна Бельского — Филатова — Коплика

Для периода разгара, продолжительность которого составляет 3—4 дня, характерно появление на фоне неизменной кожи пятнисто-папулезной экзантемы, а также максимальная выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (вторая волна лихорадки). Характерна этапность высыпаний: сначала элементы появляются на спинке носа и за ушами, в течение суток они распространяются на кожу других участков лица, шеи и верхней трети туловища, на второй день полностью покрывают кожу туловища и проксимальные участки верхних конечностей. На третий день сыпь распространяется на кожу дистальных отделов верхних конечностей, а также на нижние конечности. Элементы представляют собой воспалительные пятна или папулы розово-красного цвета до 5 мм в диаметре, с фестончатыми краями, с тенденцией к слиянию (рис. 11). Больной имеет характерный вид: лицо отечное, одутловатое, губы сухие с трещинами, «красные» глаза (рис. 12), на коже — распространённые высыпания. Кашель нередко усиливается, приобретает характер лающего, появляется осиплость голоса.

Период пигментации длится 7—10 дней. Для него характерно быстрое «потемнение» высыпаний в том же порядке, в котором они появлялись. Элементы приобретают бурый оттенок вследствие отложения гемосидерина, при этом возможно их отрубевидное шелушение. Abortивная форма обычно развивается у детей 5—7 лет, ранее получивших вакцинацию. Начинается типично и как бы обрывается после 1—2-го дня появления сыпи (сыпь мелкая, необильная, появляется только на лице и туловище). Митигированная корь развива-



Рис. 11. Корь, пятнисто-папулёзные высыпания на туловище и конечностях



Рис. 12. Корь, одутловатое лицо, гиперемия конъюнктив

ется у больных, получавших в течение инкубационного периода иммуноглобулин, а также плазму или кровь, содержащие противокоревые антитела. Для неё характерно удлинение инкубационного периода до 21 дня, сокращение продолжительности всех остальных периодов, более доброкачественное течение, нарушение этапности появления экзантемы, отсутствие пятен Бельского — Филатова — Коплика [4, 10, 11, 12].

Краснуха

Это острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом из семейства тогавирусов, для которого характерно появление симптомов общей инфекционной интоксикации, поражения верхних отделов респираторного тракта, регионарной лимфаденопатии, экзантемы.

Болеют чаще всего дети 3 — 4-летнего возраста. Вирус обладает лимфотропными и дерматотропными свойствами. Возбудитель адсорбируется на эпителии верхних дыхательных путей, проникает в регионарные лимфатические узлы, где происходит первичная репликация, проникает в кровь (вирусемия), распространяясь по всему организму. При трансплацентарном инфицировании эпителия ворсин хориона и эндотелия кровеносных сосудов плаценты возникает хроническая ишемия тканей и органов плода. В результате нарушается митотическая активность клеток и возникают хромосомные изменения, что приводит к порокам развития. Механизм передачи воздушно-капельный и вертикальный. Инкубационный период от 11 до 24 дней. Вирусовыделение начинается в последние 7 дней инкубационного периода и длится до 14-го дня с момента появления высыпаний (наибольшая заразность в первые 5 дней после появления экзантемы). Заболевание имеет зимне-весеннюю сезонность. После себя оставляет стойкий пожизненный иммунитет.

Инфекционный процесс характеризуется последовательным развитием нескольких периодов: продромы, разгара, реконвалесценции. Продромальный период, длящийся до 2 дней, характеризуется острым началом, появлением умеренно выраженного синдрома общей инфекционной интоксикации (слабость, лихорадка, миалгии и артралгии), развитием лимфаденопатии заднешейных, заушных и затылочных лимфоузлов и катаральными изменениями верхних дыхательных путей (заложенность носа, першение в горле, слабая гиперемия зева). В периоде разгара в течение 1 — 2 дней появляется распространённая (на лице, шее, туловище и конечностях) мелкопятнистая бледно-розовая диффузная сыпь без выраженной тенденции к слиянию (за исключением кожи туловища) (рис. 13), которая бесследно исчезает через 2 — 3 дня. В 5% случаев возможно возникновение единичных петехий на коже. Иногда транзиторно могут появляться мелкие воспалительные пятна или петехии на слизистой оболочке мягкого нёба и язычка (пятна Форхгеймера) (рис. 14). В период реконвалесценции происходит угасание всех симптомов, однако могут появиться артриты и арталгии крупных и мелких суставов, которые бесследно разрешаются в течение нескольких недель. Врождённая краснуха развивается, когда неиммунизированная беременная женщина подвергается воздействию вируса, особенно в I триместре, что сопровождается трансплацентарным инфицированием плода и многочисленными пороками развития внутренних органов. Врожденная краснуха может характеризоваться следующими клиническими проявлениями: малый (триада Грегга: глухота, пороки развития сердца, катаракта) и большой краснушный син-

дром (глубокие поражения мозга, сердца, сосудов, скелета, органов зрения и слуха, а также других внутренних органов: анэнцефалия, тетрада Фалло, микрофтальмия и др.) [4, 10, 12, 13, 14].



Рис. 13. Краснуха, мелкопятнистая сыпь на туловище



Рис. 14. Краснуха, пятна Форхгеймера

Парвовирусная инфекция

Это заболевание, вызываемое парвовирусом B 19 (PVB 19), которое чаще регистрируется у детей и характеризуется синдромом общей инфекционной интоксикации, экзантемой, иногда сопровождается развитием транзиторного апластического криза. Выделяют 2 клинические формы заболевания: инфекционную эритему и папуло-пурпурозный синдром перчаток и носков (papular-purpuric gloves and socks syndrome /PPGSS).

Инфекционная эритема (эритема Тшамера, «пятая болезнь») — это наиболее частая форма парвовирусной инфекции, для которой характерно появление симптомов ОРВИ и/или признаков острой кишечной инфекции вместе со специфической экзантемой в виде эритемы лица (симптом «пощёчины») и «кружевной» сыпи на теле и конечностях. Чаще болеют дети в возрасте 4–11 лет.

Заболевание передается с помощью воздушно-капельного, контактного, вертикального (в 17–33% случаях) механизмов передачи. Инкубационный период составляет 5–14 дней (может удлиняться до 21 дня). Вирусовыделение достигает максимальных значений в период вирусемии. Имеет зимне-весеннюю сезонность. Оставляет стойкий пожизненный иммунитет, хотя есть отдельные сообщения о повторных заболеваниях у ранее переболевших иммунодефицитных пациентов.

Болезнь обычно начинается с продромальных явлений, проявляющихся интоксикацией и катаром верхних дыхательных путей (субфебрильной лихорадкой, миалгиями, головной болью, заложенностью носа, першением в горле) или симптомами острой кишечной инфекции (тошнота, рвота, диарея). Через 2–5 дней появляется экзантема в виде эритемы щёк (симптом «пощёчины» (рис. 15)) и «сетчатые» или «кружевные» высыпания на туловище и конечностях, которые иногда имеют тенденцию к слиянию (рис. 16). Сыпь может сопровождаться лёгким зудом, сохраняется от нескольких дней до 3 недель (иногда дольше). Регресс начинается с появления «просветлений» в центре каждого элемента, разрешается экзантема бесследно. Особенностью данного заболевания является возобновление высыпаний при воздействии неспецифических факторов (солнечного света, эмоционального стресса, изменения температуры воздуха, тяжёлых физических нагрузок). В редких случаях может возникать транзиторный апластический криз у пациентов с хроническими гематологическими заболеваниями (дефицит железа, талассемии, серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, дефицит пируваткиназы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), а также у ВИЧ-инфицированных больных, реципиентов аллогенных стволовых клеток и солидных органов. Артралгии/артриты встречаются не более чем у 10% детей и обычно самостоятельно разрешаются через 1–3 недели. Присутствует тенденция к поражению мелких и средних суставов конечностей (мелкие суставы кисти, запястья, коленные суставы, лодыжки). Артропатия может наблюдаться и без сопутствующей экзантемы. Деструкция и деформация суставов не развивается. Проявления внутриутробной инфекции PVB 19 варьируют от анемии плода до неиммунной водянки плода, самопроизвольного выкидыша или мертворождения. Наибольший риск связан с инфекцией, приобретенной до 20 недель беременности [4, 10, 12, 15].

Папуло-пурпурозный синдром перчаток и носков (papular-purpuric gloves and socks syndrome /PPGSS). Данная форма заболевания может возникнуть в любом возрасте, но чаще регистрируется у подростков. В начале возможен продромальный



Рис. 15. Эритема Тшамера, симптом «пощёчины»



Рис. 17. Папуло-пурпурозный синдром перчаток и носков, высыпания на кистях



Рис. 16. Эритема Тшамера, сетчатые высыпания на бёдрах



Рис. 18. Папуло-пурпурозный синдром перчаток и носков, высыпания на кистях

период, сопровождающийся лихорадкой и недомоганием. Характерными признаками являются отёк и покраснение кожи кистей и стоп, особенно в области ладоней и подошв, в сочетании с папулёзно-петехиальной сыпью. Возможны жжение и зуд в зоне поражения. Высыпания имеют чёткие границы и напоминают перчатки и носки (рис. 17, 18). Иногда развивается эритема языка, нёба и глотки, а также появляются воспалительные пятна на слизистой оболочке щёк. Разрешается самостоятельно в течение 1–2 недель. Как и при инфекционной эритеме, может возникать транзиторный апластический криз [4, 15].

Внезапная экзантема (детская розеола, шестая болезнь, псевдокраснуха, erythema subitum)

Вирусное заболевание детей грудного возраста, вызываемое вирусом герпеса 6 типа (HHV-6),

реже вирусом герпеса 7 типа (HHV-7), характеризующееся появлением мелкопятнистой воспалительной сыпи на фоне литического снижения высокой лихорадки.

Механизм передачи воздушно-капельный и контактный (через слюну), парентеральный (гемотрансфузии). Инкубационный период составляет 5–15 дней (в среднем 10 дней). Вирусовыделение у иммунокомпетентных лиц продолжается 3–4 дня. Имеет весенне-летнюю сезонность. После перенесённой инфекции формируется стойкий иммунитет, однако вирус сохраняется в организме и периодически реактивируется при иммуносупрессии.

Классические клинические проявления exanthema subitum встречаются приблизительно у 23–30% пациентов с первичной HHV-6 (HHV-7)

инфекцией. У ребенка развивается фебрильная лихорадка, длящаяся 3–7 дней, которая может сопровождаться фебрильными судорогами (у 8% пациентов), ринореей, раздражительностью и вялостью. В период снижения температуры или в течение первых 2 дней после ее нормализации появляется кожная сыпь, сохраняющаяся 24–48 ч. Очаги поражения представлены дискретными, округлыми или эллиптическими бледно-розовыми пятнами, реже папулами, диаметром 2–5 мм, иногда с белым ореолом (гало), бледнеющими при диаскопии. Высыпания могут сливаться и обычно локализуются на коже туловища, проксимальных отделов конечностей (рис. 19), шеи и реже — лица. Возможна также энантема в виде красных пятен или папул на слизистой оболочке мягкого неба (пятна Нагаямы), а также отёк век, невыраженные симптомы поражения верхних дыхательных путей, гиперемия барабанных перепонки, диарея, шейная или затылочная лимфаденопатия, выпячивание переднего родничка [4, 10, 12, 16].



Рис. 19. Внезапная экзантема, пятнистые высыпания у ребенка в возрасте 12 мес.

Инфекционный мононуклеоз (Эпштейна — Барр вирусная инфекция, болезнь Филатова, ангина моноцитарная, лимфобластоз доброкачественный) — инфекционное заболевание, вызываемое вирусами герпеса 4 (Human herpesvirus 4 — HHV-4, вирус Эпштейна — Барр) и примерно в 10% случаев 5 типа (Human herpesvirus 5 — HHV-5, цитомегаловирус), характеризующееся лихорадкой, поражением ротоглотки, увеличением печени и селезенки, лимфаденопатией, экзантемой, лимфоцитозом и появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови.

Болеют люди в возрасте от 6 месяцев до 40 лет (чаще в 4–6 и в 18–19 лет). Заболевание передается с помощью воздушно-капельного и контактного механизмов передачи. Инкубационный период длится 4–8 недель. Вирусовыделение сохраняется

до 6 месяцев с момента клинического выздоровления. После перенесённой инфекции формируется стойкий иммунитет, однако вирус персистирует в организме и периодически может реактивироваться.

Заболевание начинается с фебрильной лихорадки, длящейся от 1 до 3 недель, в первые дни появляются увеличенные и болезненные заднешейные лимфатические узлы, фарингит, тонзиллит, иногда аденоидит. В крови наблюдаются лимфоцитоз на фоне лейкоцитоза и атипичные моноциты в количестве более 10%. Характерны гепато- и спленомегалия. У 10–25% пациентов возникает распространенная зудящая кожная сыпь, сохраняющаяся около 7 дней, которая нередко связана с приёмом амоксицилина (появляется спустя 7 дней от начала его приёма). Высыпания чаще всего представлены округлыми розовыми или красными пятнами, реже папулами, диаметром около 5 мм, с фестончатыми краями и тенденцией к сливанию (рис. 20). Элементы бледнеют при диаскопии, иногда приобретают геморрагический характер. Высыпания могут напоминать корь, скарлатину, крапивницу, полиморфную экссудативную эритему и обычно локализуются на лице, туловище и конечностях. Для инфекционного мононуклеоза, вызванного цитомегаловирусом, характерна похожая клиническая картина, в том числе и сыпь (рис. 21), однако лимфаденопатия носит менее выраженный характер и практически не встречается тонзиллит [4, 10, 17].



Рис. 20. ВЭБ-инфекция, пятна с фестончатыми краями и тенденцией к сливанию



Рис. 21. Высыпания при ЦМВ-инфекции

Унилатеральная латероторакальная экзантема (unilateral laterothoracic exanthem / ULTE, асимметричная перифлексуральная детская экзантема)

Сезонное заболевание предположительно вирусной этиологии, характеризующееся асимметричной центробежной экзантемой в крупных кожных складках (прежде всего, паховых и подмышечных) и нередко сопровождающееся синдромом общей инфекционной интоксикации. Чаще болеют дети в возрасте от 6 месяцев до 10 лет. Источником инфекции является больной человек, однако пути и механизмы передачи пока не установлены. Заболевание имеет зимне-весеннюю сезонность.

Высыпания появляются на коже подмышечной области или в паховых складках, сопровождаются зудом, поражение имеет односторонний характер. Патологический процесс представлен пятнистыми или папулезными элементами розового цвета, до 2 мм в диаметре, имеет тенденцию центробежно распространяться, а также поражать контралатеральные области, сохраняя одностороннее преобладание. Высыпаниям могут предшествовать субфебрильная лихорадка, жидкий стул и/или ринит (у 60% пациентов), также возможна лимфаденопатия. Экзантема сохраняется 3–6 недель, а затем спонтанно регрессирует, обычно без рецидивов [4, 18].

Заключение

Обсуждаемый в статье материал актуален для практикующих врачей ввиду широкого распространения вирусных инфекций, сопровождающихся пятнистыми экзантемами и энантемами, особенно среди детских организованных коллективов, сложности диагностики из-за многообразия клинических форм даже внутри одной нозологии, схожести клинической симптоматики, быстрой динамики развития симптомов. В связи с этим врач должен уметь правильно описывать высыпания, оценивать состояние кожных покровов и слизистых оболочек, для чего необходим до-

статочный клинический опыт ведения пациентов с экзантемами. Мы постарались поделиться таким опытом, для чего практически каждую представленную нозологическую форму проиллюстрировали собственными клиническими наблюдениями. Кроме того, клиницист должен учитывать и дополнительные синдромы, сопровождающие то или иное инфекционное заболевание, полноценно собирать эпидемиологический анамнез, чтобы своевременно и правильно поставить диагноз, не прибегая к огромному количеству дорогостоящих лабораторных исследований. Для этого в статье систематизирована информация по клиническим и эпидемиологическим особенностям представленных нозологий.

Таким образом, мы надеемся, что представленная информация позволит лучше очертить дифференциально-диагностический круг заболеваний, с которыми может столкнуться инфекционист, дерматолог, педиатр или терапевт в случае наличия у пациента пятнистых высыпаний на фоне лихорадки.

Литература

1. Инфекционные болезни с поражением кожи / Ю.П. Финюгеев [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2003. — 240 с.
2. Захаренко, С.М. Инфекционные экзантемы: клинико-патогенетическая характеристика / С.М. Захаренко [и др.]. // Лечение и профилактика. — 2015. — Т. 16, № 4. — С. 54–64.
3. Разнатовский, К.И. Основы клинической диагностики в дерматовенерологии: учеб. пособие / Разнатовский К.И., Раводин Р.А., Вашкевич А.А. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. — 77 с.
4. Oza VS, Mathes EFD. Exanthematous viral diseases in Fitzpatrick's Dermatology, 9 ed. New York: McGraw Hill; c 2019. p. 2989-3020.
5. Клинический протокол диагностики и лечения энтеровирусной инфекции у детей. — Астана.: Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, 2015. — 19 с.
6. Анохин, В.А. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В.А. Анохин [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — Т. 85, № 9. — С. 52–59.
7. Mathes E.F.D. «Eczema Cocksackium» and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak / E.F.D. Mathes, V.S. Oza, I.J. Frieden, K.M. Cordoro et al. // Pediatrics. — 2013. — Vol. 132, № 1. — P. 149-157.
8. Боткина, А.С. Вирусные экзантемы в практике педиатра / А.С. Боткина // Практика педиатра. — 2016. — № 2. — С. 54–59.
9. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, лечение, профилактика, организация оказания медицинской помощи при возникновении вспышки заболеваний): учебное пособие для врачей и медицинских сестер / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2009. — 96 с.
10. Вирусные болезни человека / Ю. В. Лобзин [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 400 с.
11. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным корью. — СПб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, 2015. — 33 с.

12. Канкасова, М.Н. Инфекционные экзантемы у детей / М.Н. Канкасова, О.Г. Мохова, О.С. Поздеева // Практическая медицина. — 2015. — Т. 92, № 7. — С. 26–31.

13. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным краснухой. — СПб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, 2015. — 27 с.

14. Утенкова, Е.О. Инфекционные экзантемы у детей / Е.О. Утенкова // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 57–61.

15. Анохин, В.А. Парвовирусная инфекция у детей / В.А. Анохин [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 22–28.

16. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов у детей раннего возраста / М.А. Никольский // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 52–55.

17. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. — СПб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, 2013. — 70 с.

18. Овсянников, Д.Ю. Асимметричная перифлексуральная (односторонняя латероторакальная) экзантема / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева // Детские инфекции. — 2014. — № 1. — С. 58–60.

References

1. Infektsionnye bolezni s porazheniyem kozhi / YU.P. Finogeyev [i dr.]. — SPb.: Foliant, 2003. — 240 s.

2. Zakharenko S.M. Infektsionnyye ekzantemy: kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika / S.M. Zakharenko [i dr.]. // Lecheniye i profilaktika. — 2015. — Т. 16, № 4. — С. 54–64.

3. Raznatovskiy K.I. Osnovy klinicheskoy diagnostiki v dermatovenerologii: ucheb. posobiye / Raznatovskiy K.I., Ravodin R.A., Vashkevich A.A. — SPb.: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2017. — 77 s.

4. Oza V.S., Mathes E.F.D. Exanthematous viral diseases in Fitzpatrick's Dermatology, 9 ed. New York: McGraw Hill; c 2019. p. 2989–3020.

5. Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya enterovirusnaya infektsiya u detey. — Astana.: Respublikanskiy tsentr razvitiya zdavookhraneniya Ministerstva zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan, 2015. — 19 s.

6. Anokhin V.A. Enterovirusnye infektsii: sovremennyye osobennosti / V.A. Anokhin [i dr.] // Prakticheskaya meditsina. — 2014. — Т. 85, № 9. — С. 52–59.

7. Mathes E.F.D. «Eczema Cocksackium» and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak / E.F.D. Mathes, V.S. Oza, I.J. Frieden, K.M. Cordoro et al. // Pediatrics. — 2013. — Vol. 132, № 1. — P. 149–157.

8. Botkina A.S. Virusnye ekzantemy v praktike pediatri / A.S. Botkina // Praktika pediatri. — 2016. — № 2. — С. 54–59.

9. Enterovirusnaya (nepolio) infektsiya u detey (epidemiologiya, etiologiya, diagnostika, klinika, lecheniye, profilaktika, organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi pri vozniknovenii vspyshki zabolevaniy): uchebnoye posobiye dlya vrachey i meditsinskikh sester / pod red. N.V. Skripchenko. — SPb., 2009. — 96 s.

10. Virusnyye bolezni cheloveka / YU. V. Lobzin [i dr.]. — SPb.: SpetsLit, 2015. — 400 s.

11. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bol'nym kor'yu. — SPb.: FGBU NIIDI FMBA ROSSII, 2015. — 33 s.

12. Kankasova M.N. Infektsionnyye ekzantemy u detey / M.N. Kankasova, O.G. Mokhova, O.S. Pozdeyeva // Prakticheskaya meditsina. — 2015. — Т. 92, № 7. — С. 26–31.

13. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bol'nym krasnuhoy. — SPb.: FGBU NIIDI FMBA ROSSII, 2015. — 27 s.

14. Utenkova Ye.O. Infektsionnyye ekzantemy u detey / Ye.O. Utenkova // Detskiye infektsii. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 57–61.

15. Anokhin V.A. Parvovirusnaya infektsiya u detey / V.A. Anokhin [i dr.] // Detskiye infektsii. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 22–28.

16. Nikol'skiy M.A. Klinicheskiye varianty pervichnoy infektsii, vyzvannoy virusami herpesa cheloveka 6-go i 7-go tipov u detey rannego vozrasta / M.A. Nikol'skiy // Pediatriya. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 52–55.

17. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bol'nym infektsionnym mononukleozom. — SPb.: FGBU NIIDI FMBA ROSSII, 2013. — 70 s.

18. Ovsyannikov D.YU. Asimmetrichnaya perifleksural'naya (odnostoronnyaya laterotorakal'naya) ekzantema / D.Yu. Ovsyannikov, Ye.A. Degtyareva // Detskiye infektsii. — 2014. — № 1. — С. 58–60.

Авторский коллектив:

Раводин Роман Анатольевич — доцент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)543-93-19, e-mail: rracad@mail.ru

Ровный Виктор Борисович — ассистент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: vicdoc@mail.ru

Ермолаева Юлия Сергеевна — врач-дерматовенеролог клиники Мэдис; тел.: +7-911-200-37-93, e-mail: usy_r@mail.ru

ПРОТИВОКОКЛЮШНЫЕ АНТИТЕЛА КЛАССОВ IgM, IgG И IgA У БЕРЕМЕННЫХ В I–II–III ТРИМЕСТРАХ

Т.А. Скирда¹, О.Ю. Борисова¹, Н.Т. Гадуа¹, А.С. Пименова¹, И.И. Механтьев², Ю.И. Степкин³, И.М. Дегтярева³, С.В. Бредихин⁴, М.С. Петрова¹, А.Б. Борисова¹, А.В. Сафронова¹, С.Ю. Комбарова¹

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

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

³Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области, Воронеж, Россия

⁴Воронежская городская клиническая поликлиника № 4, Воронеж, Россия

Detection of IgM, IgG and IgA against pertussis in pregnant women in I – II – III trimesters

T.A. Skirda¹, O.Yu. Borisova¹, N.T. Gadua¹, A.S. Pimenova¹, I.I. Mekhant'ev², Yu.I. Stepkin³, I.M. Degtyareva³, S.V. Bredihin⁴, M.S. Petrova¹, A.B. Borisova¹, A.V. Safronova¹, S.Yu. Kombarova¹

¹ Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

² Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Voronezh Region, Voronezh, Russia

³ Center of Hygiene and Epidemiology in Voronezh region, Voronezh, Russia

⁴ Voronezh City Clinical Clinic № 4, Voronezh, Russia

Резюме

Цель: определение наличия противококлюшных антител классов IgM, IgG, IgA у беременных в I–II–III триместрах беременности.

Материалы и методы. В исследование включено 288 пациенток (17–43 лет), находящихся в I–II–III триместрах беременности. Сыворотки крови исследовали в ИФА с определением IgM, IgG, IgA антител с помощью тест-системы «RIDASCREEN» (Германия).

Результаты. При определении только IgG антител 24,3% беременных оказались серопозитивными. Максимальный удельный вес серопозитивных беременных был отмечен в возрастной группе 26–35 лет (82,9%). Удельный вес серонегативных лиц имел тенденцию к возрастанию с увеличением сроков беременности, а также в зависимости от возраста. В III триместре антитела класса IgG были определены у 18,2% лиц. Больше всего серонегативных лиц было выявлено в III триместре у женщин старше 36 лет. Одновременное определение антител классов IgM, IgG и IgA позволило выявить активный процесс инфицирования у 11 (3,9%) беременных по повышенным уровням антител класса IgA, в том числе у 1 беременной в сочетании только с IgM антителами, у 8 – в сочетании с IgG антителами при отрицательных значениях IgM антител. У 2 беременных, находившихся в I и III триместрах беременности, выявлены только IgA антитела, что, возможно, связано с перенесенной коклюшной инфекцией или контаминацией слизистых оболочек возбудителем (определяются так называемые персистирующие IgA-антитела).

Заключение. Проведенные нами серологические исследования показали необходимость разработки алгоритмов защиты новорожденных, которые следует на-

Abstract

Purpose: to investigate the level anti-pertussis IgM, IgG, IgA in pregnant women in the I – II – III trimesters. **Materials and methods.** A total of 288 pregnant women aged 17 – 43 years (in the I – II – III trimesters) were examined. A serums samples tested for IgM, IgG, IgA against pertussis by ELISA of RIDASCREEN (Germany). **Results.** Anti-pertussis IgG concentration below the low limit of detection occurred in 75,7% of pregnant women. The majority of seropositive among pregnant women was in the age group 26 – 35 years (82,9%). The proportion of seronegative among pregnant women increased with increasing pregnancy periods, as well as depending on age. In III trimester IgG were detected in 18,2% of pregnant women. The most seronegative among pregnant women were in the III trimester and at the age of over 36 years old. The detection of IgM, IgG and IgA made it possible to detect the active infection process in 11 (3,9%) pregnant women by elevated level of IgA. High IgA level only in combination with IgM was in serum sample from 1 pregnant woman, high IgA level in combination with IgG at negative values of IgM was in serum samples from 8 pregnant woman. Only IgA in serum sample from 2 pregnant women (I and III trimesters of pregnancy) were detected. This is probably due to the presence of whooping cough or mucosal contamination with *B.pertussis* (persisting IgA). **Conclusion.** The serological studies have shown the need to develop algorithms for protecting newborns – from the moment pregnant women are registered to the onset of childbirth. These algorithms will provide information about on the presence of whooping cough and will help prevent infection of the newborn.

чинать задолго до рождения — от момента постановки беременных на учет до наступления родов. Данные алгоритмы позволят получить своевременную информацию о вероятности инфицированности возбудителем коклюша и тем самым будут способствовать предупреждению инфицирования новорожденного.

Ключевые слова: коклюш, беременные, триместры беременности, антитела классов IgM, IgG и IgA.

Введение

Несмотря на эффективную массовую иммунизацию детского населения, коклюш остается актуальным инфекционным заболеванием. В последние годы увеличилось число зарегистрированных случаев коклюша с максимальными показателями заболеваемости среди детей до 1 года [1–3]. Дети раннего возраста являются группой риска не только по развитию тяжелых форм заболевания, но и по смертности [4–7]. В последнее время почти во всех странах мира резко возросла распространенность коклюша и среди подростков и взрослых [2, 3]. Эпидемиологические исследования показали, что от 7% до 17% случаев продолжительного кашля у подростков и взрослых связаны с инфекцией *B. pertussis*. Именно эти возрастные категории (родители, старшие братья и сестры, а также бабушки и дедушки) являются домашними контактами и источниками инфекции для детей первых месяцев жизни и, по данным разных авторов, ответственны за 75% инфекций *B. pertussis* у младенцев [7–10].

Беременность считается фактором риска заболеваний, осложнений и смерти от респираторных инфекций. Считается, что этот повышенный риск развития инфекций связан не только с физиологическими изменениями, которые происходят во время беременности, такими как снижение емкости легких, увеличение частоты сердечных сокращений и потребления кислорода, но и с изменениями в иммунной системе.

По данным зарубежных исследователей, заболеваемость коклюшем среди беременных колеблется в пределах 2,71–14,2 на 100 тыс. населения [11–16]. У заболевших коклюшем беременных были описаны следующие клинические симптомы: пароксизмальный кашель (>97,0%), посткашлевая рвота (58,1%) и апноэ (37,3%) [11, 17]. В целом, менее 6% беременных пациенток были госпитализированы с коклюшной инфекцией. Среди 78,9% беременных пациенток с известным триместром беременности на момент начала кашля 18,3% были в I триместре, 31,7% — во II триместре и 50,0% — в III триместре. Об апноэ чаще всего сообщалось во II триместре беременности, посткашлевая рвота наблюдалась в течение I триместра (82%) и реже на более поздних сроках беременности [11].

Key words: whooping cough, pregnant women, trimesters of pregnancy, IgM, IgG, IgA.

Исследования, посвященные изучению уровня противокклюшных антител у беременных, в основном, были посвящены изучению уровня антител класса IgG. Было показано, что 59–75% беременных были серонегативными и имели уровень IgG <10 МЕ/мл и примерно 25% имели уровень IgG 10–100 МЕ/мл [12–21]. По данным других авторов, показано, что 97,5% беременных имели титры IgG ниже 35 МЕ/мл. У женщин с более высоким доходом уровни антител были немного выше, но у 96% их титры по-прежнему были <35 МЕ/мл [15]. Распространенность серонегативности по гестационному возрасту значительно увеличивалась с 47% при беременности до 24 недель до 100% при беременности сроком более 32 недель [12, 14, 18], в то время как недавно перенесенная коклюшная инфекция, согласно определению уровня IgG ≥100 МЕ/мл, была у 0,7% беременных [14]. Данные об уровне противокклюшных антител класса IgG у беременных на территории Российской Федерации носят фрагментарный характер [22]. Было показано, что из числа обследованных 53,1% беременных были серонегативными и у 25,8% серопозитивных женщин антитела IgG определялись в высоком титре (≥50 СвЕд/мл) [22].

Цель исследования — определение наличия противокклюшных антител классов IgM, IgG, IgA у беременных в I–II–III триместрах беременности.

Материалы и методы

В исследование включено 288 пациенток в возрасте от 17 до 43 лет, находящихся под наблюдением по беременности в Воронежской городской клинической поликлинике № 4. Образцы сывороток крови были взяты у беременных, находящихся на разных сроках беременности, в апреле — мае 2019 г. Сыворотки получены в I–II–III триместрах беременности. По срокам беременности распределены следующим образом: 90 беременных были в I триместре, 99 — во II триместре и 99 — в III триместре беременности. По возрастному составу 58 беременных были в возрасте 17–25 лет, 182 — в возрасте 26–35 лет и 48 — старше 36 лет. На момент взятия крови все беременные были здоровы.

Взятие крови осуществляли натошак из локтевой вены в объеме 3 мл согласно санитарным правилам СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика ко-

клюша». До момента исследования ее хранили при -20°C . Сыворотки крови исследовали в иммуноферментном анализе (ИФА) с определением противококлюшных антител 3 классов — IgM, IgG, IgA с помощью зарегистрированной тест-системы «RIDASCREEN» (Германия). В данной тест-системе в качестве антигенов для выявления антител классов IgG и IgA использованы коклюшный токсин и филаментозный гемагглютинин, для выявления антител класса IgM использован полный экстракт антигенов *B. pertussis*. Положительным результатом считали: уровень IgM-АТ >17 Ед/мл, IgG-АТ >18 Ед/мл, IgA-АТ >26 Ед/мл.

Статистическую обработку данных проводили методом параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента для определения различий между группами обследованных. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 288 образцах сывороток крови определяли антитела 3 классов — IgM, IgG, IgA. Всего проведено 864 исследования в ИФА. Выявленные у беременных пороговые уровни антител классов IgM, IgG и IgA (17, 18, 26 Ед/мл соответственно) были включены в группу серопозитивных.

В 8 (2,8%) образцах сывороток крови антитела класса IgM выявлены в пределах, незначительно превышающих пороговый уровень (от 17 до 21 Ед/мл), и в 280 образцах (97,2%) были выявлены ниже порогового уровня (<17 Ед/мл) (табл. 1).

Антитела класса IgG определены в 70 образцах (24,3%) сывороток крови и в 218 (75,7%) — ниже порогового уровня. В 70 (100%) серопозитивных образцах уровни антител варьировали от 18 до 110 Ед/мл, в том числе в 62 (88,6%) образцах от 18 до 50 Ед/мл, в 7 (10,0%) образцах — от 56 до 85 Ед/мл и в одном образце (1,4%) — 110 Ед/мл. Антитела класса IgG ниже порогового уровня (<18 Ед/мл) расценивали как естественный иммунологический фон здоровых людей.

Антитела класса IgA выявлены в 11 (3,8%) образцах сывороток крови, в 277 (96,2%) определялись ниже порогового уровня (<26 Ед/мл). В 11 (100%) серопозитивных образцах уровни антител IgA выявлялись в пределах от 26 до 200 Ед/мл: в 7 (63,6%) — от 26 до 50 Ед/мл, в 2 (18,2%) — от 68 до 90 Ед/мл и 2 (18,2%) — 140 и 200 Ед/мл.

Учитывая, что на момент взятия крови все беременные были здоровы, наличие антител класса IgG расценивали как результат вакцинации, проведенной в детстве, и как результат перенесенной коклюшной инфекции. Обнаружение антител классов IgM и IgA выше порогового уровня может свидетельствовать о встрече с возбудителем, об активной или недавно перенесенной инфекции. Поэтому для правильной интерпретации необходимо оценивать результаты выявления у пациента антител всех трех классов — IgM, IgG и IgA.

Незначительно превышающие пороговый уровень антитела класса IgM у 7 беременных при наличии антител класса IgG и отсутствии IgA (IgM — 18, IgG — 34, IgA — 16 Ед/мл и др.) свидетельствуют о наличии противококлюшного иммунитета, приобретенного в результате давно перенесенной инфекции или проведенной в детстве вакцинации, а незначительное повышение IgM — о встрече с возбудителем. С другой стороны, незначительно превышающие пороговый уровень антитела класса IgM у одной беременной при выявлении антител IgG ниже порогового уровня и значительно его превышающий уровень антител класса IgA свидетельствует об активной инфекции (IgM — 20, IgG — 13, IgA — 200 Ед/мл).

Антитела класса IgG, выявленные у 70 беременных, определяли в разных сочетаниях с антителами классов IgM и IgA. Выявленные антитела класса IgG у 57 беременных (от 18 до 110 Ед/мл) при отсутствии антител IgM и IgA свидетельствуют о наличии противококлюшного иммунитета, приобретенного в результате давно перенесенной

Таблица 1

Удельный вес противококлюшных антител классов IgM, IgG и IgA (Ед/мл) у беременных в I–II–III триместрах (n=288)

Всего исследовано сывороток	Триместр беременности	Выявлены антитела	Удельный вес противококлюшных антител (%)		
			Ig M	Ig G	Ig A
90	I	Серо (+)	3 (3,3%)	28 (31,1%)	4 (4,4%)
		Серо (-)	87 (96,7%)	62 (68,9%)	86 (95,6%)
99	II	Серо (+)	2 (2,0%)	24 (24,2%)	5 (5,1%)
		Серо (-)	97 (98,0%)	75 (75,8%)	94 (94,9%)
99	III	Серо (+)	3 (3,0%)	18 (18,2%)	2 (2,0%)
		Серо (-)	96 (97,0%)	81 (81,8%)	97 (98,0%)
Всего 288	I – II – III	Серо (+)	8 (2,8%)	70 (24,3%)	11 (3,8%)
		Серо (-)	280 (97,2%)	218 (75,7%)	277 (96,2%)

инфекции или проведенной в детстве вакцинации. Антитела класса IgG, определенные у 8 беременных, с повышенными уровнями антител класса IgA и отрицательными значениями антител IgM (IgM – 13, IgG – 50, IgA – 50 Ед/мл; IgM – 5, IgG – 56, IgA – 140 Ед/мл; IgM – 2, IgG – 23, IgA – 68 Ед/мл и др.) подтверждают недавно перенесенную инфекцию, вероятно, с вторичным типом иммунного ответа. У 5 беременных антитела класса IgG выше порогового уровня выявляли в сочетании с повышенными уровнями IgM, что при определении IgA ниже порогового уровня свидетельствовало о наличии противококлюшного иммунитета, а незначительное повышение IgM (не выше 21 Ед/мл) – о встрече с возбудителем (бустер-эффект).

Антитела класса IgA, выявленные у 11 беременных, выше порогового уровня указывают на недавно перенесенную или активную инфекцию и у 9 беременных описаны выше. Так, у одной беременной повышенный уровень антител класса IgA выявлен в сочетании с повышенным уровнем IgM и отрицательным значением IgG (IgM – 20, IgG – 13, IgA – 200 Ед/мл). У 8 беременных повышенные уровни антител класса IgA определялись с антителами класса IgG и отрицательными значениями антител IgM (IgM – 13, IgG – 50, IgA – 50 Ед/мл; IgM – 5, IgG – 56, IgA – 140 Ед/мл; IgM – 2, IgG – 23, IgA – 68 Ед/мл и др.). У 2 беременных выявлены только антитела класса IgA, а антитела IgM и IgG определялись ниже порогового значения (IgM – 7, IgG – 10, IgA – 50 Ед/мл и IgM – 2, IgG – 3, IgA – 43 Ед/мл), что, возможно, могло свидетельствовать о перенесенной инфекции или контаминации слизистых оболочек возбудителем.

Таким образом, приведенные выше примеры демонстрируют важность комплексного анализа антител трех классов IgM, IgG и IgA при оценке гуморального противококлюшного иммунитета и при серологической диагностике коклюша.

Следующим этапом исследования явился анализ уровней противококлюшных антител в зави-

симости от срока беременности и возраста обследованных беременных.

Из 288 образцов сывороток крови антитела класса IgG были выявлены у 70 (24,3%) беременных. В I триместре из 90 обследованных антитела IgG были определены у 28 (31,1%), во II триместре из 99 – у 24 (24,2%) и в III триместре из 99 – у 18 (18,2%) беременных (табл. 2).

Серологический профиль противококлюшных антител у беременных с выявленными антителами класса IgG в I, II и III триместрах или в различных сочетаниях с антителами классов IgM и IgA был проанализирован по возрастным группам (17 – 25, 26 – 35 и >36 лет).

В I триместре из 90 обследованных беременных антитела IgG были определены у 28 (31,1%). Из числа серопозитивных 28 беременных (100%) антитела класса IgG выявлены только у 22 лиц (78,6%) и у 6 (21,4%) с различными сочетаниями антител классов IgM и IgA. В возрастной группе 17 – 25 лет у 4 беременных выявлены только антитела класса IgG и у 1, наряду с антителами IgG, были выявлены антитела класса IgM при отрицательных IgA (IgM – 21, IgG – 38 и IgA – 18 Ед/мл); в группе 26 – 35 лет из 19 серопозитивных у 4 антитела класса IgG определялись с IgM и IgA, причем у 2 беременных выявлены IgM совместно с IgG (IgM – 21, IgG – 60 и IgA – 18 Ед/мл и IgM – 17, IgG – 44 и IgA – 1 Ед/мл), у 2 IgA совместно с IgG (IgM – 3, IgG – 40 и IgA – 28 Ед/мл и IgM – 12, IgG – 80 и IgA – 30 Ед/мл). В возрастной группе >36 лет из 4 серопозитивных по антителам класса IgG у 1 беременной выявлены антитела класса IgA в высоком значении, свидетельствующем об активности инфекции (IgM – 5, IgG – 56 и IgA – 140 Ед/мл).

Во II триместре из 99 обследованных беременных антитела IgG были определены у 24 (24,2%). Из числа серопозитивных 24 беременных (100%) антитела класса IgG выявлены только у 19 лиц (79,2%) и у 5 (20,8%) – с различными сочетаниями антител классов IgM и IgA. В возрастной группе 17 – 25 лет

Таблица 2

Число серопозитивных лиц в разных возрастных группах с антителами класса IgG и в сочетании с IgM и IgA в I–II–III триместрах беременности

Триместр	Всего лиц с IgG	Удельный вес выявленных антител (%)	
		Только IgG	IgG с различными сочетаниями IgM и IgA
I	28 100%	22 78,6±8,9%	6 21,4±18,3%
II	24 100%	19 79,2±9,6%	5 20,8±20,3%
III	18 100%	16 88,9±8,1%	2 11,1±31,4%
Всего	70 100%	57 81,4±5,1%	13 18,6±11,2%

из 5 серопозитивных у 2 беременных, наряду с антителами класса IgG, были выявлены антитела IgA (IgM – 13, IgG – 50 и IgA – 50 Ед/мл и IgM – 5, IgG – 40 и IgA – 26 Ед/мл); в группе 26–35 лет из 17 серопозитивных у 14 выявлены антитела класса IgG, у 2 – антитела класса IgG определялись с высокими показателями IgA (IgM – 2, IgG – 29 и IgA – 68 Ед/мл и IgM – 10, IgG – 19 и IgA – 90 Ед/мл), у 1 беременной определены антитела класса IgG с пограничным уровнем IgM (IgM – 17, IgG – 23 и IgA – 1 Ед/мл).

В III триместре из 99 обследованных беременных антитела IgG были определены у 18 (18,2%). Из числа серопозитивных 18 беременных (100%) антитела класса IgG выявлены только у 16 лиц (88,9%) и у 2 (11,1%) с различными сочетаниями антител классов IgM и IgA. В возрастных группах 17–25 лет у всех 4 серопозитивных были выявлены антитела класса IgG, в группе 26–35 лет из 11 серопозитивных лиц у 1 беременной определены антитела класса IgG с показателем IgA, превышающим пороговый уровень (IgM – 4, IgG – 24 и IgA – 30 Ед/мл), в группе старше 36 лет из 2 серопозитивных у 1 беременной определялись антитела класса IgG совместно с IgM (IgM – 18, IgG – 34 и IgA – 16 Ед/мл). Достоверных различий в количестве серопозитивных лиц в I, II и III триместрах не выявлено ($p>0,05$).

Определенный интерес представлял анализ числа серонегативных лиц в разных возрастных группах беременных по срокам гестации (табл. 3).

Представленные в таблице 3 результаты свидетельствуют о том, что имеется тенденция к увеличению числа серонегативных лиц с увеличением сроков беременности во всех возрастных группах. В возрастной группе 17–25 лет в I триместре выявлено 66,7% серонегативных лиц, во II триместре этот процент увеличился до 73,9%, а в III триместре составил 75,0% ($p>0,05$). Аналогичная закономерность прослеживается в возрастных группах 26–35 лет (I триместр – 68,2%; II – 70,2% и III – 80,6%, $p>0,05$) и старше 36 лет (66,7%, 84,2 и 82,3% соответственно, $p>0,05$). В III триместре отмечается за-

кономерность к возрастанию числа серонегативных лиц с увеличением возраста. Так, в возрастной группе 17–25 лет число серонегативных лиц составляло 75,0%, в возрасте от 26 до 35 лет – 80,6% и у лиц старше 36 лет в образцах сывороток крови не определялись противококлюшные антитела у 82,3% лиц ($p>0,05$).

Проведенное нами серологическое исследование показало, что при определении только антител класса IgG 75,7% беременных оказались серонегативными, что согласуется с данными зарубежных исследователей [12–21]. Определение противококлюшных антител класса IgG выше порогового уровня (или референсного значения) у 24,3% беременных свидетельствовало о серопозитивности обследуемых, что соответствует другим отечественным данным [22]. В проведенном нами исследовании максимальный удельный вес серопозитивных беременных был отмечен в возрастной группе 26–35 лет (82,9%) и в несколько меньшем проценте случаев в возрастных группах 17–25 лет (78,6%) и старше 36 лет (77,8%).

Ранее была установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем антител к коклюшу и сроком гестации [23]. Было показано, что постепенное снижение концентрации IgG к III триместру беременности объясняется как активным транспортом антител плоду, так и физиологическим увеличением объема циркулирующей крови у матери [22–26]. В нашем исследовании был проведен скрининг беременных, находящихся в I, II и III триместрах, на наличие противококлюшных антител, а не наблюдение за динамикой антител у серопозитивных лиц. Было показано, что удельный вес серонегативных лиц имел тенденцию к возрастанию с увеличением сроков беременности, а также в зависимости от возраста. В III триместре антитела класса IgG были определены у 18,2% лиц. Больше всего серонегативных лиц было выявлено в III триместре у женщин старше 36 лет, что соответствует данным других авторов [22, 27] и в очередной раз подтверждает результаты многочисленных исследований, которые показали, что

Таблица 3

Число серонегативных лиц в разных возрастных группах в I, II и III триместрах беременности

Возраст	Удельный вес серонегативных лиц (%) из числа обследованных (n = 288)								
	I триместр			II триместр			III триместр		
	Всего лиц	Серо (-) лиц	%	Всего лиц	Серо (-) лиц	%	Всего лиц	Серо (-) лиц	%
17–25	15	10	66,7±12,6	23	17	73,9±9,4	20	15	75,0±9,9
26–35	63	43	68,2±5,9	57	40	70,2±7,2	62	50	80,6±5,0
>36	12	8	66,7±14,2	19	16	84,2±8,6	17	14	82,3±9,5
Всего	90	61	67,8±4,9	99	73	73,7±4,4	99	79	79,8±4,0

после вакцинации в детском возрасте цельноклеточными коклюшными вакцинами иммунитет сохраняется не более 14 лет. Кроме того, можно предположить, что большая часть новорожденных (81,8%) останется не защищенными от коклюша. Учитывая, что период полураспада антител составляет около 5–6 недель (36,3–40,3 дня), на протяжении первых 3 месяцев жизни материнскими антителами будет защищено еще меньше младенцев [22, 26].

Одновременное определение антител классов IgM, IgG и IgA является более информативным, так как позволяет оценить иммунный статус и судить о степени активности инфекционного процесса при выявлении антител острой фазы (IgM, IgA). Одновременное определение антител классов IgM, IgG и IgA позволило выявить активный процесс инфицирования у 11 (3,9%) беременных по повышенным уровням антител класса IgA, в том числе у 1 беременной в сочетании только с антителами класса IgM (IgM – 20, IgG – 13 Ед/мл, IgA – 200 Ед/мл), у 8 – в сочетании с антителами IgG при отрицательных значениях антител класса IgM (IgM – 5, IgG – 56, IgA – 50 Ед/мл; IgM – 3, IgG – 40, IgA – 28 Ед/мл и др.). Обращает на себя внимание серологический профиль противокклюшных антител у 2 беременных, находившихся в I и III триместрах беременности, у которых выявлены только антитела класса IgA (IgM – 7, IgG – 10, IgA – 50 Ед/мл; IgM – 2, IgG – 3, IgA – 43 Ед/мл). Возможно, это связано с перенесенной коклюшной инфекцией или контаминацией слизистых оболочек возбудителем (определяются так называемые персистирующие IgA-антитела), что в любом случае требует консультации лечащего врача и проведения серологического исследования в динамике. Детальный анализ полученных результатов особенно важен, поскольку это касается беременных и имеет цель защитить от инфекции мать и новорожденного. Отсутствие у матери иммунологической защиты против коклюша или подозрение на текущую инфекцию требует принятия мер по защите новорожденного от возникновения заболевания.

По уровню антител класса IgM инфицирование можно было предположить у 8 (2,8%) беременных, но уровни антител определялись в низких значениях от 17 до 21 Ед/мл, в том числе у 7 беременных определялись в сочетании с антителами IgG выше порогового значения и антителами класса IgA ниже его, что свидетельствовало о наличии противокклюшного иммунитета, и у 1 беременной были выявлены только антитела класса IgM при отрицательных значениях антител IgG и IgA (IgM – 19, IgG – 3, IgA – 4 Ед/мл), что указывало на инфицирование. При этом необходимо было проведение исследования в динамике. Это

наглядно демонстрирует, что результат может быть информативным при правильной интерпретации результатов выявленных антител трех классов – IgM, IgG и IgA и, разумеется, собранного эпидемиологического анамнеза.

Среди обследованных 288 беременных, находящихся в разных триместрах беременности, у 70 (24,3%) выявлены антитела класса IgG. Среди 70 (100%) серопозитивных лиц установлено, что у 57 (81,4%) беременных определялись только антитела класса IgG с незначительными различиями ($p > 0,05$) в выявленных показателях по триместрам: I – $78,6 \pm 8,9\%$, II – $79,2 \pm 9,6\%$, в III триместре – $88,9 \pm 8,1\%$. У 13 (18,6%) беременных выявлялись антитела класса IgG одновременно с антителами классов IgM или IgA. Выявленные антитела классов IgM или IgA выше порогового уровня свидетельствовали, что 13 (18,6%) беременным (I триместр – 6 человек, II – 5 человек, III – 2 человека) рекомендуется консультация лечащего врача.

Заключение

Коклюшная инфекция является особенно актуальной для новорожденных и детей первых месяцев жизни. Трансплацентарная передача антител от матери новорожденному создает невосприимчивость к инфекциям в первые 6 месяцев жизни [28]. Новорожденный, не получив материнские антитела, становится уязвимым к коклюшной инфекции [29, 30]. У детей первых месяцев жизни коклюш протекает тяжело – с приступами апноэ, пневмонией, бронхопневмонией, энцефалопатией и судорогами [4–6]. Несмотря на оказание квалифицированной и своевременной медицинской помощи, у них регистрируются высокие показатели летальности от коклюшной инфекции. Поскольку вакцинация против коклюша проводится с возраста 3 месяца, дети первых месяцев жизни остаются незащищенными при отсутствии материнских антител [7].

Проведенные нами серологические исследования показали необходимость разработки алгоритмов защиты новорожденных, которые следует начинать задолго до рождения. Первым шагом может быть обследование семьи при постановке беременных на учет, включающее выявление серонегативных лиц, с последующей рекомендацией проведения вакцинации против коклюша. Беременным в последний месяц беременности необходимо провести обследование в полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления возбудителя из носоглотки и серологическое обследование по определению антител классов IgM, IgG, IgA. Отрицательный результат в ПЦР и наличие антител класса IgG в образце сыворотки крови матери, которые получит ребенок трансплацентарно, может обеспечить защиту ребенка первых 6 месяцев

жизни от инфекции при отсутствии источников инфекции в семье. Если результат анализа показывает активную инфекцию, то лечащий врач информирует об этом пациента и при необходимости проводит лечение. Предлагаемый нами алгоритм позволяет получить своевременную информацию о вероятности инфицированности возбудителем коклюша и тем самым будет способствовать предупреждению инфицирования новорожденного.

Литература

1. Михеева, И.В. Современная эпидемиологическая и экономическая характеристика коклюша в Москве / И.В. Михеева, Н.Н. Фомкина, М.А. Михеева // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 84–91.
2. Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The epidemiology of nationally reported pertussis in the United States, 2000–2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 May; 68 (10): 1634–1640.
3. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, Fedele G, He Q, Paterson P, Tan T, Knuf M, Rodrigo C, Weil Olivier C, Flanagan KL, Hung I, Lutsar I, Edwards K, O’Ryan M, Principi N. Pertussis prevention: reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2019 July; 10: 1344.
4. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 6. — С. 19–24.
5. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.
6. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / И.И. Краснов [и др.] // *Детские инфекции*. — 2018. — Т. 1, № 1. — С. 12–17.
7. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, Wu KH, Goldsmith CS, Greer PW, Montague JL, Eliason MT, Holman RC, Guarner J, Shieh WJ, Zaki SR. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 August; 47 (3): 328–338.
8. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17–24.
9. Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, Chong A, Turner N, Stewart J. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *British Journal of General Practice*. 2013 August; 63 (613): e573–e579.
10. Пименова, А.С. Эффективность применения молекулярно-генетической диагностики при обследовании очагов коклюшной инфекции / А.С. Пименова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 162–170.
11. Skoff TH, Faulkner AE, Liang JL, Barnes M, Kudish K, Thomas E, Kenyon C, Hoffman M, Pradhan E, Liko J, Hariri S. Pertussis infections among pregnant women in the United States, 2012–2017. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 August; ciae 1112. DOI: 10.1093/cid/ciae1112.
12. Sompagdee N, Anuwutnavin S, Phongsamart W, Senawong S, Umrod P, Robkhonburi A. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies and anti-pertussis antibody response after a single dose of reduced-antigen combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant Thai women. *Vaccine*. 2020 March; 38 (12): 2725–2733.
13. Marchi S, Viviani S, Montomoli E, Trombetta CM. Low prevalence of antibodies against pertussis in pregnant women in Italy. *The Lancet. Infectious diseases*. 2019 July; 19 (7): 690.
14. Meng QH, Luo J, Yang F, Shen YJ, Li L, Li LJ, Shi W, Wang YJ, Yao KH. A general lack of IgG against pertussis toxin in Chinese pregnant women and newborns. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 September; 37 (9): 934–938.
15. Bigham M, Konrad S, Van Buynder P, Van Buynder J, Isaac-Renton J, ElSherif M, Halperin SA. Low pertussis toxin antibody levels in two regional cohorts of Canadian pregnant women. *Vaccine*. 2014 November; 32 (48): 6493–6498.
16. Wanlapakorn N, Thongmee T, Vichaiwattana P, Leuridan E, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. *PeerJ*. 2017 November; 23 (5): e4043. DOI: 10.7717/peerj.4043.
17. Попова, О.П. Коклюш в разные периоды беременности / О.П. Попова [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92; № 11. — С. 13–16.
18. Brooks JI, Bell CA, Rotondo J, Gilbert NL, Tunis M, Ward BJ, Desai S. Low levels of detectable pertussis antibody among a large cohort of pregnant women in Canada. *Vaccine*. 2018 October; 36 (41): 6138–6143.
19. Narchi H, Osman W, George JA, Almekhaini LA, Souid AK, Alsuwaidi AR. Pertussis seronegativity in pregnant women in the city of Al Ain, United Arab Emirates. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 December; 89: 96–101.
20. Hashemi SH, Zamani M, Mamani M, Javedanpoor R, Rahighi AH, Nadi E. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibody in pregnant women in Iran. *Journal of Research in Health Sciences*. 2014; 14 (2): 128–131.
21. Meng QH, Liu Y, Yu JQ, Li LJ, Shi W, Shen YJ, Li L, Zhan SN, Yang F, Wang YJ, Yao KH. Seroprevalence of maternal and cord antibodies specific for diphtheria, tetanus, pertussis, measles, mumps and rubella in Shunyi, Beijing. *Scientific reports*. 2018 August; 8 (1): 13021.
22. Кригер, Е.А. Иммунизация к коклюшу у беременных женщин и факторы, ассоциированные с серонегативным статусом / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, Л.В. Титова // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — Т. 11; № 1. — С. 131–136.
23. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996 November; 36 (5): 248–255.
24. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Vaknin A, Bamberger E. The decline of pertussis-specific antibodies after tetanus, diphtheria, and acellular pertussis immunization in late pregnancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015 December; 212 (12): 1869–1873.
25. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, Leuridan E. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *European Journal of Pediatrics*. 2020 February; 179 (2): 235–242.
26. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & Developmental Immunology*. 2012; 2012: 985646.
27. Fallo A, Manonelles G, Hozbor D, Lara C, Huespe M, Mazzeo S, Canle O, Galas M, Lopez E. Pertussis seroprevalence in adults, post-partum women and umbilical cord blood. *Archivos argentinos de pediatria*. 2014 August; 112 (4): 315–322.
28. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England Journal of Medicine*. 2008 October; 359 (15): 1555–1564.
29. Cofr J. Is it time to vaccinate pregnant woman against pertussis? *Revista Chilena de Infectologia*. 2016 February; 33 (1): 55–58.
30. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *Journal of Medical Microbiology*. 2018 October; 67 (10): 1426–1456.

References

1. Mikheeva, I.V. Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow / I.V. Mikheeva, N.N. Fomkina, M.A. Mikheeva // *Journal Infectology*. — 2019. — Vol. 11; № 1. — P. 84–91.
2. Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The epidemiology of nationally reported pertussis in the United States, 2000–2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 May; 68 (10): 1634–1640.

3. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, Fedele G, He Q, Paterson P, Tan T, Knuf M, Rodrigo C, Weil Olivier C, Flanagan KL, Hung I, Lutsar I, Edwards K, O'Ryan M, Principi N. Pertussis prevention: reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2019 July; 10: 1344.
4. Petrova, M.S. Pertussis in children of early age / M.S. Petrova, O.P. Popova, O.Yu. Borisova, E.N. Abramova, R.V. Vartanyan, E.I. Kelli // *Epidemiology and Infectious Diseases*. — 2012. — № 6. — P. 19-24.
5. Babachenko, I.V. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics / I.V. Babachenko, Yu.V. Nesterova, Yu.Yu. Chernyshova, V.V. Karasev, L.M. Pochinyaeva, E.L. Kalisnikova // *Journal Infectology*. — 2019. — Vol. 11; № 2. — P. 88-96.
6. Krasnov, V.V. Whooping cough at children of the first year of life / V.V. Krasnov, K.F. Ilanenko, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva // *Children's Infections*. — 2018. — Vol. 1; № 1. — P. 12-17.
7. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, Wu KH, Goldsmith CS, Greer PW, Montague JL, Eliason MT, Holman RC, Guarner J, Shieh WJ, Zaki SR. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 August; 47 (3): 328-338.
8. Nesterova, Yu.V. Clinical-diagnostic significance of genetic markers *Bordetella pertussis* in contacts in family centers / Yu.V. Nesterova, A.Y. Medkova, I.V. Babachenko, E.G. Semin, E.L. Kalisnikova, L.N. Sinyashina, G.I. Karataev // *Journal Infectology*. — 2019. — Vol. 11; № 1. — P. 17-24.
9. Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, Chong A, Turner N, Stewart J. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *British Journal of General Practice*. 2013 August; 63 (613): e573-e579.
10. Pimenova, A.S. Effectiveness of molecular-genetic diagnostics during pertussis infection foci examination / A.S. Pimenova, O.Y. Borisova, O.V. Tsvircun, A.S. Basov, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev, E.E. Donskich, A.P. Pikina, L.I. Kafarskaya, M.S. Afanasiev, A.V. Karaulov // *Journal of Infection and Immunity*. — 2017. — Vol. 7; № 2. — P. 162-170.
11. Skoff TH, Faulkner AE, Liang JL, Barnes M, Kudish K, Thomas E, Kenyon C, Hoffman M, Pradhan E, Liko J, Hariri S. Pertussis infections among pregnant women in the United States, 2012-2017. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 August; ciaa 1112. DOI: 10.1093/cid/ciaa1112.
12. Sompagdee N, Anuwutnavin S, Phongsamart W, Senawong S, Umrod P, Robkhonburi A. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies and anti-pertussis antibody response after a single dose of reduced-antigen combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant Thai women. *Vaccine*. 2020 March; 38 (12): 2725-2733.
13. Marchi S, Viviani S, Montomoli E, Trombetta CM. Low prevalence of antibodies against pertussis in pregnant women in Italy. *The Lancet. Infectious diseases*. 2019 July; 19 (7): 690.
14. Meng QH, Luo J, Yang F, Shen YJ, Li L, Li LJ, Shi W, Wang YJ, Yao KH. A general lack of IgG against pertussis toxin in Chinese pregnant women and newborns. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 September; 37 (9): 934-938.
15. Bigham M, Konrad S, Van Buynder P, Van Buynder J, Isaac-Renton J, ElSherif M, Halperin SA. Low pertussis toxin antibody levels in two regional cohorts of Canadian pregnant women. *Vaccine*. 2014 November; 32 (48): 6493-6498.
16. Wanlapakorn N, Thongmee T, Vichaiwattana P, Leuridan E, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. *PeerJ*. 2017 November; 23 (5): e4043. DOI: 10.7717/peerj.4043.
17. Popova, O.P. Whooping cough in different periods of pregnancy / O.P. Popova, S.V. Smetanina, N.A. Antipyat, N.R. Revazyan, T.A. Skirda // *Therapeutic Archive*. — 2020. — Vol. 92; № 11. — P. 13-16.
18. Brooks JI, Bell CA, Rotondo J, Gilbert NL, Tunis M, Ward BJ, Desai S. Low levels of detectable pertussis antibody among a large cohort of pregnant women in Canada. *Vaccine*. 2018 October; 36 (41): 6138-6143.
19. Narchi H, Osman W, George JA, Almekhaini LA, Souid AK, Alsuwaidi AR. Pertussis seronegativity in pregnant women in the city of Al Ain, United Arab Emirates. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 December; 89: 96-101.
20. Hashemi SH, Zamani M, Mamani M, Javedanpoor R, Rahighi AH, Nadi E. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibody in pregnant women in Iran. *Journal of Research in Health Sciences*. 2014; 14 (2): 128-131.
21. Meng QH, Liu Y, Yu JQ, Li LJ, Shi W, Shen YJ, Li L, Zhan SN, Yang F, Wang YJ, Yao KH. Seroprevalence of maternal and cord antibodies specific for diphtheria, tetanus, pertussis, measles, mumps and rubella in Shunyi, Beijing. *Scientific reports*. 2018 August; 8 (1): 13021.
22. Krieger, E.A. Pertussis immunity in pregnant women and factors associated with seronegative status / E.A. Krieger, O.V. Samodova, L.V. Titova // *Russian Journal of Infection and Immunity*. — 2021. — Vol. 11; № 1. — P. 131-136.
23. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996 November; 36 (5): 248-255.
24. Abu Raya B, Sruog I, Kessel A, Peterman M, Vaknin A, Bamberger E. The decline of pertussis-specific antibodies after tetanus, diphtheria, and acellular pertussis immunization in late pregnancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015 December; 212 (12): 1869-1873.
25. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, Leuridan E. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *European Journal of Pediatrics*. 2020 February; 179 (2): 235-242.
26. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & Developmental Immunology*. 2012; 2012: 985646.
27. Fallo A, Manonelles G, Hozbor D, Lara C, Huespe M, Mazzeo S, Canle O, Galas M, Lopez E. Pertussis seroprevalence in adults, post-partum women and umbilical cord blood. *Archivos argentinos de pediatria*. 2014 August; 112 (4): 315-322.
28. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England Journal of Medicine*. 2008 October; 359 (15): 1555-1564.
29. Cofr J. Is it time to vaccinate pregnant woman against pertussis? *Revista Chilena de Infectología*. 2016 February; 33 (1): 55-58.
30. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *Journal of Medical Microbiology*. 2018 October; 67 (10): 1426-1456.

Авторский коллектив:

Скирга Татьяна Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории кокковых инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-916-119-91-73, e-mail: t.skirda@mail.ru

Борисова Ольга Юрьевна — руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: olgaborisova@mail.ru

Гагуа Натия Торникеевна — старший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: 8nati8@mail.ru

Пименова Алена Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: alenaa_85@mail.ru

Механтьев Игорь Иванович — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Воронежской области, к.м.н., главный государственный санитарный врач по Воронежской области; тел.: 8(473)263-77-27, e-mail: ty@rpn.vrn.ru

Степкин Юрий Иванович — главный врач Центра гигиены и эпидемиологии в Воронежской области, д.м.н., профессор; тел.: 8(473)263-52-41; e-mail: san@sanep.vrn.ru

Дертярева Ирина Марковна — заведующая микробиологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Воронежской области; тел.: 8(473)263-85-24, e-mail: dim257@mail.ru

Бредихин Сергей Викторович — главный врач Воронежской городской клинической поликлиники № 4; тел.: 8(473)267-53-24, e-mail: mail@gkp4.zdrav36.ru

Петрова Марина Семеновна — ведущий научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8 (495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

Борисова Анастасия Борисовна — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Сафронова Алла Васильевна — ведущий научный сотрудник, ученый секретарь Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-909-901-58-97, e-mail: 4520732@mail.ru

Комбарова Светлана Юрьевна — директор Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: kombarova311@bk.ru

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2007–2019 ГГ.

В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, А.Е. Митюшкин
Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of meningococcal infection morbidity in Penza Region for the period 2007–2019

V.L. Melnikov, N.N. Mitrofanova, A.E. Mitushkin
Penza State University, Penza, Russia

Резюме

Цель: изучить клинко-эпидемиологические особенности заболеваемости менингококковой инфекцией населения Пензенской области за период 2007–2019 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ архивных документов специализированного инфекционного стационара г. Пензы, материалов центра Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при помощи методов статистической обработки.

Результаты и обсуждение: выявлено, что уровень заболеваемости менингококковой инфекцией в Пензенской области почти на всем исследуемом временном промежутке превышает средний уровень по России, выявлено преобладание доли детского населения в структуре общей заболеваемости на протяжении всего исследуемого временного транша. Обнаружено наличие 4 пиков показателя летальности – в 2009, 2012, 2014 и 2016 гг. На территории Пензенской области инфекция имеет выраженную зимне-весеннюю сезонность, встречаются генерализованные формы менингококковой инфекции и локализованные формы менингококковой инфекции.

Выводы: на территории Пензенской области в серогрупповом пейзаже менингококков преобладают менингококки серогруппы В и С, выявлено превышение среднероссийских показателей заболеваемости менингококковой инфекцией в 2 и более раза на протяжении всего периода исследования, среди больных менингококковой инфекцией преобладают пациенты в возрасте младше 14 лет из неорганизованных коллективов, в половой структуре преобладают лица мужского пола из сельской местности, инфекция имеет выраженную зимне-весеннюю сезонность, наиболее распространенными клиническими формами являются менингит и смешанная форма.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, заболеваемость, динамический анализ, летальность, сезонность.

Abstract

Objective. To study the clinical and epidemiological characteristics of meningococcal disease morbidity in the Penza Region population for the period 2007-2019.

Materials and methods. The retrospective analysis carried out of archival documents of a specialized infectious diseases hospital in Penza and materials of the center of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Methods of statistical processing were used for the analysis.

Results and discussion. As a result of the analysis, it was revealed that the incidence of meningococcal infection in the Penza region exceeds the average level in Russia for almost the entire time period under study. We revealed the predominance of the share of the child population in the structure of total morbidity throughout the entire time tranche under study was revealed. The presence of 4 peaks in the mortality rate was found – in 2009, 2012, 2014 and 2016. On the territory of the Penza region, the infection has a pronounced winter-spring seasonality, there are generalized forms of meningococcal infection and localized forms of meningococcal infection.

Conclusions. Thus, meningococci of serogroups B and C prevail in the serogroup landscape of meningococci in the Penza region. The excess of the average Russian indicators of the incidence of meningococcal infection was revealed by 2 or more times throughout the entire study period. patients under the age of 14 from unorganized groups predominate among patients with meningococcal infection. the Gender structure is dominated by males from rural areas. The infection has a pronounced winter-spring seasonality. The most common clinical forms are meningitis and mixed form.

Key words: meningococcal infection, morbidity, dynamic analysis, mortality, seasonality.

Введение

Менингококковая инфекция является относительно редкой, но потенциально опасной инфекцией, характеризующейся высокой летальностью, поражающей людей всех возрастных групп, нередко приводящей к инвалидизации населения, в результате чего остается актуальной проблемой здравоохранения всего мира [1–3].

Это острое инфекционное заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, протекающее в виде назофарингита, менингита или менингококкового сепсиса. Инфекция является строгим антропонозом с аэрогенным механизмом передачи и всеобщей восприимчивостью. Большая часть инфицированных лиц переносят заболевание в виде бессимптомного носительства.

Периодически, каждые 10–15 лет, наблюдаются циклы подъема заболеваемости. Сезонность — зимне-весенняя с наибольшим числом заболеваний в феврале — апреле [4–7].

Как правило, около 80% случаев болезни приходится на детей и подростков, из них половину составляют дети в возрасте от 1 до 5 лет. Среди взрослых наибольшее число случаев болезни приходится на молодой возраст — 15–30 лет, что можно связать с особенностями социальных факторов и образа жизни молодых людей [4, 8–13].

Возрастная структура носительства существенно отличается от структуры заболеваемости: большая часть носителей — взрослые, а больных — дети [8–10].

Заболеваемость менингококковой инфекцией в городах обычно выше, чем в сельской местности, причиной чего может быть большая скученность населения и высокая интенсивность миграции населения с появлением завозных случаев инфекции [14–19].

Цель исследования — изучить клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости менингококковой инфекцией населения Пензенской области за период 2007–2019 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ архивных документов специализированного инфекционного стационара г. Пензы, материалов центра Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Статистический анализ проведен при помощи методов статистической обработки. Оценку достоверности результатов исследования проводили путем расчета критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Экстраполяция заболеваемости менингококковой инфекцией среди взрослого населения и

среди детей и подростков на территории Российской Федерации в Пензенской области за период 2011–2019 гг. показала, что уровень заболеваемости в Пензенской области почти на всем исследуемом временном промежутке был в разы больше, чем средний уровень по России. Рекордная разница (в 2,9 раза) наблюдалась в 2016 г. Единственное исключение — 2015 г., в котором всего на 0,01 (на 100 тыс. населения) уровень заболеваемости по Пензенской области уступил таковому по РФ. Заболеваемость менингококковой инфекцией в Российской Федерации с 2007 г. имеет выраженную тенденцию к снижению, но при этом заболеваемость в 2017 г. возросла по сравнению с 2016 г. на 16%, в то время как в Пензенской области устойчивых тенденций на наблюдается [10, 15, 16, 19–25] (рис. 1).

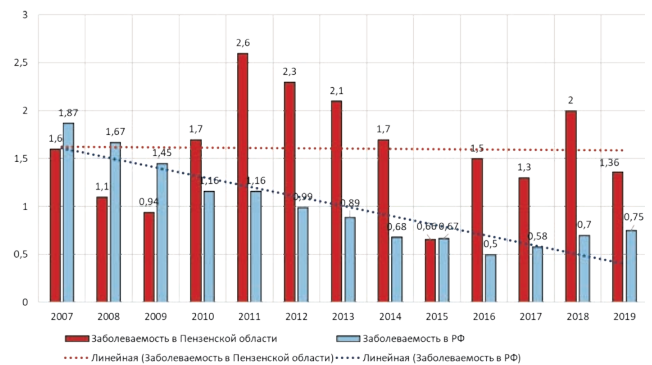


Рис. 1. Сравнительный анализ заболеваемости менингококковой инфекцией в Пензенской области и Российской Федерации за период 2007–2019 гг. (в показателях на 100 тыс. населения)

Пензенская область в 2017 г. занимает 3-е место среди регионов, в которых отмечена наиболее высокая заболеваемость менингококковой инфекцией, превышающая среднероссийскую в 2–3 раза, уступая лишь Еврейской автономной области (1,82 на 100 тыс. населения) и Ямало-Ненецкому автономному округу (1,31).

К основным причинам, влияющим на высокие показатели заболеваемости на территории Пензенской области, можно отнести наличие беженцев и мигрантов из ближнего зарубежья с высоким риском наличия несанированных носителей и последующим инфицированием населения региона.

Кроме того, по мнению Королевой и др., одной из предпосылок повышения заболеваемости данной нозологией является бедность и социальное неблагополучие в семье, которое в Пензенской области характерно в основном для сельских жителей. По результатам исследований, проведенных Департаментом социологии Финансового университета при правительстве РФ, Пензенская область

занимает ведущее место среди самых бедных регионов России [17, 18, 26].

За пределами мегаполиса имеется нехватка кадровых и информационных ресурсов для осуществления профилактических работ с целью предупреждения заражения менингококковой инфекцией, поэтому сельские жители мало осведомлены о последствиях инфицирования, что способствует распространению и персистенции возбудителя в форме бактерионосительства и назофарингита. Для улучшения финансового положения люди из районов области мигрируют в город, где могут инициировать возникновение спорадической заболеваемости [1, 17].

Из анализа серогруппового пейзажа заболеваемости менингококковой инфекцией населения Пензенской области 2007–2019 гг. следует вывод, что на всем протяжении периода исследования, за исключением 2007 г., значительно превалирует количество серогруппы В: от 61 до 73% (65,5% — средний показатель), причем с постепенным повышением в последние годы.

В 2007 г. подавляющее большинство возбудителей относилось к серогруппе С — 68%. Серогруппа А встречалась редко: только в 2007–2009 гг. и 2011 г., при этом их доля не превышала 6%, за исключением 2011 г. — 17,2%. Примечательно, что в 2008 г. выявлен 1 случай генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ), обусловленный серогруппой W-135 [15, 16, 19–25].

Во всех случаях серогрупповой состав этиологических агентов менингококковой инфекции определялся методом ПЦР при выделении от больных и носителей, с 2016 по 2019 г. анализ серогруппового пейзажа *Neisseria meningitidis* в регионе не проводился (рис. 2).

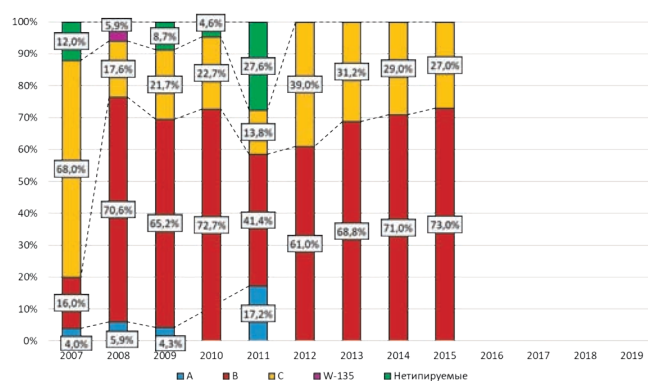


Рис. 2. Серогрупповой пейзаж менингококковой инфекции в Пензенской области в 2007–2019 гг.

Заболеваемость менингококковой инфекцией в Пензенской области в 2007–2019 гг. имеет нестабильную форму (рис. 3). Вначале отмечается благополучный период с понижением показате-

лей заболеваемости до 0,94 на 100 тыс. населения в 2009 г., затем повышение уровня — 2,6 на 100 тыс. населения в 2011 г., что является максимумом для анализируемого временного промежутка.

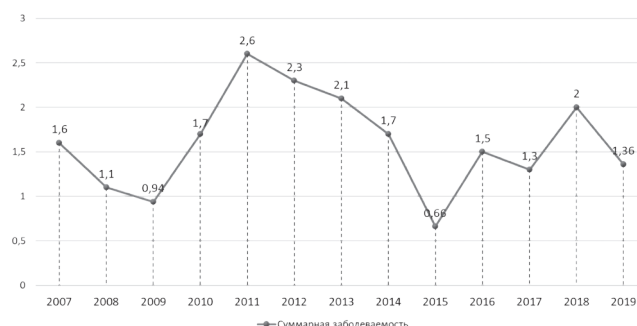


Рис. 3. Характер суммарной заболеваемости менингококковой инфекцией в Пензенской области за период с 2007 по 2019 г.

Далее уровень заболеваемости понижался на протяжении 4 лет, достигнув минимума в 2015 г. (0,66 на 100 тыс. населения), после чего снова последовало повышение в 2,3 раза в 2016 г. [16, 20–25].

Среди прочих особенностей менингококковой инфекции на территории Пензенской области в 2007–2019 гг. следует отметить, что заболеваемость менингококковой инфекцией среди населения области за этот временной промежуток имела неконтролируемый характер.

В результате сравнительного динамического анализа показателей суммарной заболеваемости менингококковой инфекцией взрослых и детей до 14 лет на территории Пензенской области выявлено преобладание доли детского населения в структуре общей заболеваемости на протяжении всего исследуемого временного транша. Максимальный показатель степени распространенности этой нозологии у детей до 14 лет в структуре суммарной заболеваемости наблюдался в 2011 г. — 16,2 на 100 тыс. населения.

Разница между показателями суммарной заболеваемости и заболеваемости детей варьирует от 3,2 (2016) до 6,2 (2011) и 6,3 раза (2014). В целом, в период с 2007 по 2019 г. наблюдается корреляция роста и снижения показателей общей заболеваемости менингококковой инфекцией и заболеваемости среди детского населения, однако в 2014 г. наблюдается резкий пик заболеваемости среди детей на фоне снижения уровня общей заболеваемости. Похожее расхождение имеется и в 2019 г., что говорит о том, что в настоящее время возможен рост суммарной заболеваемости за счет увеличения количества заболевших детей (рис. 4).

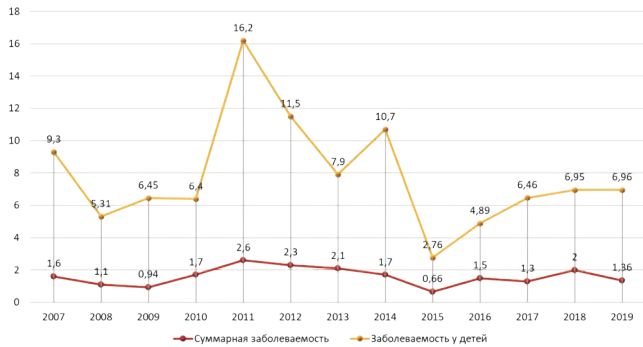


Рис. 4. Сравнительный динамический анализ корреляции суммарной заболеваемости и заболеваемости детей до 14 лет менингококковой инфекции на территории Пензенской области за период 2007 – 2019 гг.

В результате сопоставления показателей суммарной заболеваемости и летальности от различных нозологических форм менингококковой инфекции на территории Пензенской области за период 2007 – 2019 гг. выявлено наличие резких, хаотических скачков показателя летальности и отсутствие когерентности с показателем суммарной заболеваемости. Обнаружено наличие 4 пиков показателя летальности — в 2009, 2012, 2014 и 2016 гг. Наиболее благополучным оказался 2015 г., когда летальных случаев не регистрировалось. Интересно, что пик летальности совпадает с пиком заболеваемости у детей в 2014 г., а наиболее неблагоприятный с точки зрения заболеваемости 2011 г. отмечается относительным снижением летальности. Общее количество летальных исходов за весь исследуемый период — 49 (рис. 5).

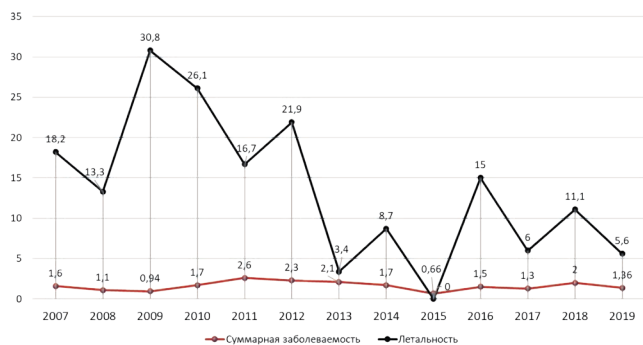


Рис. 5. Сравнительный динамический анализ суммарной заболеваемости и летальности от менингококковой инфекции населения Пензенской области за период 2007 – 2019 гг.

Наиболее высокие показатели заболеваемости менингококковой инфекцией отмечены у детей в возрасте до 1 года жизни. Ведущей группой риска по показателю заболеваемости менингококковой инфекцией являются дети младшего возраста из неорганизованных коллективов [16, 20 – 25].

Среди прочих характерных особенностей менингококковой инфекции на территории Пензенской области в 2007 – 2019 гг. следует отметить, что в первой части этого десятилетия в половой структуре заболевших преобладали мужчины (например, количество случаев заболеваний у мужчин и женщин имеют соотношение от 1,1:1 в 2008 г. до 5,5:1 в 2009 г. соответственно) (рис. 6).

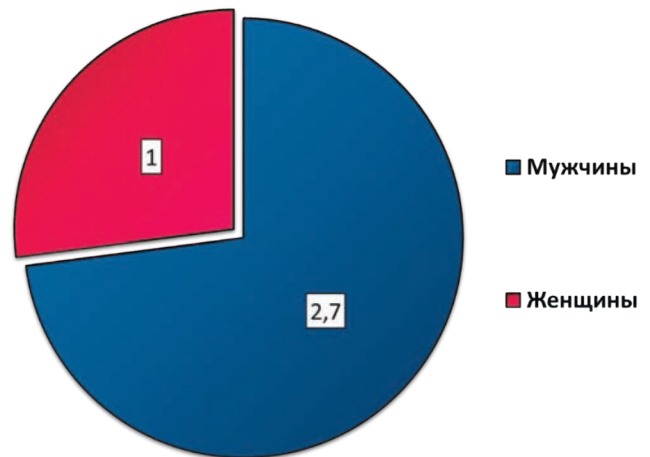


Рис. 6. Половая структура заболевших менингококковой инфекцией на территории Пензенской области за период с 2007 по 2019 г.

Уровень суммарной заболеваемости менингококковой инфекцией на протяжении всего периода исследования среди сельского населения превышал показатели заболеваемости среди городского населения (в среднем соотношение количества случаев заболевания среди сельского и городского населения составило 2,9:1,0) (рис. 7).

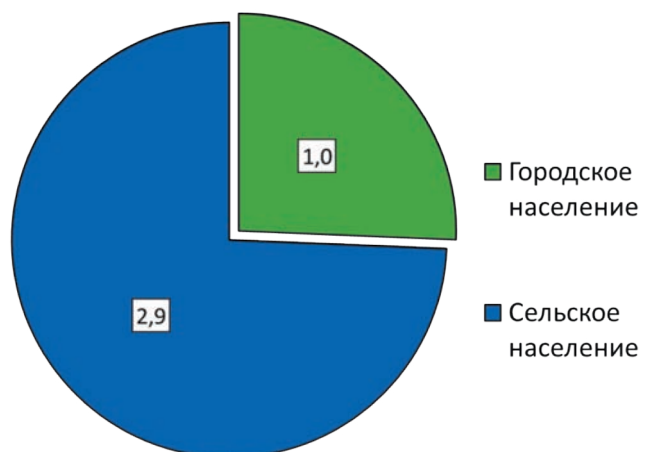


Рис. 7. Соотношение доли городского и сельского населения в структуре заболеваемости менингококковой инфекцией в Пензенской области в 2007 – 2019 гг.

Инфекция имеет выраженную зимне-весеннюю сезонность. На этот период приходится более 60% от количества всех случаев заболеваний на протяжении года (рис. 8).

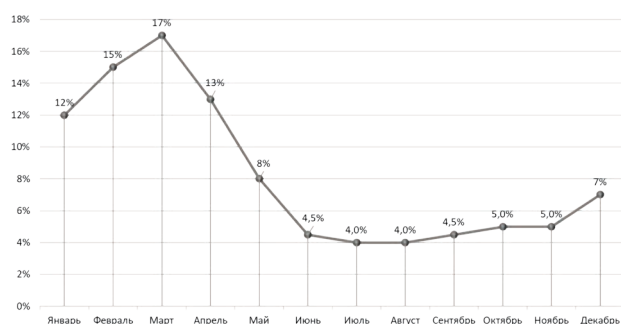


Рис. 8. Особенности сезонности заболеваемости менингококковой инфекции в Пензенской области в 2007 – 2019 гг.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что на территории Пензенской области встречаются генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) и локализованные формы менингококковой инфекции, причем подавляющее большинство случаев менингококковой инфекции протекает в виде ГФМИ, которых больше локализованных от 1,5 до 8 раз (в среднем в 4,38 раза). Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) в 2019 г. составили 79,8% случаев заболеваний (в 2018 г. – 73,9%), в том числе у детей до 17 лет – 80,1% (в 2018 г. – 72%) [25].

Ежегодно увеличивается удельный вес лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ. В 2019 г. данный показатель составил 78% от числа зарегистрированных случаев. Абсолютное число ГФМИ за весь период исследования составило 227 случаев.

Случаи бактерионосительства менингококка среди контактных лиц выявлялись только ранее 2011 г. В начале анализируемого временного промежутка, когда проводилось выявление бактерионосительства, большая доля принадлежала именно бактерионосителям, достигая в среднем 49,4% от всех случаев. Максимальный показатель зарегистрирован в 2009 г., когда носительство достигло 85,7%. Из этого следует, что для области являются актуальными проблемы низкой выявляемости локализованных форм менингококковой инфекции и особенно бактерионосительства [15, 16, 20 – 25] (рис. 9).

В структуре клинических форм менингококковой инфекции у взрослого населения в Пензенской области в 2007 – 2019 гг. лидируют менингит и смешанная форма (в среднем около 35,5%).

У детского населения в структуре резко снижается доля бактерионосительства – всего лишь

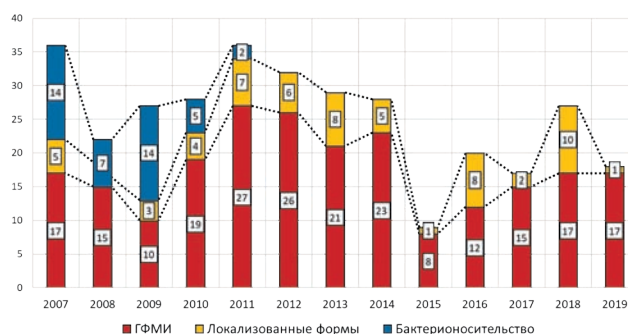


Рис. 9. Соотношение локализованных, генерализованных форм и бактерионосительства менингококковой инфекции в Пензенской области в 2007 – 2019 гг.

17,9% в среднем. Вторым разительным отличием от структуры клинических форм взрослого населения является наличие большого количества случаев менингококцемии – в среднем 35,5% за 6 лет [16, 20 – 25].

В Пензенской области работала долгосрочная программа «Развитие здравоохранения Пензенской области на 2014 – 2020 годы», включавшая подпрограмму «Вакцинопрофилактика». В 2016 г. в рамках реализации приобретены вакцины для профилактики менингококковой инфекции «Менактра».

Также в целях улучшения показателей инфекционной и паразитарной заболеваемости на 2019 г. осуществлялось усиление мероприятий по предупреждению менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций.

Выводы

В результате сравнительного динамического анализа суммарной заболеваемости менингококковой инфекцией на территории Пензенской области выявлены следующие особенности:

1. В серогрупповом пейзаже менингококков региона преобладают менингококки серогруппы В и С.
2. Экстраполяция со среднероссийскими показателями заболеваемости выявляет превышение среднероссийских показателей заболеваемости менингококковой инфекции в 2 и более раз на протяжении всего периода исследования.
3. Среди больных менингококковой инфекцией на территории Пензенской области преобладают пациенты в возрасте младше 14 лет из неорганизованных коллективов, что типично для данного заболевания, в половой структуре преобладают лица мужского пола из сельской местности, инфекция имеет выраженную зимне-весеннюю сезонность.
4. Наиболее распространенными клиническими формами являются менингит и смешанная форма, в меньшей степени менингококковый назофарингит, у детей – смешанная форма и менингококцемия.

Литература

1. Извекова, И.Я. Менингококковая инфекция в г. Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики / И.Я. Извекова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 60–75.
2. Кузьмичев, Д.Е. К проблеме менингококковой инфекции / Д.Е. Кузьмичев [и др.] // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. — 2021. — № 1.
3. Лобзин, Ю.В. Современные клинко-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии / Ю.В. Лобзин [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2018. — Т. 7, № 1 (24).
4. Никифоров, В.А. Актуальные и нерешенные проблемы менингококковой инфекции на современном этапе / В.А. Никифоров, В.В. Кичикова, Е.И. Ефимов // Медицинский альманах. — 2011. — № 4. — С. 94–99.
5. Краева, Л.А. Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / Л.А. Краева // Инфекция и иммунитет. — 2011. №1. — С. 102–128.
6. Костюкова, Н.Н. Бактерионосительство как форма персистенции менингококков / Н.Н. Костюкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2009. — № 4. — С. 8–12.
7. Дранкин, Д.И. Менингококковая инфекция / Д.И. Дранкин, Н.Р. Иванов, М.В. Годлевская. — М., 1977. — С. 21–53.
8. Лобзин, Ю.В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Ю.В. Лобзин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 242–245.
9. Лобзин, Ю.В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю.В. Лобзин [и др.] // Поликлиника. — 2020. — № 3.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — С. 106–142.
11. Максина, Т.А. Эпидемиологическая значимость носителей менингококка в очагах менингококковой инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Максина. — М., 2011. — 24 с.
12. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, терапия и профилактика) : методические рекомендации / сост. Н.В. Скрипченко. — СПб, 2006. — 88 с.
13. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 5. — С. 20–27.
14. Лыткина, И.Н. Особенности эпидемического процесса менингококковой инфекции в Москве на современном этапе / И.Н. Лыткина, А.П. Пяева, Н.Н. Филатов // II Российская конференция «Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» (Москва, 20–21 октября 2008 г.). — М., 2008. — С. 33–35.
15. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Пензенской области в 2011 году» — Пенза, 2012. — С. 147–150.
16. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики / И.С. Королева, М.А. Королева, М.И. Грицай // Поликлиника. — 2020. — № 1–2. — С. 47–50.
17. Миртазаев, О.М. Некоторые эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Узбекистане (на примере города Ташкента) / О.М. Миртазаев [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2020. — № 1. — С. 117–122.
18. <http://www.fa.ru/org/dep/soc/Pages/Home.aspx> Оценка распределения населения по имущественным группам по стране в целом и по регионам РФ
19. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» по Пензенской области. — Пенза, 2013. — 276 с.
20. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году» по Пензенской области. — Пенза, 2014. — 250 с.
21. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году» по Пензенской области. — Пенза, 2015. — 241 с.
22. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Пензенской области в 2015 году». — Пенза, 2016. — С. 74–113.
23. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» по Пензенской области. — Пенза, 2017. — 265 с.
24. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» по Пензенской области. — Пенза, 2018. — 259 с.
25. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» по Пензенской области. — Пенза, 2019. — 246 с.
26. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» по Пензенской области. — Пенза, 2020. — 246 с.

References

1. Izvekova I. Ya. i dr. Meningokokkovaya infektsiya v g. Novosibirsk: izmenenie epidemiologii i problemy profilaktiki // Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 60-75.
2. Kuz'michev D. E. i dr. K problem meningokokkovoy infektsii // Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii. — 2021. — № 1.
3. Lobzin Yu. V. i dr. Sovremennye kliniko-epidemiologicheskie osobennosti techeniya generalizovannoy meningokokkovoy infektsii i novye vozmozhnosti terapii // Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2018. — Т. 7. — № 1 (24).
4. Nikiforov V.A., Kichikova V.V., Efimov E.I. Aktual'nye i nereshennye problemy meningokokkovoy infektsii na sovremennom etape // Meditsinskiy al'manakh. — 2011. — №4. — С.94-99.
5. Kraeva L.A. Mikrobiologicheskaya diagnostika meningokokkovoy infektsii i gnoynkh bakterial'nykh meningitov // Infektsiya i immunitet. — 2011. №1. — С. 102-128.
6. Kostyukova N.N. Bakterionositel'stvo kak forma persistsitsii meningokokkov // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2009. — № 4. — С. 8-12.
7. Drankin D.I. Meningokokkovaya infektsiya / D.I. Drankin, N.R. Ivanov M.V. Godlevskaya. — М.: 1977. — С. 21-53.
8. Lobzin Yu. V. i dr. Semeynye sluchai meningokokkovoy infektsii, vyzvannoy Neisseria meningitidis serogruppy W // Peditriya. Zhurnal im. GN Speranskogo. — 2019. — Т. 98. — № 1. — С. 242-245.

9. Lobzin Yu. V. i dr. Meningokokkovaya infektsiya u detey kak mediko-sotsial'naya problema // Poliklinika. — 2020. — №. 3. — S. 43-46.
10. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyy doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — S. 106-142.
11. Maksina T.A. Epidemiologicheskaya znachimost' nositeley meningokokka v ochagakh meningokokkovoy infektsii: avtoref. dis. kand. med. nauk. — Moskva, 2011. — 24 s.
12. Meningokokkovaya infektsiya u detey (epidemiologiya, klinika, terapiya i profilaktika: metodicheskie rekomendatsii / sost. N.V. Skripchenko. — SPb, 2006. — 88 s.
13. Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Ivanova M.V. i dr. Meningokokkovaya infektsiya u detey // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. — 2005. — №5. — S.20-27.
14. Lytkina I.N., Pyaeva A.P., Filatov N.N. Osobennosti epidemicheskogo protsessa meningokokkovoy infektsii v Moskve na sovremennom etape // II Rossiyskaya konferentsiya «Aktual'nye problemy meningokokkovoy infektsii i gnoynykh bakterial'nykh meningitov» (Moskva, 20-21 okt. 2008g.). — Moskva, 2008. — S.33-35.
15. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy federatsii v 2019 godu. : Gosudarstvennyy doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2020. — 299 s.
16. Koroleva I. S., Koroleva M. A., Gritsay M. I. Meningokokkovaya infektsiya i aktual'nost' mer profilaktiki // Poliklinika. — 2020. — №. 1-2. — S. 47-50.
17. Mirtazaev O. M. i dr. Nekotorye epidemiologicheskie osobennosti meningokokkovoy infektsii v Uzbekistane (na primere goroda Tashkenta) // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. — 2020. — №. 1. — S. 117-122.
18. <http://www.fa.ru/org/dep/soc/Pages/Home.aspx> Otsenka raspredeleniya naseleniya po imushchestvennym grupпам po strane v tselom i po regionam RF.
19. Gosudarstvennyy doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Penzenskoy oblasti v 2011 godu» — Penza, 2012 — S. 147-150.
20. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2012 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2013 — 276 s.
21. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2014 — 250 s.
22. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2015 — 241 s.
23. Gosudarstvennyy doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Penzenskoy oblasti v 2015 godu» — Penza, 2016 — S. 74-113.
24. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2017 — 265 s.
25. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2018 — 259 s.
26. Materialy gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu» po Penzenskoy oblasti — Penza, 2019 — 246 s.

Авторский коллектив:

Мельников Виктор Львович — заведующий кафедрой микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней медицинского института Пензенского государственного университета, д.м.н.; тел.: 8(8412) 54-56-69, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Митрофанова Наталья Николаевна — старший преподаватель кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7-937-447-03-14, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Митюшкин Андрей Евгеньевич — студент медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7-960-319-34-68, e-mail: yucatan.palengue@yandex.ru

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

А.Н. Оськин, С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, С.А. Луговская, Е.В. Наумова, М.Е. Почтарь
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Clinical and immunological efficacy of interferonotherapy in rotavirus infection in infants

A.N. Os'kin, S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, S.A. Lugovskaya, E.V. Naumova, M.E. Pochtar'
Russian Medical Academy of Continuig Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель: совершенствование комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей раннего возраста посредством включения препарата интерферона и оценка его клинико-иммунологической эффективности.

Материалы и методы. Дети без инфекционной патологии и с ротавирусной инфекцией, находившиеся на стандартной терапии и лечении, включающем стандартную терапию и препарат интерферона (по 20 в каждой группе), обследованы с применением общеклинических методов. Диагностика ротавирусной инфекции проводилась молекулярно-генетическим методом и иммунохроматографически. Показатели клеточного иммунитета определялись методом проточной цитометрии. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 8.0 для связанных и независимых выборок с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и χ^2 .

Результаты. У всех детей с ротавирусной инфекцией заболевание протекало в среднетяжелой форме с симптомами эксикоза II степени. В группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии дополнительно препарат интерферона, продолжительность симптомов интоксикации наблюдалась достоверно меньше, а в гемограмме при выписке из стационара относительное содержание нейтрофилов было выше и моноцитов ниже по сравнению с детьми, находившимися лишь на стандартном лечении, что соответствовало норме. В острый период ротавирусной инфекции относительный уровень лимфоцитов снижался, а NK-клеток и T-NK-клеток повышался по сравнению со здоровыми детьми. Относительное количество клеток, экспрессирующих TLR-3, в начале заболевания было ниже, чем в группе контроля. Включение в комплексную терапию препарата интерферона способствует нормализации относительного количества NK-клеток при сохранении повышенного содержания T-NK-клеток как в относительном, так и в абсолютном выражении по сравнению со здоровыми детьми, и пониженного содержания клеток, экспрессирующих TLR-3.

Заключение. В настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания является водянистая

Abstract

Purpose: to improve the complex therapy of rotavirus infection in infants by including interferon and to evaluate its clinical and immunological effectiveness.

Materials and methods. Infants without infectious pathology and with rotavirus infection, who were on standard therapy and treatment, including standard therapy and interferon (20 in each group), were examined using general clinical methods. The diagnosis of rotavirus infection was carried out by molecular-genetic method and immunochromatography. Indicators of cellular immunity were determined by flow cytometry. Statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA 8.0 program for related and independent samples using the nonparametric Mann-Whitney test and χ^2 .

Summary. In all infants with rotavirus infection, the disease occurred in a moderate form with symptoms of grade II exicosis. In the group of patients who received an additional interferon drug as part of complex therapy, the duration of intoxication symptoms was significantly less, and in the hemogram at discharge from the hospital, the relative content of neutrophils was higher and monocytes lower compared to infants who were only on standard treatment, which corresponded to the norm. In the acute period of rotavirus infection, the relative level of lymphocytes decreased, and NK cells and T-NK cells increased compared to healthy infants. The relative number of cells expressing TLR-3 at the beginning of the disease was lower than in the control group. The inclusion of interferon in the complex therapy contributes to normalization of the relative number of NK cells, while maintaining an increased content of T-NK cells in both relative and absolute terms compared to healthy infants, and a reduced content of cells expressing TLR-3.

Conclusion. Currently, rotavirus infection in infants is typical, the most pronounced and long-lasting clinical symptom of the disease is watery diarrhea. The use of interferon in complex therapy helps to reduce the duration of intoxication and normalize the hemogram. Changes in the immune status in the acute period of rotavirus infection indicate increased antigenic stimulation of the cell link and inhibition of the synthesis of pro-inflammatory cytokines, including interferons, under the influence of rotavirus, which is the justification for the use of interferon therapy.

диарея. Применение в комплексной терапии препарата интерферона способствует сокращению длительности интоксикации и нормализации гемограммы. Изменения иммунного статуса в острый период ротавирусной инфекции свидетельствуют о повышенной антигенной стимуляции клеточного звена и угнетении под влиянием ротавируса синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе интерферонов, что является обоснованием применения интерферонотерапии.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, клиническая характеристика, интерферонотерапия, клеточный иммунитет, TLR, дети.

Введение

Одним из наиболее частых заболеваний, особенно в раннем детском возрасте, является ротавирусная инфекция. Несмотря на то, что иммунизация против нее уже в течение нескольких лет введена в Национальный календарь профилактических прививок, заболеваемость ротавирусной инфекцией, хотя и постепенно снижается, но остается еще на довольно высоком уровне [1]. Связано это, вероятно, с тем, что в настоящее время по финансовым причинам нет возможности обеспечить единственной зарегистрированной в России против этого заболевания вакциной зарубежного производства весь подлежащий иммунизации контингент детей, в связи с чем пациенты с ротавирусной инфекцией по-прежнему составляют значительную часть среди госпитализированных в детские инфекционные стационары.

Несмотря на хорошо изученный механизм развития диареи при ротавирусной инфекции, остаются не вполне ясными причины тяжелого течения и неблагоприятных исходов и последствий этого заболевания [2]. Одной из наиболее вероятных версий таких особенностей течения ротавирусной инфекции является состояние иммунной системы и, в частности, клеточного звена иммунитета, обеспечивающего защиту макроорганизма от различных инфекционных агентов. Так, известно, что иммунитет детей раннего возраста не в состоянии полностью защитить макроорганизм от большинства патогенов, поскольку необходимое для этого количество плазмócитов наблюдается лишь на 2-м году жизни [3].

Важную протективную роль среди всех Т-хелперов играют CD4+ клетки, поскольку именно они контролируют запуск и клеточно-, и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Установлено, что CD4+ клетки и антиротавирусные антитела максимально способствуют элиминации ротавируса из макроорганизма, при этом CD4+ клетки оказывают этот эффект быстрее, что сопровождается выраженным снижением у детей с ротавирусной инфекцией как данной субпопуляции, так и Т-хелперов в целом, приводя

Key words: rotavirus infection, clinical characteristics, interferonotherapy, cellular immunity, TLR, infants.

к дисбалансу Т-хелперного ответа [4]. CD4+ клетки важны как при первичном инфицировании ротавирусом, так и при повторной инфекции, а также при вакцинации против этого заболевания [5]. Установлено, что у детей, в отличие от взрослых, при ротавирусной инфекции отмечается достаточно низкое содержание CD4+ клеток, которые вырабатывают γ -интерферон, а их функциональная активность также невелика [6].

Как удалось выяснить в эксперименте на мышах, незрелые NK-клетки обладают низкой цитотоксичностью к холангиоцитам, инфицированным ротавирусом, что вызывает персистенцию данного микроорганизма в желчных путях. По мере старения животных NK-клетки созревали, и их цитотоксичность по отношению к инфицированным ротавирусом клеткам увеличивалась, итогом чего являлось формирование атрезии желчных путей [7].

До сих пор не вполне понятна роль мононуклеаров периферической крови (лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток) в защите организма от ротавируса. Исследование изменения экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови было проведено у новорожденных макаков-резус, которым внутрижелудочно вводили штамм ротавируса Monkey SA11 (G3P[2]) и человеческий дикий штамм ротавируса ZTR-68 (G1P[8]). Наблюдавшийся в результате этого патологический процесс характеризовался соответствующими изменениями в тонкой кишке с развитием цитокиновых и хемокиновых «бурь», в результате чего ротавирус стремился ускользнуть от реакции на него иммунной системы [8].

Распознавание РНК-содержащих вирусов, в том числе и ротавируса, происходит посредством активации toll-like рецепторов в основном 2 типов — TLR-3, TLR-7, что обеспечивает последующий адекватный врожденный и адаптивный иммунный ответ. TLR экспрессируются на многих типах клеток, но в основном на антигенпрезентирующих клетках, например, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Лигандами для TLR-3 и TLR-7 являются, соответственно, двухцепочечная

и одноцепочечная вирусные РНК, которые они способны распознавать во время репликации. Активация TLR индуцирует продукцию интерферона типа I через несколько сигнальных путей, которые приводят к противовирусным и провоспалительным ответам цитокинов и индукции адаптивных иммунных реакций. В целом, TLR являются одними из наиболее мощных модуляторов клеточного звена иммунитета [9].

Взаимодействие между клетками слизистой оболочки кишечника и иммунокомпетентными клетками при ротавирусной инфекции изучалось у новорожденных детей с естественным течением заболевания и в эксперименте на мышах, зараженных этим возбудителем. В обоих случаях наблюдалась активация в клетках ЖКТ TLR-3 с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, приводящих к увеличению локального повреждения тканей и иммунопатологии [10]. В клетках эпителия слизистой оболочки ЖКТ в острый период ротавирусной инфекции резко возрастает уровень экспрессии TLR-3, но не TLR-7, что носит, вероятно, защитный характер. Применение метода биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей старше 5 лет позволило продемонстрировать достоверно более высокий уровень экспрессии TLR-3, коррелирующий с высокой резистентностью к ротавирусу [2].

У мышей, не имевших TLR-3, отмечался более высокий уровень нагрузки организма ротавирусом по сравнению с животными в естественных условиях [11]. Проявления колита были существенно менее выражены при введении мышам агонистов TLR-3, TLR-7 или инактивированного ротавируса. Мыши, у которых наблюдался дефицит TLR-3 и TLR-7, оказались более восприимчивы к повреждающему действию декстрансульфата натрия на колоноциты. Выделенные из пораженного кишечника мышей плазматикоидные дендритные клетки вырабатывали β -интерферон с участием TLR-3 и TLR-7, что способствовало протективному эффекту в отношении клеток слизистой оболочки ЖКТ и подчеркивало важное значение TLR-3 и TLR-7 в механизмах иммунного ответа при подобных состояниях [12]. Показано, что в инфицированных ротавирусами клетках бычьего кишечного эпителия происходила TLR-3-опосредованная иммунная реакция с индукцией β -интерферона и регуляцией синтеза провоспалительных цитокинов [13].

Немногочисленные попытки использовать препараты интерферона с целью коррекции иммунных нарушений у детей при ротавирусной инфекции предпринимались ранее отдельными исследователями. Так, например, в работе Майковой И.Д. (2007 г.) была показана роль системы интерферонов и ряда других факторов гуморального

иммунитета, а также фагоцитоза в защите организма ребенка как в острый период ротавирусной инфекции, так и в период ранней реконвалесценции, а также продемонстрированы возможности коррекции выявленных нарушений в иммунитете препаратом человеческого рекомбинантного α_{2b} -интерферона [14]. Сохранение низкого уровня α/γ -интерферонов, индуцированных при клиническом выздоровлении детей, в том числе и раннего возраста, как показано автором, свидетельствует о низкой функциональной активности интерферонов и длительности процессов иммуносупрессии, что влияет на выбор тактики иммунотерапии с применением препаратов интерферона как в остром периоде ротавирусной инфекции, так и в периоде реконвалесценции. Было показано, что человеческий рекомбинантный α_{2b} -интерферон в качестве дополнения к базисной терапии снижает содержание провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 и интерлейкина-6 — и повышает количество индуцированного α/γ -интерферона до нормы у детей с ротавирусной инфекцией, что сопровождалось достоверно более быстрым купированием симптомов интоксикации по сравнению со стандартной терапией. При этом каких-либо нежелательных побочных эффектов при применении интерферонотерапии у детей различного возраста, в том числе и 1-го года жизни, зарегистрировано не было. Это послужило основанием рекомендовать применение человеческого рекомбинантного α_{2b} -интерферона детям любого возраста в комплексе этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции.

Новокшеновым А.А. (2010 г.) рекомендовалось к использованию лекарственное средство, представляющее собой комбинацию комплексного иммунного препарата (КИП) с человеческим рекомбинантным α -интерфероном у детей в возрасте от 1 месяца в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) различной этиологии, в том числе и ротавирусной инфекции [15].

Цель исследования – совершенствование комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей раннего возраста посредством включения препарата интерферона и оценка его клинико-иммунологической эффективности.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 9 им. Г.Н. Сперанского и Детской городской больнице (ДГКБ) им. З.А. Башляевой в 2020–2021 гг. находилось 60 детей от 1 месяца до 3 лет, которые были разделены на 3 группы, сопоставимые между собой по возрасту и полу: 20 пациентов с ротавирусной

инфекцией в исследуемой группе, находившихся на стандартном лечении, еще 20 больных, получавших, наряду с общепринятой, дополнительно интерферонотерапию, и такое же количество детей без инфекционной патологии, госпитализированных в соматические отделения указанных стационаров, составивших группу контроля. Диагноз ротавирусной инфекции устанавливался путем обнаружения в фекалиях РНК ротавируса методом ПЦР и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определялись методом проточной цитометрии на приборе «Navios™ BC» с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) (профессор С.А. Луговская, доцент Е.В. Наумова, доцент М.Е. Почтарь) у пациентов с ротавирусной инфекцией дважды (при поступлении и в динамике при выписке из стационара), а у детей контрольной группы — однократно. Кроме того, всем детям с ротавирусной инфекцией проводилось общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ионограмма, определение кислотно-щелочного состояния (КЩС), бактериологический посев кала, копрограмма, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям пациенты консультировались аллергологом, оториноларингологом, пульмонологом.

У всех обследуемых детей исключались сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 месяц до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям, а также дополнительно препарат человеческого рекомбинантного α_2 -интерферона (ВИФЕРОН®, ООО «Ферон», Россия) по 150 тысяч МЕ 2 раза/сутки курсом 5 дней ректально. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (М) и стандартной ошибки (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 для связанных и независимых выборок с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Пациенты с ротавирусной инфекцией в исследуемой группе были госпитализированы в стационар на 1–2-е сутки от начала заболевания. Их средний возраст оказался $20,1 \pm 1,9$ месяца. Из 20 детей было 9 мальчиков (45%) и 11 девочек (55%). У 65% детей болезнь развилась на неблагоприятном преморбидном фоне, из них по 5% отмечалась анемия смешанной этиологии легкой степени, пищевая аллергия и внебольничная очаговая пневмония, а также у 50% — ОРВИ, что достоверно чаще относительно 5% в группе пациентов на стандартной терапии (при $p = 0,001$ по критерию χ^2). Анамнестические данные свидетельствуют о том, что 15% детей вакцинированы не полностью, как все остальные, а по индивидуальному календарю. Семейный контакт с больным ОКИ отмечался у 15% пациентов, что достоверно реже, чем у 50% детей, получавших общепринятое лечение ($p = 0,05$ по критерию χ^2).

Заболевание характеризовалось лихорадкой у 85% пациентов, достигавшей в среднем $38,4 \pm 0,2^\circ\text{C}$ и сохранявшейся на протяжении $2,5 \pm 0,3$ суток. Интоксикация наблюдалась у 100% детей в среднем в течение $2,7 \pm 0,1$ суток, что достоверно менее продолжительно относительно пациентов, получавших лишь стандартное лечение без иммунотерапии (табл. 1). Симптомы эксикоза II степени (сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда) отмечались у всех больных в среднем $2,0 \pm 0,2$ суток. Рвота регистрировалась в 80% случаев, максимально $5,6 \pm 1,0$ раз/сутки в течение $1,5 \pm 0,2$ суток. Боли в животе без возможности определения их четкой локализации вследствие раннего возраста пациентов беспокоили лишь 5% из них на протяжении $3,0 \pm 0,0$ суток. Метеоризм зафиксирован у всех детей в среднем $2,8 \pm 0,2$ суток. Водянистая диарея наблюдалась в 100% случаев, максимально $6,1 \pm 1,0$ раза/сутки. Стул у пациентов нормализовывался в среднем на $5,4 \pm 0,4$ сутки. У 85% больных в стуле была слизь и у 65% — зелень, у 5% — примесь крови, что свидетельствовало о микст-инфекции, когда к ротавирусу присоединялись бактериальные патогены, определить которые не удалось, поскольку во всех указанных случаях бактериологический посев кала роста не дал. У 95% детей в стуле присутствовали непереваренные комочки, у 85% отмечался кислый запах испражнений. Олигурия, развивающаяся, как и описанные выше симптомы, при эксикозе, наблюдалась в 100% случаев в среднем на протяжении $1,2 \pm 0,1$ суток.

По данным клинического анализа крови у пациентов с ротавирусной инфекцией при госпитализации лейкоцитоз зафиксирован у 35% в среднем на уровне $9,5 \pm 1,0 \times 10^9/\text{л}$. К моменту выписки из стационара только у 5% детей количество лейко-

цитов периферической крови превышало норму, в среднем же оно составило $6,7 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$. Нейтрофилез в первые дни болезни наблюдался у половины пациентов в среднем $51,8 \pm 3,7\%$, в динамике содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле оставалось повышенным лишь у 10%, а среднее значение нормализовалось — $39,4 \pm 5,8\%$, что достоверно выше, чем в группе детей на стандартной терапии — $16,6 \pm 3,1\%$. Лимфоцитоз при поступлении пациентов в стационар отмечался у 10% при среднем количестве лимфоцитов $24,1 \pm 3,5\%$, тогда как при выписке он наблюдался у 25% при возрастании среднего содержания клеток до $49,6 \pm 6,1\%$, что характерно для ранней реконвалесценции при

вирусных инфекциях. Моноцитоз зарегистрирован в начале болезни у 35% детей в среднем на уровне $6,8 \pm 0,8\%$, а на 5-е сутки — у 15% в количестве $7,9 \pm 2,0\%$ (табл. 2).

С-реактивный белок (СРБ) в момент госпитализации был повышен у 35% пациентов в среднем до $10,3 \pm 6,3 \text{ мг/л}$, при выписке он вернулся к нормальным значениям у всех детей — $0,2 \pm 0,1 \text{ мг/л}$. Отклонений в концентрации Na^+ , K^+ и Cl^- в ионограмме не зафиксировано. Метаболический ацидоз наблюдался при поступлении в 5% случаев, а в динамике у всех детей уровни pH и BE возвращались к нормальным значениям — $7,3 - 7,42$ и от -2 до -7 соответственно.

Таблица 1

Частота развития и длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции

Симптом	Дети на стандартной терапии, n = 20		Дети на стандартной и интерферонотерапии, n = 20	
	Частота развития, %	Длительность, сутки	Частота развития, %	Длительность, сутки
Лихорадка	80	$2,5 \pm 0,3$	85	$2,5 \pm 0,3$
Интоксикация	100	$3,1 \pm 0,1$	100	$2,7 \pm 0,1^*$
Сухость губ и языка	100	$2,3 \pm 0,2$	100	$2,2 \pm 0,2$
Сухость кожи	100	$2,3 \pm 0,2$	100	$1,9 \pm 0,1$
Снижение тургора мягких тканей	100	$2,0 \pm 0,2$	100	$1,8 \pm 0,1$
Жажда	100	$2,3 \pm 0,1$	100	$2,2 \pm 0,2$
Рвота	95	$1,8 \pm 0,2$	80	$1,5 \pm 0,2$
Боли в животе	25	$0,9 \pm 0,3$	5	$3,0 \pm 0,0$
Метеоризм	95	$3,1 \pm 0,2$	100	$2,8 \pm 0,2$
Диарея	100	$4,8 \pm 0,6$	100	$5,4 \pm 0,4$
Олигурия	90	$1,4 \pm 0,2$	100	$1,2 \pm 0,1$

* — $p < 0,05$ по критерию χ^2 к группе детей на стандартной терапии.

Таблица 2

Гемограмма у пациентов с ротавирусной инфекцией

Показатель	Дети на стандартной терапии, n = 20		Дети на стандартной и интерферонотерапии, n = 20	
	Частота развития, %	Среднее значение	Частота развития, %	Среднее значение
Лейкоцитоз при поступлении	50	$10,3 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$	35	$9,5 \pm 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Лейкоцитоз при выписке	0	$7,3 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$	5	$6,7 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилез при поступлении	65	$61,1 \pm 3,6\%$	50	$51,8 \pm 3,7\%$
Нейтрофилез при выписке	0	$16,6 \pm 3,1\%$	10	$39,4 \pm 5,8\%^{***}$
Лимфоцитоз при поступлении	20	$25,4 \pm 4,2\%$	10	$24,1 \pm 3,5\%$
Лимфоцитоз при выписке	20	$54,1 \pm 5,7\%$	25	$49,6 \pm 6,1\%$
Моноцитоз при поступлении	55	$11,7 \pm 1,0\%$	35	$6,8 \pm 0,8\%^{***}$
Моноцитоз при выписке	40	$14,8 \pm 1,4\%$	15	$7,9 \pm 2,0\%^{**}$

** — $p < 0,01$ по критерию χ^2 , *** — $p < 0,001$ по критерию χ^2 , # — $p < 0,05$ по критерию Манна — Уитни, ## — $p < 0,01$ по критерию Манна — Уитни, ### — $p < 0,001$ по критерию Манна — Уитни к группе детей на стандартной терапии.

В копрограмме отмечалась креаторея (мышечные волокна повышены у 95%), стеаторея II типа (жирные кислоты в избытке у 55%), амилорея (содержания крахмала выше нормы у 80%). Непереваренная клетчатка обнаружена при микроскопии во всех исследуемых образцах кала, йодофильная флора, косвенно свидетельствующая о дисбиозе микрофлоры ЖКТ, в 65% и повышение количества лейкоцитов в пределах 7–25 в поле зрения у 15% детей.

В среднем дети провели в стационаре $5,4 \pm 0,4$ койко-дня. Инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью регидратации и коррекции эксикоза II степени получали 85% пациентов в среднем на протяжении $2,7 \pm 0,4$ суток. Антибиотики вводили в 35% случаев (цефтриаксон и цефотаксим по 10%, фуразолидон – 15%) в среднем в течение $5,3 \pm 0,3$ суток.

Изучение показателей клеточного иммунитета у пациентов с ротавирусной инфекцией, получав-

ших, наряду со стандартным лечением, интерферонотерапию, в динамике показало следующие результаты (табл. 3).

Общее количество лейкоцитов при поступлении сохранялось на уровне верхней границы нормы, а в динамике несколько снижалось, не выходя за допустимые рамки. Относительное содержание лимфоцитов в начале заболевания достоверно снижалось по сравнению с контрольной группой, но на 5-й день подрастало, не достигая, однако, значений, аналогичных у детей без инфекционной патологии. Абсолютное содержание лимфоцитов как до лечения, так и после проведенного курса терапии было немного выше, чем у здоровых детей, эти различия оказались незначимы.

Количество CD3+ (Т-лимфоциты) в относительных величинах в дебюте ротавирусной инфекции несколько уменьшалось относительно детей группы контроля, а затем возрастало практически

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией, получавших стандартное лечение и интерферонотерапию

Показатель	Группа контроля, n = 20	Дети с ротавирусной инфекцией, n = 20	
		при поступлении	при выписке
Лейкоциты (абс.)	$8,2 \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,6$
Лимфоциты (отн.)	$56,7 \pm 2,0$	$40,4 \pm 4,7^* \#$	$47,9 \pm 4,8$
Лимфоциты (абс.)	$4,7 \pm 0,9$	$5,3 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,5$
CD3+ (отн.)	$62,4 \pm 1,5$	$55,3 \pm 2,5$	$60,4 \pm 2,5$
CD3+ (абс.)	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,8$	$6,4 \pm 3,3$
CD4+ (отн.)	$39,5 \pm 1,6$	$34,3 \pm 2,4$	$36,8 \pm 2,2$
CD4+ (абс.)	$1,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,5$
CD8+ (отн.)	$18,7 \pm 1,2$	$16,9 \pm 1,2$	$18,7 \pm 2,0$
CD8+ (абс.)	$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,5$
CD4+ /CD8+	$2,3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$
CD16,CD56+ (отн.)	$11,8 \pm 1,1$	$19,0 \pm 3,2^* \#$	$13,0 \pm 2,0^{**}$
CD16,CD56+ (абс.)	$0,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,6$	$2,4 \pm 1,1$
CD3/CD16,CD56+ (отн.)	$5,6 \pm 0,9$	$9,8 \pm 0,8^* \#$	$10,8 \pm 1,4^* \#$
CD3/CD16,CD56+ (абс.)	$0,2 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,4 \#$
CD19+ (отн.)	$25,0 \pm 1,5$	$29,6 \pm 2,5$	$25,2 \pm 2,7$
CD19+ (абс.)	$1,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,5$	$2,3 \pm 1,4$
CD4+CD25+ (отн.)	$8,1 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,6$
CD4+CD25+ (абс.)	$0,4 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$
CD3+ /HLA-DR+ (отн.)	$8,9 \pm 0,7$	$10,5 \pm 0,8$	$11,2 \pm 0,8$
CD3+ /HLA-DR+ (абс.)	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,2$
CD3+TLR-3 (отн.)	$13,4 \pm 1,2$	$9,3 \pm 0,7^* \#$	$10,3 \pm 0,9^* \#$
CD3+TLR-3 (абс.)	$0,6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$
CD3+TLR-7 (отн.)	$13,8 \pm 1,5$	$12,9 \pm 1,5$	$11,8 \pm 1,6$
CD3+TLR-7 (абс.)	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$

* – $p < 0,05$ по критерию χ^2 к группе контроля, # – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе контроля, ** – $p < 0,05$ по критерию χ^2 к исследованию при поступлении в стационар.

до нормальных значений. В абсолютном выражении этот показатель оставался при поступлении пациентов в стационар таким же, как у здоровых детей, в динамике увеличивался более чем в 2 раза, но это не было значимо.

Количество CD4+ клеток (Т-хелперы) на протяжении всего периода наблюдения оставалось без существенной динамики, практически не отличаясь от группы контроля. Аналогичным было содержание CD8+ клеток (цитотоксические Т-лимфоциты) с той лишь разницей, что на фоне лечения абсолютное их количество увеличивалось в 1,5 раза, превышая уровень контрольной группы, но эти различия оказались недостоверны. Соотношение CD4+/CD8+ клеток (иммунорегуляторный индекс) у пациентов с ротавирусной инфекцией во все периоды заболевания было сопоставимо с таковым у здоровых детей.

Относительное количество CD16,CD56+ (NK-клетки) в первые дни от начала заболевания было достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми, а затем на фоне комплексного лечения, включающего интерферонотерапию, возвращалось до уровня, соответствующего группе контроля ($p < 0,05$ по критерию χ^2), тогда как в абсолютном выражении сохранялась тенденция к росту, но достоверных различий не наблюдалось. Содержание CD3+/CD16,CD56+ (Т-NK-клетки) как в относительном, так и в абсолютном выражении достоверно возрастало по сравнению с детьми без инфекционной патологии.

У пациентов с ротавирусной инфекцией в острый период заболевания количество CD19+ клеток (В-лимфоциты) в относительных величинах слегка увеличивалось по сравнению с контрольной группой и затем возвращалось к исходным значениям, тогда как в абсолютных цифрах тенденция к росту в динамике сохранялась, но это не было значимо. Количество CD4+CD25+ клеток (регуляторные Т-лимфоциты) и CD3+/HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты) у пациентов с ротавирусной инфекцией как в относительном, так и в абсолютном выражении также имело незначительную тенденцию к постоянному росту в сравнении с детьми без инфекционной патологии.

Количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, у пациентов с ротавирусной инфекцией с первых дней болезни уменьшалось и оставалось на низком уровне и далее в сравнении с контрольной группой, причем в относительном выражении эти различия были достоверны. Количество клеток с экспрессией TLR-7 в относительном значении у пациентов с ротавирусной инфекцией, получавших, наряду с традиционной, и интерферонотерапию, на протяжении всего периода наблюдения постепенно снижалось, но это не было значимо, а в абсолютном выражении оставалось практически без динамики.

На основании полученных данных четко видно, что ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, преимущественно в среднетяжелой форме с острым началом и последующим развертыванием характерной клинической симптоматики с максимальной выраженностью на 2–3-е сутки от начала заболевания. При этом диарея купировалась дольше всех остальных симптомов ротавирусной инфекции. Тяжесть состояния пациентов определялась, в основном, эксикозом II степени, о чем свидетельствовали сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда, олигурия и что согласуется с мнением других авторов [16].

Изменения в гемограмме, выражающиеся в нейтрофильном лейкоцитозе у 50% пациентов с последующим некоторым возрастанием количества лимфоцитов, а также умеренное повышение СРБ в начале болезни свойственны и другим вирусным инфекциям, особенно герпетической и энтеровирусной этиологии [17]. В нашем исследовании оказалось нехарактерным развитие обменно-метаболических нарушений, поскольку у детей в острый период ротавирусной инфекции не было зарегистрировано патологических изменений в ионограмме и наблюдались минимальные признаки метаболического ацидоза всего лишь в 5% случаев, что, возможно, объясняется немногочисленностью выборки или является чертой, присущей именно пациентам раннего возраста, что требует тщательного анализа и дополнительного изучения. Изменения в копрограмме соответствовали клинической картине заболевания, что отмечают и другие специалисты [18].

Весьма интересными оказались результаты, касающиеся клеточного звена иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией. Нами установлено, что в первые дни заболевания количество лимфоцитов в целом было снижено по сравнению с детьми без инфекционной патологии, что согласуется с прочими авторами [19], тогда как содержание NK-клеток (натуральных киллеров) в эти сроки, наоборот, повышалось, что говорит об активации неспецифической иммунной защиты, в динамике оно уменьшалось практически до нормальных значений.

Количество Т-NK-клеток как до начала применения комбинации стандартной и интерферонотерапии, так и особенно в конце курса лечения прогрессивно нарастало и в относительном, и в абсолютном выражении. Такие изменения свидетельствуют о длительном персистировании антигенов ротавируса в организме и выраженной ответной иммунной реакции [20].

Трактовка экспрессии TLR-3 на Т-лимфоцитах у пациентов раннего возраста с ротавирусной инфекцией позволяет однозначно говорить об их

снижении в острый период заболевания по сравнению с группой контроля и сохранении этой тенденции на фоне проводимого комплексного лечения, включающего применение общепринятой схемы и интерферонотерапию, что свидетельствует об угнетении интерфероногенеза за счет иммуносупрессивных свойств возбудителя [21] и требует проведения соответствующей коррекции.

Дополнительное назначение детям раннего возраста с ротавирусной инфекцией в комплексе лечебных мероприятий интерферонотерапии способствует достоверному сокращению у них симптомов интоксикации, что отмечалось и другими авторами [14], а также неспецифической активации клеточного звена иммунитета, направленной на мягкую коррекцию выявленных иммунных нарушений в условиях высокой нагрузки антигенами ротавируса и иммуносупрессивного действия возбудителя, особенно на систему интерферона.

Выводы

1. В настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания является водянистая диарея.

2. Применение в комплексной терапии препарата интерферона способствует сокращению длительности интоксикации и нормализации гемограммы.

3. Изменения иммунного статуса в острый период ротавирусной инфекции свидетельствуют о повышенной антигенной стимуляции клеточного звена и угнетении под влиянием ротавируса синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе интерферонов, что является обоснованием применения интерферонотерапии.

Источник финансирования исследования

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Ферон», которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности, но авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Литература

1. Kyu H.H. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. / Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. // JAMA Pediatrics. 2016; 170(3): 267-287.
2. Абатуров, О.Е. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка / О.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова // Гастроэнтерология. — 2015. — Т. 1, № 55. — С. 56–61.
3. Духовлинов И.В. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8 / И.В.

Духовлинов [и др.] // Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18, № 5. — С. 417–424.

4. Dong H. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. / Dong H., Qu S., Chen X. et al. // Exp. Ther. Med. 2015; 10(2): 679-682.

5. Parra M. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. / Parra M., Herrera D., Jacome M.F. et al. // Virology. 2014; 468-470: 340-350.

6. Луцкий, А.А. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А.А. Луцкий [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 10–22.

7. Qiu Y. HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia. / Qiu Y., Yang J., Wang W. et al. // PLOS Pathogens. 2014; 10, Issue 3: 1-15.

8. Zhou Y. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. / Zhou Y., Qiao H., Yin N. et al. // J. Med. Virol. 2019; 91(8): 1448-1469.

9. Xu J. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. / Xu J., Yang Y., Sun J. et al. // Clin. Exp. Immunol. 2006; 144(3):376-81.

10. Villena J. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. / Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. // Front. Immunol. 2016; 7: 563.

11. Patel M.C. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. / Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M. et al. // Future Virology. 2014; 9(9): 811-829.

12. Yang J.-Y. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon- production. / Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E. et al. // Immunity. 2016; 44: 889-900.

13. Kobayashi H. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. / Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T. et al. // Beneficial Microbes. 2017; 8(2): 309-321.

14. Майкова, И.Д. Эффективность иммунобиологических препаратов при острых кишечных инфекциях у детей / И.Д. Майкова, Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева // Материалы VI конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — СПб., 2007. — С. 99.

15. Новокшионов, А.А. Этиопатогенетическая терапия ОКИ вирусной этиологии у детей / А.А. Новокшионов // Медицинский совет. — 2010. — № 11–12. — С. 71–77.

16. Parashar U.D. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. / Parashar U.D., Nelson E.A.S., Kang G. // BMJ. 2013; 347: f7204.

17. Ботвиньева, В.В. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей / В.В. Ботвиньева [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 3. — С. 40–44.

18. Тимченко, В.Н. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей / В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, М.Д. Субботина // Лечащий врач. — 2011. — № 8. — С. 107–108.

19. Dong H. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. / Dong H., Qu S., Chen X. et al. // Exp. Ther. Med. 2015; 10(2): 679-682.

20. Тхакушинова, Н.Х. Ротавирусная инфекция у детей / Н.Х. Тхакушинова // Эпидемиол. и инф. болезни. — 2012. — № 2. — С. 56–59.

21. Yang J.-Y. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon- β production. / Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E. et al. // Immunity. 2016; 44: 889-900.

References

1. Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. JAMA Pediatrics. 2016; 170(3): 267-287.
2. Abatur O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. Gastroenterologiya. 2015; 1(55): 56-61.
3. Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. Meditsinskaya immunologiya. 2016; 18(5): 417-424.
4. Dong H., Qu S., Chen X. et al. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. Exp. Ther. Med. 2015; 10(2): 679-682.
5. Parra M., Herrera D., Jacome M.F. et al. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. Virology. 2014; 468-470: 340-350.
6. Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu. et al. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. Zhurnal Infektologii. 2015; 7(4): 10-22.
7. Qiu Y., Yang J., Wang W. et al. HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia. PLOS Pathogens. 2014; 10, Issue 3: 1-15.
8. Zhou Y., Qiao H., Yin N. et al. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. J. Med. Virol. 2019; 91(8): 1448-1469.
9. Xu J., Yang Y., Sun J. et al. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. Clin. Exp. Immunol. 2006; 144(3): 376-81.
10. Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. Front. Immunol. 2016; 7: 563.
11. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M. et al. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. Future Virology. 2014; 9(9): 811-829.
12. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon- β production. Immunity. 2016; 44: 889-900.
13. Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T. et al. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. Beneficial Microbes. 2017; 8(2): 309-321.
14. Maykova I.D., Mazankova L.N., Chebotareva T.A. The effectiveness of immunobiological drugs in acute intestinal infections in children. Materials of the VI congress of children's infectious diseases of Russia «Actual issues of infectious pathology and vaccine prevention». Saint-Petersburg, 2007: 99.
15. Novokshonov A.A. Etiopathogenetic therapy of AII of viral etiology in children. Meditsinskiy sovet. 2010; 11-12: 71-77.
16. Parashar U.D., Nelson E.A.S., Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. BMJ. 2013; 347: f7204.
17. Botvin'eva V.V., Namazova-Baranova L.S., Gordeeva O.B. et al. Modern possibilities of diagnosis, prevention and treatment of Coxsackie enterovirus infection in children. Pediatricheskaya farmakologiya. 2012; 9(3): 40-44.
18. Timchenko V.N., Pavlova E.B., Subbotina M.D. Features of the clinic and treatment of rotavirus infection in children. Lechaschiy vrach. 2011; 8: 107-108.
19. Dong H., Qu S., Chen X. et al. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. Exp. Ther. Med. 2015; 10(2): 679-682.
20. Tkhakushinova N.Kh. Rotavirus infection in children. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. 2012; 2: 56-59.
21. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon- β production. Immunity. 2016; 44: 889-900.

Авторский коллектив:

Оськин Александр Николаевич — аспирант кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: +7-915-198-69-69, e-mail: alksandr_oskin@mail.ru

Горбунов Сергей Георгиевич — профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., доцент; тел.: +7-919-100-41-37, e-mail: gsgsg70@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-628-92-42, e-mail: mazankova@list.ru

Луговская Светлана Алексеевна — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-619-67-94, e-mail: slugovskaya@mail.ru

Наумова Елена Владимировна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н., доцент; тел.: +7(906)780-60-50, e-mail: e_naum@mail.ru

Почтарь Маргарита Евгеньевна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н., доцент; тел.: +7-916-515-56-73, e-mail: pochtar_m@mail.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В АСПЕКТЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

С.Н. Саидходжаева¹, Е.Н. Маджидова¹, К.Х. Юлдашев²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

²Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Ташкент, Узбекистан

Diagnostic markers in the aspect of the development of HIV-encephalopathy in children

S.N. Saidkhodjaeva¹, E.N. Madjidova¹, K.Kh. Yuldashev²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican AIDS Center, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: оценить у детей диагностические маркеры развития ВИЧ-энцефалопатии различной степени выраженности.

Материалы и методы: в исследование были включены 260 детей (153 мальчика — 58,85% и 107 девочек — 41,7%), имеющих ВИЧ-позитивный статус и принимающих антиретровирусную терапию по индивидуально подобранной схеме не менее 6 месяцев. У всех детей, включенных в исследование, были обнаружены признаки ВИЧ-энцефалопатии. Диагностические маркеры интерпретировались по концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента (иммунофелометрический анализ).

Результаты: изучение маркеров у детей с ВИЧ-энцефалопатией обнаружило, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 была увеличена по сравнению с референтными значениями ($12,67 \pm 0,25$ пг/мл и $23,04 \pm 0,64$ пг/мл соответственно, при референтных значениях — менее 8,1 пг/мл и 7 пг/мл соответственно), а концентрация ИЛ-10 — снижена ($5,93 \pm 0,10$ пг/мл при референтном значении — более 9,1 пг/мл). В ходе исследования был проведен анализ предикторной значимости различных параметров, в аспекте развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии. Проведен сравнительный анализ концентрации маркеров, а также определена частота встречаемости симптомной ВИЧ-энцефалопатии в зависимости от диагностической концентрации маркера.

Заключение: максимальная предикторная значимость в аспекте развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии обнаружена у провоспалительных цитокинов: увеличение концентрации ИЛ-6 выше 19,6 пг/мл ассоциируется с увеличением риска развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии в 9,14 раза, увеличение концентрации ФНО-альфа выше 12,5 пг/мл — в 4,07 раза ($p < 0,001$ для обоих факторов).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-энцефалопатия, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, комплемент, дети.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the diagnostic markers in children with HIV —encephalopathy (HIVE) with varying degrees of severity.

Material and methods of research: The study included 260 children (153 boys — 58.85% and 107 girls — 41.7%) with HIV-positive status and receiving antiretroviral therapy according to an individually selected scheme for at least 6 months. All children included in the study showed signs of HIV encephalopathy. The activity response was assessed by the concentration of IL-6, IL-10, TNF-alpha, C-reactive protein, C3, C4 components of the complement (immunofelometric analysis).

Results: The study of the activity response in children with HIV encephalopathy found that the concentration of TNF —alpha and IL-6 were increased compared to the reference values (12.67 ± 0.25 PG/ml and 23.04 ± 0.64 PG/ml, respectively, with reference values of less than 8.1 PG/ml and 7pg/ml, respectively), and the concentration of IL-10 was reduced (5.93 ± 0.10 PG/ml with a reference value of more than 9.1 PG/ml). The study analyzed the predictor significance of various parameters response in the aspect of the development of symptomatic HIV- encephalopathy. A comparative analysis of the concentration markers was performed, and the incidence of symptomatic HIV —encephalopathy was determined depending on the diagnostic concentration of the diagnostic marker. This finding is probably explained by the effector role of systemic inflammation in the development of damage to the Central nervous system.

Conclusion. The maximum predictor significance in the aspect of the development of symptomatic HIV —encephalopathy was found in proinflammatory cytokines: an increase in IL-6 concentration above 19.6 PG / ml is associated with an increase in the risk of developing symptomatic HIV encephalopathy by 9.14 times, and an increase in TNF —alpha concentration above 12.5 PG/ml by 4.07 times ($p < 0.001$ for both factors).

Key words: HIV —infection, HIV —encephalopathy, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10, complement, children.

Введение

Около 3,4 млн детей по всему миру инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Значительная часть детей, имеющих показания к антиретровирусной терапии, на сегодняшний день не получают ее [1]. Неврологические проявления ВИЧ — частое явление как для детей, так и для взрослых. Широкий спектр неврологических состояний может быть вызван вирусом иммунодефицита, однако повреждение центральной нервной системы данным вирусом, влияющее на развитие мозга у эмбриона и младенца, приводит к наиболее тяжелому осложнению поражения нервной системы — ВИЧ-энцефалопатии (ВИЧЭ). У детей, не получающих лечение, распространенность заболевания варьирует от 20% до 60% [2–4]. Спектр неврологических осложнений, возникающих у детей, зараженных ВИЧ, достаточно широк и сложен.

Результаты исследований предполагают, что антиретровирусная терапия может предотвратить развитие и прогрессирование ВИЧ-энцефалопатии. Одно из исследований задокументировало снижение распространенности активно прогрессирующей энцефалопатии с 31% до появления антиретровирусной терапии до 1,2% [5]. В другом исследовании распространенность стабильной и прогрессирующей энцефалопатии снизилась с 40,7% среди детей, родившихся до 1996 г., до 18,2% среди детей, родившихся после 1996 г., т.е. после внедрения антиретровирусной терапии в практику лечения ВИЧ-инфицированных детей [6]. Прогрессирующее снижение заболеваемости ВИЧ-энцефалопатией и микроцефалией после расширения доступности антиретровирусной терапии задокументировано в 2 многоцентровых исследованиях [6, 7]. Антиретровирусная терапия, введенная детям с установленным диагнозом ВИЧ-энцефалопатии, предотвращает развитие неврологических стигм, ограничивает тяжесть неврологических последствий и может влиять на частичное изменение неврологических особенностей детской ВИЧЭ [4–9]. Связанные с ВИЧ нейрокогнитивные и поведенческие проблемы распространены, охватывают широкий спектр проявлений и усугубляются коморбидностями и сложными социально-экономическими проблемами. Такие факторы, как хроническая болезнь (у родителей и/или у детей), стигматизация ВИЧ и пробелы в обучении, также вносят свой вклад в психологические и эмоциональные трудности [10–13]. Эти факторы заставляют искать подходы к оптимизации диагностики нейро-ВИЧ и выявления различных патологических процессов, обуславливающих клиническую картину [14].

У вертикально зараженных детей огромное количество исследований продемонстрировало сниженные уровни общих когнитивных и психомоторных функций при сравнении с контрольной группой [15]. Дети с особенно слабым когнитивным и психомоторным функционированием были больше всего подвержены риску развития заболевания [16]. Проспективные обсервационные исследования обнаружили, что существенные нейрокогнитивные нарушения ведут к худшему исходу заболевания и увеличению риска смерти, даже на фоне комбинированного этиологического и патогенетического лечения [17]. Обычно ВИЧ воздействует на незрелый мозг, вызывая ВИЧ-энцефалит, характеризующийся микроцефалией, невозможностью достижения или потерей этапов развития нервной системы, потерей интеллектуальных возможностей и приобретенными симметричными моторными дефектами [18]. По сравнению со здоровыми детьми, ВИЧ-инфицированные дети имеют гораздо более слабое развитие ранних моторных и когнитивных навыков. Дополнительный эффект оказывают и сопутствующие заболевания, недостаточное питание и неблагоприятные условия проживания [19]. ВИЧ-энцефалит представляет собой наиболее тяжелый вариант первичного поражения ЦНС. У детей с подобным диагнозом могут быть значительные физические недостатки вдобавок к нейрокогнитивным нарушениям, описанным ниже [20]. Несмотря на то, что еще не предложена схема клинического или клинико-инструментального прогнозирования, факторы риска, связанные с ВИЧ-энцефалитом, включают иммунный статус матери и ребенка, высокую плазменную вирусную нагрузку, высокий уровень циркулирующих моноцитов, время заражения, маршрут передачи и возможность лечения на ранней стадии [21].

Есть несколько нейropsychологических или нейровизуальных исследований ВИЧ-положительных детей с «медленным развитием». «Медленными прогрессорами» обычно называют как детей, так и взрослых, которые были вертикально заражены ВИЧ, но получили минимальную антиретровирусную терапию или не получали ее вовсе, так как оставались в здоровом клиническом и иммунологическом состоянии и с сохранным количеством CD4 (более 25%). Нейровизуальное исследование обнаружило, что «медленные прогрессоры» показали гораздо более плохие результаты, чем ВИЧ-негативная контрольная группа по результатам теста Wechsles Abbreviated Scales of Intelligence Verbal and Preformance IQ [22].

Продолжается изучение значимости различных патогенетически обоснованных биомаркеров в аспекте прогнозирования риска развития ВИЧЭ (табл. 1).

Таблица 1

Биомаркеры, ассоциирующиеся с ВИЧ-энцефалопатией

Биомаркер	Патогенетическая роль	Значение
С-реактивный протеин (СРБ)	Неспецифический маркер системного воспаления — реактант острой фазы, ассоциируется с системной активацией комплемента	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	Маркер Т-клеточной и макрофагальной активации. Стимулирует иммунный ответ на инфекцию	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Фибриноген	Участвует в коагуляции, маркер системного воспаления и сосудистого повреждения	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Растворимый рецептор ФНО-1 и -2 (рФНО-1 и рФНО-2)	Вырабатывается в ответ на повышение ФНО, может модулировать эффект ФНО	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и не-СПИД событиями
Растворимый CD163 (рCD163)	Маркер моноцитарной/макрофагальной активации, экспрессия индуцируется эндотоксином и активацией толл-рецепторов	Ассоциируется с коронарными событиями и когнитивными нарушениями у взрослых
Растворимый CD14 (рCD14)	Экспрессируется моноцитами в ответ на активацию липополисахаридами бактерий, маркер моноцитарного ответа на липополисахариды	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых
Растворимый лиганд CD40 (рCD40)	Экспрессируется активированными тромбоцитами, провоспалительный маркер, вызывает моноцитарную адгезию к эндотелию и увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера	Ассоциируется с атеросклерозом и деменцией у взрослых
Гемооксигеназа 1 (ГО-1)	Маркер оксидативного стресса	Ассоциируется с деменцией у взрослых и когнитивными нарушениями у детей

Поскольку ВИЧЭ ухудшает течение и эффективность лечения ВИЧ, важным является ее своевременная диагностика. Учитывая асимптоматические формы, рекомендуется скрининг ВИЧЭ с использованием различных шкал. Дискутабельным остается вопрос, нужен ли скрининг ВИЧЭ у всех ВИЧ-инфицированных лиц или только у лиц с высоким риском развития ВИЧЭ (факторы риска — высокая вирусная нагрузка, низкая концентрация CD4+, длительный ВИЧ-анамнез, ВИЧ+ ПЦР-исследование спинномозговой жидкости). Также не выработана единая диагностическая шкала. Одной из наиболее информативных является разработанная в Австралии шкала CogState (Когнитивный статус), но и ее специфичность составляет 98% и чувствительность 100% для УНР и ВАД и только 82% и 73% для АНР [23].

Использование с прогностической целью биомаркеров — одна из актуальных проблем современной медицины. В аспекте ВИЧЭ, с учетом патогенеза, можно выделить маркеры: 1) резервуарной роли ЦНС; 2) моноцитарно-макрофагальной активации; 3) хронического воспаления; 4) нейротропизма к хемокиновому рецептору CCR5; 5) повреждения ЦНС.

Цель исследования — оценить у детей диагностические маркеры развития ВИЧ-энцефалопатии различной степени выраженности.

Материалы и методы

В исследование были включены 260 детей (153 мальчика — 58,85% и 107 девочек — 41,7%), имеющих ВИЧ-положительный статус и принимающих АРВТ по индивидуально подобранной схеме не менее 6 месяцев. Все дети на момент включения в исследование находились на стационарном лечении в отделении специализированной клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Средний возраст составил $14,53 \pm 1,58$ лет (12–18 лет), длительность ВИЧ-анамнеза — $7,05 \pm 3,36$ лет (1–13 лет), длительность АРВТ — $6,41 \pm 3,47$ лет (1–13 лет). У 35 детей (13,46%) диагностирован вертикальный путь инфицирования.

В исследование не включались дети, не принимавшие АРВТ, имеющие признаки активных оппортунистических инфекций ЦНС, активного туберкулезного процесса любой локализации, дети с гипертермией более 37°C , с опухолями ЦНС. Также критерием исключения из исследования был нейро-СПИД. Диагноз ВИЧ верифицировался

анамнестически и по результатам лабораторных данных — ИФА и ПЦР периферической крови.

Все дети, включенные в исследование, были обследованы для выявления признаков ВИЧЭ. С этой целью проводилось стандартное неврологическое обследование, включающее оценку сознания и некоторых психических функций (речь, праксис, гнозис, функции черепно-мозговых нервов, состояние двигательной и чувствительной сфер, вегетативной нервной системы), также применялись специальные шкалы и опросники. В ходе исследования выявлялись компоненты ВИЧЭ, фоновые неврологические нарушения, ассоциированные с ВИЧ (например, цереброваскулярные заболевания и их осложнения) и сопутствующие неврологические синдромы (головные боли, энурез, логоневроз, инсомния и парасомния).

У всех детей, включенных в исследование, были обнаружены признаки ВИЧЭ. В ходе исследования было решено классифицировать ВИЧЭ согласно критериям Фраскати, предложенным для классификации ВАНР по стадиям: асимптомные нейрокогнитивные расстройства (АНР), умеренные НР (УНР) и ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД). При этом у 116 (44,62%) детей было диагностировано АНР, у 88 (33,85%) — УНР и у 56 детей (21,54%) — ВАД.

Всем детям, включенным в исследование, проводилось изучение активности репликации ВИЧ в мононуклеарах и других показателей-кандидатов на роль прогностического маркера течения ВИЧЭ. Проводился анализ связи этих показателей с выраженностью ВИЧЭ.

Вирусологическое исследование включало ПЦР-исследование с определением количества копий РНК ВИЧ в плазме и моноцитах периферической крови. Также оценивалась концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента. В таблице 2 приведены методы и используемые реактивы для определения вышеперечисленных лабораторных показателей.

Все данные, полученные в процессе исследования, заносились в сводные таблицы табличного редактора Excel и группировались соответственно критериям, сформулированным в протоколе исследования. Для каждого показателя в группах рассчитывались средняя арифметическая величина и ее стандартное отклонение. Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Статистическую гипотезу считали достоверной при вероятности совпадения 95% и более. В случае множественных сравнений использовался критерий Стьюдента, скорректированный поправкой Бонферрони. Для сравнения частоты встречаемости признака использовался табличный критерий χ^2 , достоверность которого определялась по таблицам в зависимости от количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона с оценкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества коррелируемых пар признаков (при количестве степеней свободы 200–300, для вероятности достоверности 95% — $r > 0,138$, 99% — $r > 0,181$).

Результаты и обсуждение

Изучение показателей у детей с ВИЧЭ обнаружило, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 были увеличены по сравнению с референтными значениями ($12,67 \pm 0,25$ пг/мл и $23,04 \pm 0,64$ пг/мл соответственно, при референтных значениях менее 8,1 пг/мл и 7 пг/мл соответственно), а концентрация ИЛ-10 — снижена ($5,93 \pm 0,10$ пг/мл, при референтном значении — более 9,1 пг/мл). Концентрация 3 и 4 компонентов комплемента в целом во всей когорте детей, включенных в исследование, сохранялась в пределах нормального диапазона и составила для С3 — $1,07 \pm 0,05$ г/л и для С4 — $0,38 \pm 0,04$ г/л (референтные значения 0,9–2,07 г/л и 0,174–0,522 г/л соответственно).

Межгрупповое сравнение в зависимости от выраженности (степени) ВИЧЭ (табл. 3) выявило, что увеличение выраженности ВИЧ в ряду АНР-

Таблица 2

Методы и используемые реактивы для определения концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4

Название анализа	Метод проведения	Реактив	Источник референтных значений
Интерлейкин-6, ИЛ-10	Хемилюминесцентный иммуноферментный анализ	Siemens, Германия. Immulite 2000xpi	Указанные в тест-системе
ФНО-альфа	Двухстадийный твердофазный иммуноферментный анализ	Вектор-бест, Россия	Указанные в тест-системе
С3, С4 компонент комплемента	Количественный турбидиметрический анализ	Dimension EXL200 Siemens, Германия	Указанные в тест-системе
СРБ	Количественный турбидиметрический анализ	Dimension EXL200 Siemens, Германия	Указанные в тест-системе

Таблица 3

Показатели цитокинов и системы комплемента у детей с ВИЧЭ

Показатели	Группы			Межгрупповые сравнения (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони)		
	АНР (n = 116)	УНР (n = 88)	ВАД (n = 56)	АНР/УНР	АНР/ВАД	УНР/ВАД
ФНО-альфа, пг/мл	9,69±0,24	13,92±0,28	16,90±0,43	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-6, пг/мл	14,52±0,23	24,34±0,46	38,63±0,98	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-10, пг/мл	6,77±0,13	5,81±0,12	4,37±0,20	P<0,001	P<0,001	P<0,001
СРБ, ед	7,93±0,38	14,95±1,05	36,88±3,13	P<0,001	P<0,001	P<0,001
С3, пг/мл	1,39±0,10	0,90±0,04	0,68±0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,01
С4, пг/мл	0,49±0,08	0,31±0,02	0,27±0,02	НД	P<0,05	НД

УНР-ВАД ассоциируется с достоверным увеличением концентрации провоспалительных маркеров ФНО-альфа и ИЛ-6 и уменьшением концентрации противовоспалительного ИЛ-10.

Концентрация компонентов комплемента снижалась с увеличением выраженности ВИЧЭ, причем в отношении С3 выявлена достоверность между всеми клиническими группами (достоверность различия группы АНР с группами УНР и ВАД — $p<0,001$, достоверность различия групп УНР и ВАД — $p<0,01$), в то время как в отношении С4 выявлены различия только между группами АНР и ВАД ($p<0,05$). Концентрация СРБ — неспецифический показатель активности системной воспалительной реакции — также увеличивалась с увеличением стадии ВИЧЭ ($p<0,001$ достоверность всех трех межгрупповых сравнений). Такое различие между тенденцией к изменению С3 и С4 объясняется, вероятно, различием в их физиологической функции: С3 — компонент системы комплемента, участвующий и в классическом (стимулируемом взаимодействием антиген — антитело), и в альтернативном (стимулируемом липополисахаридами) путях активации комплемента, отвечающий за реализацию опсонизирующей функции иммунной системы, фагоцитоза, цитолиза и хемотаксиса; С4 участвует в классическом пути активации комплемента и реализации фагоцитоза. Активация иммунных реакций приводит к избыточному потреблению белков системы комплемента и снижению их концентрации.

Изучение корреляции активности цитокинов и системы комплемента с концентрацией вирусных частиц в мононуклеарах (рис.) выявило достоверные слабые связи с показателями активности цитокинов, но не с концентрацией компонентов комплемента, вероятно, потому, что активация комплемента вторична по отношению к иммунной реакции (формирование ЦИК) и воспалению.

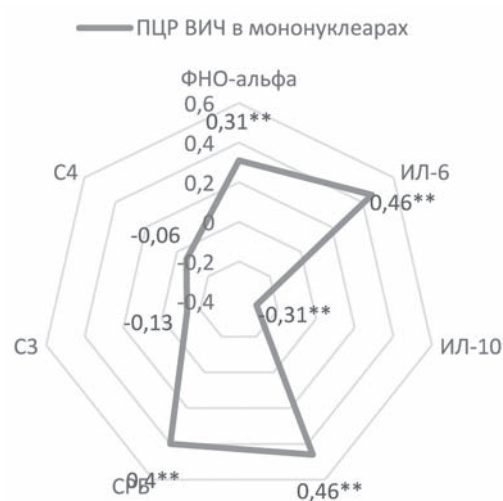


Рис. Коэффициенты корреляции между ПЦР ВИЧ в мононуклеарах и показателями активности системного воспаления и системы комплемента:
* — достоверность коэффициента корреляции.
Один знак — $p<0,05$, два знака — $p<0,01$

В ходе исследования был проведен анализ предикторной значимости различных параметров в аспекте развития симптомной ВИЧЭ. Проведен сравнительный анализ концентрации маркеров у больных с АНР по сравнению с группой УНР + ВАД, а также определена частота встречаемости симптомной ВИЧЭ в зависимости от диагностической концентрации маркеров (табл. 4).

Заключение

Максимальная предикторная значимость в аспекте развития симптомной ВИЧЭ обнаружена у провоспалительных цитокинов: увеличение концентрации ИЛ-6 выше 19,6 пг/мл ассоциируется с увеличением риска развития симптомной ВИЧЭ в 9,14 раза, увеличение концентрации ФНО-альфа выше 12,5 пг/мл — в 4,07 раза ($p<0,001$ для обоих факторов).

Таблица 4

Предикторная эффективность маркеров в аспекте развития симптомной ВИЧЭ

Показатель	Средние значения	АНР УНР + ВАД	Частота симптомной ВИЧЭ при наличии критерия	Относительный риск, % увеличения риска
			Частота симптомной ВИЧЭ при отсутствии критерия	
ФНО-альфа, пг/мл	> = 12,50	<u>9,69±0,24</u> 15,01±0,27***	117/134 (87,31%) 27 /126 (21,43%) ^{^^^}	4,07 (75,46%)
ИЛ-6, пг/мл	> = 19,6	<u>14,60±0,24</u> 29,90±0,75***	130/131 (99,24%) 14/129 (10,85%) ^{^^^}	9,14 (89,06%)
ИЛ-10, пг/мл	< = 6,09	<u>6,77±0,13</u> 5,18±0,12***	97/131 (74,05%) 47/129 (36,43%) ^{^^^}	2,03 (50,80%)
СРБ, ед	> 11,00	<u>7,93±0,38</u> 23,48±1,63***	105/131 (80,15%) 39/129 (30,23%) ^{^^^}	2,65 (62,28%)
СЗ, пг/мл	< 0,90	<u>1,39±0,10</u> 0,81±0,03***	93/124 (75,00%) 51/136 (37,5%) ^{^^^}	2,00 (50,00%)
С4, пг/мл	< = 0,30	<u>0,49±0,08</u> 0,30±0,01***	98/143 (68,53%) 46/117 (39,32%) ^{^^^}	1,74 (42,63%)

* — достоверность между показателями между группами асимптомной и симптомной ВИЧЭ, ^ — достоверность частотного различия встречаемости симптомной ВИЧЭ у детей с наличием изучаемого критерия и с отсутствием критерия. Один знак — $p < 0,05$, два знака — $p < 0,01$, три знака — $p < 0,001$.

Литература

- UNAIDS. Global AIDS Update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2016. Global AIDS Update 2016.
- UNAIDS. UNAIDS, ed Global AIDS Update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2017. UNAIDS Data 2017
- Foster CJ, Biggs RL, Melvin D, et al: Neurodevelopmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Dev Med Child Neurol* 48:677-682, 2006
- Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al: Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 146:402-407, 2005
- Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al: Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:164-171. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.163.2.164>. [Erratum in: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Apr;163(4):364]
- Patel K, Ming X, Williams PL, et al: Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among peri-natally infected children and adolescents. *AIDS* 23:1893-1894-1901, 2009
- Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, et al: Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: Effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:651-656, 2005
- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al: Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 26:1685, 2012
- Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al: Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: The PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J* 32:501-508. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31827fb19d>.
- Smith L, Adnams C, Eley B: Neurological and neurocognitive function of HIV-infected children on antiretroviral therapy. *S Afr J Child Health* 2:108-118, 2008
- Whitehead N, Potterton J, Coovadia A: The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care* 26:497-504, 2013
- Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, et al: The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS* 23:1859-1865. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832d924f>.
- Campbell T: A review of the psychological effects of vertically acquired HIV infection in infants and children. *Br J Health Psychol* 2:1-13, 2011
- Govender R, Eley B, Walker K, et al: Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol* 26:1355-1364, 2011
- Willen EJ: Neurocognitive outcomes in pediatric HIV. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 12:223-228, 2006
- Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, et al: Predicting HIV disease progression in children using measures of neuro-psychological and neurological functioning. *Pediatric AIDS clinical trials 152 study team. Pediatrics* 106:E76, 2000
- CDC1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 443:1-10, 1994
- Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al: Inequality in early childhood: Risk and protective factors for early child development. *Lancet* 378:1325-1338, 2011
- Langerak NG, du Toit J, Burger M, et al: Spastic diplegia in children with HIV encephalopathy: First description of gait and physical status. *Dev Med Child Neurol* 10.1111/dmcn.12319. [Epub ahead of print].
- Le Doaré K, Bland R, Newell M: Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics* 130: e1326-e1344, 2012

21. Abubakar A, Van Baar A, Van de Vijver FJ, et al: Paediatric HIV and neurodevelopment in sub-Saharan Africa: A systematic review. *Trop Med Int Health* 13:880-887, 2008

22. Van Rie A, Mupuala A, Dow A: Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics* 122:e123-e128, 2008

23. Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, et al. : A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders That

Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):687 – 693. 10.1093/cid/ciw399 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, et al. : Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS.* 2014;28(15):2251 – 2258. 10.1097/QAD.0000000000000400 [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]

Авторский коллектив:

Саидходжаева Сауда Набиевна — доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, к.м.н.; тел.: +998-71-260-36-58, e-mail: dr.saida25@gmail.com

Маджидова Ёкутхон Набиевна — профессор, заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, д.м.н.; тел.: +998-71-260-36-58, e-mail: madjidova1@yandex.ru

Юлдашев Кахрамон Халдарович — директор Республиканского центра по борьбе со СПИДом, д.м.н., профессор; тел.: +998-909-95-59-57, e-mail: dr.saida25@gmail.com

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВПЧ–АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Н. Белякова

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

Clinical and epidemiological features of HPV-associated head and neck cancer in Russia: results of a sample study

E.N. Belyakova

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

Резюме

В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями головы и шеи. Наиболее распространенным видом рака головы и шеи является плоскоклеточный рак, происходящий из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани. В России рак слизистой оболочки полости рта и рак ротоглотки находятся на 4-м месте в структуре злокачественных новообразований: каждый год регистрируется более 80 тыс. новых случаев. Вирус папилломы человека является основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи во многих регионах мира.

Цель: определение основных клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Методы: проведено исследование, основанное на ретроспективном анализе анамнестических сведений пациентов.

Результаты: продемонстрирована роль курения $OR=2,07$ (ДИ: 1,07–4,02), курения кальяна $OR=3,06$ (ДИ: 1,06–8,80), употребления сильно горячих напитков $OR=3,65$ (ДИ: 1,44–9,25), наличия стоматологического протеза $OR=7,32$ (ДИ: 2,77–19,31), наследственности $OR=7,38$ (ДИ: 3,07–17,76), «плохого» стоматологического статуса $OR=33,54$ (ДИ: 15,01–74,95), положительного ВПЧ-статуса в анамнезе $OR=7,31$ (ДИ: 2,77–19,31), 5 и более половых партнёров на протяжении жизни $OR=4,95$ (ДИ: 2,47–9,93) в качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Заключение: профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями головы и шеи. Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак головы и шеи, факторы риска, профилактика, эпидемиология, онкология, злокачественные новообразования.

Abstract

Recently, an increase in the incidence of all malignant neoplasms of the head and neck has been noted throughout the world. The most common type of head and neck cancer is squamous cell carcinoma, which originates from the epithelium of the oral mucosa, pharynx, and larynx. In Russia, cancer of the oral mucosa and cancer of the oropharynx are in 4th place in the structure of malignant neoplasms: more than 80 thousand new cases are registered every year. Human papillomavirus is the leading cause of increased incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in many regions of the world.

Objective: to determine the main clinical and epidemiological features of HPV-associated head and neck cancer.

Methods: a study based on a retrospective analysis of the patient's anamnestic data was carried out. Results: Demonstrated the role of smoking $OR=2.07$ (CI: 1.07–4.02), hookah smoking $OR=3.06$ (CI: 1.06–8.80), drinking strongly hot drinks $OR=3.65$ (CI: 1.44–9.25), the presence of a dental prosthesis $OR=7.32$ (CI: 2.77–19.31), heredity $OR=7.38$ (CI: 3.07–17.76), "Poor" dental status $OR=33.54$ (CI: 15.01–74.95), positive HPV status in history $OR=7.31$ (CI: 2.77–19.31), 5 or more sexual partners lifetime $OR=4.95$ (CI: 2.47–9.93) as risk factors for HPV-associated head and neck cancer. Conclusion: HPV prophylaxis plays an important role in reducing the incidence of associated head and neck malignancies. The results of the study convinced of the need for preventive measures in relation to the identified risk factors for the development of HPV-associated head and neck cancer.

Key words: human papillomavirus, head and neck cancer, risk factors, prevention, epidemiology, oncology, malignant neoplasms.

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) развивается из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани и является наиболее частым злокачественным новообразованием (ЗНО), возникающим в области головы и шеи. ПРГШ является 6-м по распространенности онкологическим заболеванием в мире: в 2018 г. было зарегистрировано 890 000 новых случаев и 450 000 смертей от данной патологии. Заболеваемость продолжает расти и к 2030 г. предположительно вырастет на 30% [1]. Ежегодно во всем мире около 52 000 новых случаев рака головы и шеи вызваны ВПЧ, в том числе 30,0% рака ротоглотки, 2,1% рака полости рта и 2,3% рака гортани [2].

Большинство случаев рака головы и шеи вызваны вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 типа, включенного во все 3 доступные в мире вакцины против ВПЧ. Чаще всего ВПЧ 16 типа обнаруживают при раке ротоглотки [3].

Наиболее эффективный метод профилактики — вакцинация против ВПЧ. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database), на июнь 2020 г. вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации 107 стран мира, из них 42 страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, в 4 странах она включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд региональных календарей профилактических прививок субъектов Федерации) [4]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи.

Цель исследования — определение основных клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Задача исследования: определить основные факторы риска и дать клинико-эпидемиологическую характеристику рака головы и шеи на основе анализа персональных анамнестических сведений и результатов выявления ВПЧ среди обследованных пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) пациентов онкологического и травматолого-ортопедического отделений университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова у больных с данными проявлениями инфекции. В исследование было включено 295 пациентов с установленным диагнозом ЗНО головы и шеи с различной

стадией патологического процесса, кодирующиеся следующими рубриками Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): губа (C00), полость рта (C01 — 06, 07, 09, 14), глотка (C10 — 13), гортань (C32). В контрольную группу было включено 200 условно здоровых пациентов без ЗНО головы и шеи травматолого-ортопедического отделения.

Проведен ретроспективный анализ результатов качественного определения ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов) в соскобе эпителиальных клеток методом ПЦР.

Данные о статусе курения, в том числе курения кальяна, о частоте потребления алкогольных напитков разной крепости, о стоматологическом статусе пациента и о количестве половых партнеров на протяжении жизни были собраны методом телефонного опроса. Интенсивность курения была оценена в единицах «пачки/лет», которая вычислялась путем подсчета числа сигарет, выкуриваемых в день, умноженного на количество лет курения и деленного на 20 [5]. При этом если участник в течение жизни отказывался от курения, то из расчета исключали годы, когда курения не было.

Расчет 95% доверительных интервалов, объема выборки, а также анализ и обработка данных проводились с помощью программ Epi Tools, Epi Info, Microsoft Office Excel 2010 и RStudio Desktop 1.2.5033. Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Критической границей достоверности была принята величина, равная 0,05.

Анализ употребления алкоголя был представлен с помощью переменных по частоте потребления алкогольных напитков разной крепости. Частота потребления алкогольных напитков указывалась с расчетом количества раз в день. Согласно рекомендациям ВОЗ, одна стандартная доза алкоголя содержит 20 г этанола [6]. Определение уровней потребления алкоголя путем пересчета на стандартные порции в день основано на материалах Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019 [7] и European Medicines Agency (EMA), 2010 [8] Умеренным потреблением считается потребление максимум 2 стандартных доз или 20 г чистого спирта в день. Рискованным потреблением считается 3—6 стандартных доз или до 60 г чистого спирта в день. Тяжелым потреблением считается 6 и более стандартных доз или 60 г и более чистого спирта в день.

Проведен анализ самооценки стоматологического здоровья пациентов. Опрос включал вопросы, касающиеся самооценки состояния зубов и десен, наличия съемных протезов и частоты посещения врача-стоматолога [9].

Результаты и обсуждение

Наиболее часто обнаруживался у пациентов с раком полости рта и раком глотки ВПЧ 16 типа — в 75,7% случаев (ДИ: 56,7 — 89,1%) и в 69,6% случаев (ДИ: 45,2 — 87,5%) соответственно, а ВПЧ 18 типа в этих группах обнаруживался в 21,6% (ДИ: 9,1 — 40,2%) и в 21,7% (ДИ: 7,3 — 45,3%) соответственно. Среди пациентов с раком гортани был выявлен только ВПЧ 16 типа — в 25% случаев (ДИ: 4,7 — 63,2%).

Курение. Исследование показало, что зависимость между курением и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, $OR = 2,07$ (ДИ: 1,07 — 4,02).

В результате исследования было установлено, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля мужчин составила 83,3% (ДИ: 65,3 — 93,6%), среди которых доля курящих мужчин на момент анкетирования составляет 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%); мужчин, куривших ранее, но бросивших на момент проведения анкетирования, — 73,3% (ДИ: 51,9 — 88,2%). Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля женщин составила 16,7% (ДИ: 6,4 — 34,7%), среди которых доля курящих женщин на момент анкетирования составляет 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%); женщин, куривших ранее, но бросивших на момент проведения анкетирования, — 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%). Доля никогда не куривших мужчин среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составила 64,5% (ДИ: 48,6 — 78,2%), а женщин — 35,5% (ДИ: 21,8 — 51,4%).

Среди курящих мужчин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи стаж курения от 5 до 10 лет был у 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%), от 11 до 20 лет — у 13,3% (ДИ: 4,3 — 31,9%), от 21 до 40 лет — у 40,0% (ДИ: 21,3 — 61,6%), от 41 до 50 лет — у 20,0% (ДИ: 7,8 — 40,5%). Среди курящих женщин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи стаж курения от 5 до 10 лет, от 11 до 20 лет и от 21 до 40 лет был у 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%) в каждой группе.

Число сигарет, выкуриваемых в день, среди мужчин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составило от 5 до 10 сигарет у 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%), от 11 до 20 — у 60,0% (ДИ: 38,4 — 78,7%), более 20 сигарет — у 13,3% (ДИ: 4,3 — 31,9%). Число сигарет, выкуриваемых в день, среди женщин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи было от 5 до 10 сигарет в день у 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%), от 11 до 20 сигарет — у 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%).

Индекс курения менее 10 «пачка/лет» среди курящих мужчин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составил 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%) и более 10 «пачка/лет» — 73,3% (ДИ: 51,9 — 88,2%). Индекс курения менее 10 «пачка/лет» среди курящих женщин с ВПЧ-ассоциированным раком го-

ловы и шеи составил 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,%) и более 10 «пачка/лет» — 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%).

Пассивное курение. Анализ результатов сравнения пассивного курения с контрольной группой свидетельствует об отсутствии статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, $OR = 1,95$ (ДИ: 0,95 — 4,03).

Среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи воздействию пассивного курения подвергались 85,7% (ДИ: 66,1 — 95,3%) мужчин и 14,3% (ДИ: 4,7 — 33,9%) женщин. Длительность воздействия пассивного курения среди мужчин была от 5 до 20 лет у 58,3% (ДИ: 34,9 — 78,9%), от 21 до 35 лет — у 16,7% (ДИ: 5,5 — 38,5%) и от 36 до 45 лет — у 25,0% (ДИ: 9,9 — 48,4%). Среди всех женщин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи длительность воздействия пассивного курения была от 5 до 20 лет.

Курение кальяна. Исследование показало, что зависимость между курением кальяна и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, $OR = 3,06$ (ДИ: 1,06 — 8,80).

Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля мужчин составила 85,7% (ДИ: 59,0 — 96,3%), а доля женщин составила 14,3% (ДИ: 3,7 — 41,0%).

Употребление алкоголя. Полученные результаты сравнения употребления алкоголя среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи с контрольной группой свидетельствуют об отсутствии статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи — $OR = 1,85$ (ДИ: 0,86 — 3,97).

Среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля умеренного потребления алкоголя составляет 33,3% (ДИ: 17,3 — 53,5%). На долю рискованного потребления алкоголя среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 55,6% (ДИ: 35,7 — 74,0%). На долю тяжелого потребления алкоголя среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 11,1% (ДИ: 3,6 — 27,3%).

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи чаще всего предпочитали некрепленое вино (сухое, шампанское — крепость до 12%), на долю которого приходится 38,7% (ДИ: 24,5 — 54,6%). Доля потребления крепких спиртных напитков (водка, коньяк, самогон) составляет 32,3% (ДИ: 19,2 — 48,0%), а доля потребления пива — 29,0% (ДИ: 16,7 — 44,6%).

Тонзиллэктомия. Полученные результаты сравнения пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи с контрольной группой свидетель-

ствуют об отсутствии статистической значимости связи между наличием в анамнезе жизни тонзиллэктомии и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, OR=0,63 (95% ДИ: 0,18 – 2,24).

Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи тонзиллэктомия в анамнезе жизни встречается в 4,8% (ДИ: 1,8 – 11,2%) случаев, а отсутствие тонзиллэктомии – в 95,2% (ДИ: 88,8 – 98,2%) случаев.

Наличие стоматологического протеза. Исследование показало, что зависимость между наличием стоматологического протеза и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR=7,32 (95% ДИ: 2,77 – 19,31).

На долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих стоматологический протез, приходится 21,0% (ДИ: 12,9 – 31,4%), а на долю пациентов без стоматологического протеза приходится 79,0% (ДИ: 68,6 – 87,1%).

Наследственность. Исследование показало, что зависимость между отягощенной наследственностью и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR=7,38 (95% ДИ: 3,1 – 17,8%).

На долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих отягощенную наследственность, приходится 25,8% (ДИ: 16,9 – 36,7%), а на долю пациентов с неотягощенной наследственностью приходится 74,2% (ДИ: 63,3 – 83,1%).

Стоматологический статус. Исследование показало, что зависимость между «плохим» стоматологическим статусом и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR=33,5 (95% ДИ: 15,0 – 17,8%).

На долю пациентов основной группы, оценивающих состояние своих зубов и десен как «хорошее», приходится 16,3% (ДИ: 12,5 – 20,6%), среди которых доля пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи составила 6,3% (ДИ: 2,3 – 14,3%). Оценили состояние своих зубов и десен как «удовлетворительное» 35,3% (ДИ: 30,1 – 40,7%) пациентов, среди которых 17,3% (ДИ: 11,4 – 24,9%) с ВПЧ-положительным раком головы и шеи. На долю пациентов основной группы, оценивающих состояние полости рта как «плохое», приходится 47,8% (ДИ: 42,3 – 53,3%), среди которых 19,9% (ДИ: 14,2 – 26,6%) с ВПЧ-положительным раком головы и шеи. 0,7% (ДИ: 0,2 – 1,9%) пациентов основной группы не смогли оценить свой стоматологический статус.

ВПЧ-статус в анамнезе. Исследование показало, что зависимость между наличием ВПЧ-статусом в анамнезе и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой OR=7,3 (95% ДИ: 2,8 – 19,3%).

Среди пациентов с раком головы и шеи 15,9% (ДИ: 12,2% – 20,2%) сообщили о наличии вирусных бородавок различной локализации в анамнезе, из них у 27,7% (ДИ: 17,3% – 40,3%) был диагностирован ВПЧ-ассоциированный рак головы и шеи.

Количество половых партнеров на протяжении жизни. Исследование показало, что зависимость между наличием 5 и более половых партнеров на протяжении жизни и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR=4,95 (ДИ: 2,47 – 9,93).

О наличии одного постоянного полового партнера на протяжении жизни сообщили 13,6% (ДИ: 10,2 – 17,6%), из них 30,0% (ДИ: 18,6 – 43,9%) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи. О 2 – 4 половых партнерах в течение жизни сообщили 56,6% (ДИ: 51,1 – 62,0%) пациентов основной группы, из них на долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 16,8% (ДИ: 11,9 – 22,6%). О 5 и более половых партнерах сообщили 29,8% (ДИ: 25,0 – 35,1%), из них 25,0% (ДИ: 17,3 – 34,1%) пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

Среди лиц, имевших 5 и более половых партнеров на протяжении жизни, о практике орального секса сообщили 12,5% (ДИ: 7,2 – 19,9%), среди которых на долю пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи приходится 36,4% (ДИ: 16,7 – 61,0%).

Согласно литературным данным, ВПЧ является причиной от 0 до 44% случаев рака полости рта, от 0 до 86% – ротоглотки, от 0 до 36% – гортани. Столь большой разброс может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [10]. При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи более 90% случаев связаны с ВПЧ 16 типа [11]. В одном из недавних исследований было показано, что ВПЧ 16 типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2%), в зависимости от локализации рака. Так, 83,0% ВПЧ 16 типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8% – в полости рта и 50,8% – в гортани [12].

В качестве основного фактора риска инфицирования опасными типами ВПЧ является количество сексуальных партнеров на протяжении жизни, практикующих оральный секс, причем в мужской популяции количество половых партнеров в течение жизни в 3 раза больше, чем в женской популяции. Примечательно, что инфицируются намного чаще мужчины от женщин, чем наоборот [13]. Половое различие в частоте инфицирования ВПЧ можно объяснить слабовыраженным и непродолжительным иммунным ответом после развития первичной генитальной инфекции у мужчин, и, как следствие, – снижением защиты при повторном инфицировании во время орального контакта.

В противоположность этому высокий уровень иммунного ответа у лиц женского пола в самых обычных условиях снижает риск повторного инфицирования опасным 16 типом ВПЧ на 50% [14].

Курение табака International Agency for Research on Cancer (IARC) относит к достоверному фактору риска развития рака [15]. Риск возникновения рака носоглотки на 59% выше среди курильщиков [16]. Исследование показало, что курение имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе в 2 раза больше, по сравнению с контрольной. Курение кальяна имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 3 раза, по сравнению с контрольной.

Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60% выше у людей, которые теряют более 6 зубов, то есть риск увеличивается с увеличением количества потерянных зубов [17]. Риск рака полости рта на 42% выше у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в 4 раза выше у людей с неподходящими протезами [18]. Связь между состоянием полости рта и риском ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучен. Tezal M. et al. обнаружили повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным [19], OR = 2,61 (95% ДИ: 1,58 – 4,30). Исследование показало, что наличие стоматологического протеза имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 7 раз по сравнению с контрольной, а шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с «плохим» стоматологическим статусом больше в 33 раза по сравнению с контрольной.

В результате исследования было установлено, что наличие онкологических заболеваний среди близких родственников пациента имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с наличием наследственного фактора больше в 7 раз, по сравнению с контрольной.

Возможным свидетельством связи между ВПЧ-ассоциированными ЗНО и другими ВПЧ-ассоциированными состояниями может являться наличие, например, вирусных бородавок в анамнезе у больных с раком головы и шеи. В результате исследования было установлено, что шансы

развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с положительным ВПЧ-статусом больше в 7 раз, по сравнению с контрольной. То есть положительный ВПЧ-статус имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Риск развития рака ротоглотки, миндалин и основания языка выше среди людей с большим количеством половых партнеров, практикующих оральный секс, а также среди людей, начавших половую жизнь в более раннем возрасте, и у мужчин, которые когда-либо имели половые контакты с мужчинами, что подтверждает половой путь передачи ВПЧ [20]. Исследование показало, что 5 и более половых партнеров на протяжении жизни имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 5 раз по сравнению с контрольной.

Большинство ВПЧ-положительных форм рака головы и шеи связаны с ВПЧ 16 и 18 типов [13]. Эти два типа также присутствуют в большинстве злокачественных новообразований аногенитальных органов и шейки матки [14], что можно частично объяснить изменениями в сексуальном поведении в последние десятилетия. Фактически в XXI в. произошло снижение возраста начала половой жизни, увеличение числа партнеров, практикующих оральный секс [21], а также свободный доступ к сайтам онлайн-знакомств [22]. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральный секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [13].

В литературе не так много исследований, посвященных определению зависимости наличия ВПЧ от возраста больных. Только один автор отмечает, что при плоскоклеточном раке ротоглотки ВПЧ 16 типа определяется чаще всего у людей молодого возраста [21]. Проведенный анализ установил средний возраст потенциально ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, который составил 58,6 лет, что соответствует литературным данным [22].

Исследования показали, что ВПЧ-положительный рак головы и шеи может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [23] и высшим образованием [24].

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзиллэктомий за последние 50 лет [25]. Количество тонзиллэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тыс. (1965 г.) до 289 тыс. (2010 г.) [26].

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [27]. Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [28]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18 и низкого онкогенного риска — 6 и 11.

Меры по предотвращению реализации механизма передачи направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества половых партнёров, практикующих оральный секс), главным образом, путём санитарно-просветительской работы среди населения. В настоящее время перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения.

Вакцинация несет позитивные ожидания в направлении сокращения заболеваемости раком ротоглотки, однако первые результаты будут получены не ранее 2060 г. По крайней мере, первые данные по оценке эффективности ВПЧ-вакцин в отношении частоты генитального инфицирования в женской популяции уже продемонстрировали серьезные успехи [28].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи должен быть использован в дальнейшей разработке направлений оптимизации систем эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции. Продемонстрирована роль курения, курения кальяна, употребления сильно горячих напитков, наличия стоматологического протеза, наследственности, «плохого» стоматологического статуса, положительного ВПЧ-статуса в анамнезе, 5 и более половых партнёров на протяжении жизни в качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Требуется более детального изучения такой фактор риска, как наличие в анамнезе жизни у онкологических больных оральных половых контактов и количество половых партнеров, практикующих оральный секс.

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями головы и шеи.

Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Результаты анализа клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи могут быть использованы в дальнейшей разработке направлений оптимизации систем эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции.

Литература

1. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941 – 1953 (2019).
2. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8, e180–e190. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>
3. Chaturvedi A. K., Anderson W. F., Lortet-Tieulent J., Curado M. P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P. S., Bray F., Gillison M. L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870
4. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization programme. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx.
5. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 960 с.
6. Алкоголь и онкологические заболевания в Европейском регионе ВОЗ. Призыв к более активной профилактике. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP); 2019 (https://www.shaap.org.uk/images/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf).
8. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London: European Medicines Agency (EMA); 2010 (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf).
9. Oral health surveys: basic methods — 5th ed. Geneva, World Health Organization, 2013
10. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., Cengiz M., Gullu I., & Guler Tezel G. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2018; 18(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.
11. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D. C., Gheit T., Olshan A. F., Wisniewski K., Wunsch-Filho V., Toporcov T. N., Tajara E. H., Levi J. E., Moyses R. A., Boccia S., Cadoni G., Rindi G., Ahrens W., Merletti F., Conway D. I., Wright S., Carreira C., Renard H., Chopard P., McKay-Chopin S., Scelo G., Tommasino M., Brennan P., D'Souza G. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 2017; 140(9): 1968–75. doi:10.1002/ijc.30608
12. Castellsagué X., Alemany L., Quer M. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016; 108(6): djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403

13. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017;167:714–724. doi: 10.7326/M17-1363

14. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent.* 2018;9:e12313. doi: 10.1111/jicd.12313

15. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.

16. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582

17. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074

18. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology.* 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002

19. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* 2012; 138 (7): 669. doi: 10.1001/archoto.2012.873

20. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med.* 2004; 27: 172-184. doi: 10.1207 / s15324796abm2703_5

21. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav.* 2017; 46: 1641-1652. doi: 10.1007 / s10508-015-0656-4

22. Kingma D. W., Allen R. A., Moore W., Caughron S. K., Melby M., Gillies E. M. et al. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. *Anticancer Res.* 2010; 30 (12): 5099-104

23. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman MT, Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch CF, Wentzensen N., Jordan RC, Altek-ruse S., Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10; 29 (32): 4294-301. doi: 10.1200 / JCO.2011.36.4596

24. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596

25. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160(5):814–819. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.041

26. Surgical operations in short stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat.* 1971;13(April):1–8

27. Дьяков, И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины / И.А. Дьяков // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108.

28. Хрянин, А.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции / А.А. Хрянин, О. Решетников. Л.А. Коломиец // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №5. – С. 49–55.

References

1. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941-1953 (2019).

2. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020, 8, e180 – e190. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>

3. Chaturvedi A. K., Anderson W. F., Lortet-Tieulent J., Curado M. P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P. S., Bray F., Gillison M. L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4550-9. doi: 10.1200 / JCO.2013.50.3870

4. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization program. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx.

5. Pulmonology: national guidelines / ed. A.G. Chuchalin. – М.: GEOTAR-Media. 2009. – 960 p.

6. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP); 2019 (https://www.shaap.org.uk/images/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf).

8. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London: European Medicines Agency (EMA); 2010 (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf).

9. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. Geneva, World Health Organization, 2013

10. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., Cengiz M., Gullu I., & Guler Tezel G. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.

11. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler DC, Gheit T., Olshan AF, Wisniewski K., Wunsch-Filho V., Toporcov TN, Tajara EH, Levi JE, Moyses RA, Boccia S., Cadoni G., Rindi G., Ahrens W., Merletti F., Conway DI, Wright S., Carreira C., Renard H., Chopard P., McKay-Chopin S., Scelo G., Tommasino M., Brennan P., D'Souza G. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 2017; 140 (9): 1968–75. doi: 10.1002 / ijc.30608

12. Castellsagué X., Alemany L., Quer M. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016; 108 (6): djv403. doi: 10.1093 / jnci / djv403

13. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017; 167: 714-724. doi: 10.7326 / M17-1363

14. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent.* 2018; 9: e12313. doi: 10.1111 / jicd.12313

15. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.

16. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582

17. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational

Studies. PLoS ONE. 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074

18. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002

19. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2012; 138 (7): 669. doi: 10.1001 / archoto.2012.873

20. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med*. 2004; 27: 172-184. doi: 10.1207 / s15324796abm2703_5

21. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav*. 2017; 46: 1641-1652. doi: 10.1007 / s10508-015-0656-4

22. Kingma D. W., Allen R. A., Moore W., Caughron S. K., Melby M., Gillies E. M. et al. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. *Anticancer Res*. 2010; 30 (12): 5099-104

23. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman MT, Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch CF, Wentzensen N., Jordan RC, Altek-ruse S., Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10; 29 (32): 4294-301. doi: 10.1200 / JCO.2011.36.4596

24. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596

25. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics*. 2012; 160 (5): 814-819. doi: 10.1016 / j.jpeds.2011.11.041

26. Surgical operations in short - stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat*. 1971; 13 (April): 1–8

27. Dyakov, I.A. Pharmacoeconomic efficacy of a quadrivalent vaccine. // *Medical advice*. – 2016. – No. 19. – P. 103-108.

28. Khryanin A. A. Reshetnikov O., Kolomiets L. A. New opportunities for the prevention of human papillomavirus infection. // *Bulletin of Dermatology and Venereology*. – 2009. – No. 5. – pp. 49–55.

Автор:

Белякова Екатерина Николаевна — аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-977-642-65-14, e-mail: belyakova_e_n@student.sechenov.ru

КОНЦЕПЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ЛЕПТОСПИРОЗЕ

Д.Л. Мойсова, В.Н. Городин

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

The concept of hemostasis disorders in severe leptospirosis

D.L. Moiseva, V.N. Gorodin

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель: создать концепцию диагностики и терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе.

Материалы и методы. В исследование вошли 505 больных тяжелым лептоспирозом (474 с благоприятным исходом заболевания и 31 пациент с летальным исходом). С помощью комплекса специальных методов исследования гемостаза определяли вариант коагулопатии. Проводили оценку влияния переливания тромбоцитного концентрата, проведения плазмообмена и различной тактики глюкокортикоидной терапии на выживаемость пациентов и коррекцию нарушений гемостаза. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана – Мейера с моделью пропорциональных интенсивностей Кокса. Рассчитывали относительный риск с 95 % доверительным интервалом RR [CI].

Результаты: применение ранней диагностики вариантов коагулопатии и использование дифференцированных схем терапии в зависимости от варианта нарушения гемостаза привело к снижению летальности с 16,45 % до 11,5 %, уменьшению расходов тромбоцитного концентрата и СЗП.

Заключение: при тяжелом лептоспирозе развивается многовариантная патология гемостаза: изолированная тромбоцитопения (38 %) с тромботической микроангиопатией (20,5 %), ДВС-синдром (37,1 %), уремическая коагулопатия (4,9 %), печеночная коагулопатия (3,4 %). Патогенетически оправдано проведение плазмообмена при тромботической микроангиопатии; а также с целью сокращения объема плазмы при ДВС-синдроме с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией. Глюкокортикостероиды при изолированной тромбоцитопении могут быть эффективны и безопасны в режиме и «средних доз», и в виде «пульс-терапии» при соблюдении следующих условий: острое почечное повреждение III степени по AKIN и отсутствие почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Основным показанием к трансфузии тромбоцитного концентрата при тяжелом лептоспирозе является крайне тяжелая тромбоцитопения (4 ст.) с активным жизнеугрожающим кровотечением на момент трансфузии.

Ключевые слова: лептоспироз, гемостаз, плазмообмен, тромбоцитный концентрат, глюкокортикоиды.

Abstract

The purpose of the research to create a concept for diagnostics and therapy of hemostasis disorders of patients with severe leptospirosis.

Patients and Methods. The study included 474 patients with severe serologically confirmed leptospirosis with a favorable outcome of the disease and 31 patients with fatal outcome (total 505 people). Variant of coagulopathy was determined by using a set of special methods for studying hemostasis. The influence of platelet concentrate transfusion, plasma exchange and various tactics of glucocorticoid therapy on patient survival and correction of hemostasis disorders was evaluated. Survival analysis was made using Kaplan-Meier method with a Cox proportional intensity model. Relative risk (RR) was calculated with a 95 % confidence interval (CI).

Results: the use of early diagnosis of coagulopathy variants and the use of a differentiated therapy regimen in the choice of the variant of hemostasis disorder led to a decrease of mortality from 16.45 % to 11.5 % and decrease in the consumption of platelet concentrate and fresh frozen plasma.

Conclusion: patients with severe leptospirosis develop a multivariate hemostatic pathology: isolated thrombocytopenia (38 %) with thrombotic microangiopathy (20,5 %), disseminated intravascular coagulopathy (37,1 %), uremic coagulopathy (4,9 %), hepatic coagulopathy (3,4 %). Plasma exchange in thrombotic microangiopathy is pathogenetically justified. Also, plasma exchange is pathogenetically justified in order to reduce plasma volume in DIC syndrome with consumption coagulopathy and hepatic coagulopathy. The use of GCS in isolated thrombocytopenia can be effective and safe in both “medium doses” and in the form of “pulse therapy” if the following conditions are met: acute renal injury (AKI) III stage according to AKIN and the absence of renal replacement therapy (RRT). The main indication for platelet concentrate transfusion in severe leptospirosis is extremely severe thrombocytopenia (grade 4) with active life-threatening bleeding at the time of transfusion.

Key words: leptospirosis, hemostasis, plasma exchange, platelet concentrate, glucocorticoids.

Введение

Лептоспироз — широко распространенный острый нетрансмиссивный зооноз [1]. В России лептоспироз встречается на 58 административных территориях и традиционно актуален для Краснодарского края [2]. Последние 20 лет основной причиной летальных исходов при лептоспирозе является полиорганная недостаточность с развитием дисфункции в системе гемостаза [3–5]. Патогенез гемостазиологических нарушений при лептоспирозе сложен и не сводится только к ДВС-синдрому. Характерную для лептоспироза тяжелую тромбоцитопению объясняют миелотоксическим действием лептоспиры [6], постагрегационным [7, 8] или аутоиммунным механизмами [9]; а эндотелиальную дисфункцию объясняют иммунным васкулитом [10] или септической коагулопатией [11, 12]. За последние годы значительно изменились представления о патологии системы гемостаза хирургических и септических больных, разработана стратегия упреждения и коррекции различных коагулопатий [13, 14]. Однако при лептоспирозе данные аспекты требуют более детального изучения для оптимизации интенсивной терапии нарушений гемостаза, что приобретает большое научное и практическое значение.

Цель исследования — создать концепцию диагностики и терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе.

Задачи исследования

1. Определить клиничко-лабораторные проявления патологии системы гемостаза при тяжелом лептоспирозе в зависимости от исходов болезни.
2. Дать характеристику мультивариантных нарушений гемостаза при лептоспирозе и факторов, способствующих их формированию.
3. Определить эффективность плазмообмена, переливания тромбоцитного концентрата, различных режимов ГКС-терапии в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе.
4. Определить особенности терапии различных вариантов коагулопатий при лептоспирозе, оценить эффективность предложенных алгоритмов диагностики и лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования предполагал поэтапное решение поставленных задач, для чего были сформированы соответствующие группы пациентов (рис. 1). Суммарно в настоящую работу включены данные 505 больных лептоспирозом (474 с благоприятным исходом заболевания и 31 с летальным исходом). Клиническое наблюдение за больными осуществлялось на базе стационара Специализированной клинической инфекционной больни-

цы МЗ Краснодарского края (главный врач д.м.н. В.Н. Горodin) в период с 1997 по 2017 г.



Рис. 1. Дизайн исследования

Набор группы здоровых людей (доноров крови) осуществлялся на базе Краевой станции переливания крови. Обследование и пациентов, и доноров проводилось после подписания ими добровольного информированного согласия. Критериями включения пациентов в группы для решения первой задачи были: возраст 15 лет и старше, лабораторно подтвержденный диагноз лептоспироза (у 72% на основании обнаружения антител в реакции микроагглютинации, у 28% — в Байрам-Али слайд агглютинации) и тяжелая форма инфекции. Из 505 наблюдавшихся больных лептоспирозом преобладали мужчины (94%). Средний возраст больных лептоспирозом составил $42,7 \pm 13,7$ года. Для характеристики больных, находившихся под наблюдением, использовали упрощенную классификацию [15]. Желтушная форма зарегистрирована у 419 пациентов (83%), безжелтушная — у 86 (17%). В течении заболевания выделяли 3 периода: начальный (ранний), разгара (органных поражений), реконвалесценции. В разгаре лептоспироза регистрировали следующую органную дисфункцию (табл. 1), диагностированную в соответствии с международными дефинициями [16]. Для объективизации и контроля в динамике состояния больных использовали оценку органной недостаточности по шкале SOFA.

Для определения признаков печеночной коагулопатии из группы пациентов с печеночной дисфункцией (ПД), основываясь на дифференциальной диагностике коагулопатий по И.Б. Заболотских и др. [13], выделили печеночную коагулопатию (ПК). Критерии включения в группу ПК: отсутствие острого почечного повреждения (содержание креатинина в крови — N), наличие умеренной трансаминазной активности (АлТ 5N) и статистически значимо сниженные уровни ПТИ и фибриногена в сравнении с группой здоровых доноров. Для определения признаков уремичес-

Таблица 1

Органная дисфункция у обследованных больных

Органная дисфункция у больных лептоспирозом в исследовании	Больные с благоприятным исходом		Больные с летальным исходом	
	абс.	%	абс.	%
Септический шок	291	61,4	28	90,3
Острое почечное повреждение	344	72,6	31	100
Острая печеночная дисфункция	392	82,7	30	96,8
Острая печеночно-почечная дисфункция	305	64,3	30	96,8
Острый респираторный дистресс-синдром	148	31,2	30	96,8
Церебральная недостаточность	53	11,2	14	45,2
Нарушение гемостаза	395	83,3	31	100

кой коагулопатии из группы пациентов с изолированным острым почечным повреждением (без печеночной дисфункции) выделили пациентов с 3-й стадией ОПП, тромбоцитопенией со снижением площади ристомидиновой агрегации (Sar) и нормальными значениями РКФМ и D-димера. Для характеристики ДВС-синдрома при лептоспирозе выделяли группу с неявным (лабораторным) ДВС-синдромом и с наличием клинического (явного) ДВС-синдрома согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу ISTH [17]. Фенотип ДВС-синдрома определяли с помощью результатов электрокоагулографии (ЭкоГ).

Критерием включения в группу изолированной тромбоцитопении (ИТ) было снижение количества тромбоцитов $150 \times 10^9/\text{л}$, а критериями исключения — признаки печеночной, уремической коагулопатии и ДВС-синдрома. Обязательным критерием исключения было повышение D-димера.

Разработка алгоритма прогнозирования и дифференциальной диагностики вариантов коагулопатий подробно описана нами в ранее опубликованной работе [18].

Для изучения эффективности плазмообмена (ПО) в терапии тяжелых форм лептоспироза нами

были сформированы 2 группы больных (табл. 2).

Первую группу составили 50 человек с тяжелым течением лептоспироза, в лечении которых ПО (и другие эфферентные методы) не использовали. Во вторую группу вошли 17 человек, которым проводился ПО. Процедуру ПО выполняли от 1 до 4 раз, состояние (в том числе лабораторные показатели) оценивали до и сразу после первой процедуры. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, тяжести ПОН, основным лабораторным показателям. Группы сравнения были рандомизированы таким образом, чтобы наличие и режим гепаринотерапии, ГКС и антибактериальной терапии не влияли на результаты исследования. Далее больных с применением в лечении только ПО сравнивали с группой пациентов с ПО и почечно-заместительной терапией (ПЗТ) и с использованием в терапии только ПЗТ. Критерием включения было проведение вышеупомянутых методов детоксикации в среднем на 8–10-й дни болезни. А также влияние ПО оценивали при различных вариантах коагулопатии: с ИТ и ДВС-синдромом.

Для оценки эффективности переливания тромбоцитного концентрата (ТК) в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе сформировали две группы. Группу 1 составили

Таблица 2

Дизайн отработки методов терапевтической коррекции нарушений гемостаза

Эффективность плазмообмена в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе				
Только ПО, n = 17	ПО + ПЗТ, n = 21	Только ПЗТ, n = 20	ПО и другие методы ЭД не использовались n = 50	Проспективное сравнительное рандомизированное исследование
Группа ПО + (ПО + ПЗТ) n = 38				
ИТ, n = 22	ДВС, n = 13			
Эффективность переливания тромбоконцентрата в коррекции гемостазиологических нарушений при лептоспирозе				
Использовали трансфузию, n = 20			Трансфузию ТК не применяли, n = 11	
Влияние режимов ГКС-терапии на состояние системы гемостаза				
Применяли ГКС, n = 67				Не использовали ГКС, n = 53
«Пульс»-дозы ГКС, n = 19		Режим «средних доз» ГКС, n = 48		
ИТ, n = 9	ДВС, n = 9	ИТ, n = 18	ДВС, n = 28	

20 пациентов (из них — 4 человека с летальным исходом), которым с целью коррекции тромбоцитопении проводили трансфузию ТК. Группу 2 составили 11 пациентов (из них — 4 человека с летальным исходом), в лечении которых трансфузия ТК не применялась. Статистически значимой разницы в показателях основных лабораторных тестов оценки состояния гемостаза не получено. Переливание тромбоцитного концентрата проводили в дозе 4–5 единиц одномоментно. Уровень тромбоцитов определяли через 1 ч и 24 ч после трансфузии.

Для определения целесообразности применения ГКС (преднизолон и/или дексаметазон для парентерального введения) выделили группу больных, в лечении которых ГКС не применялись (53 человека). В группу сравнения вошли 67 человек с терапией ГКС. Критериями включения в группы сравнения была тяжелая ПОН с 16 и более баллами по шкале SOFA. Баллы SOFA регистрировали при поступлении пациентов в стационар, затем на 2–3-й день пребывания. Далее сравнили пациентов с пульс-режимом (в суточной дозе > 10 мг/кг в течение 1–5 дней) введения ГКС (19 человек) и больных с режимом средних доз (в суточной дозе < 10 мг/кг, чаще 300–420 мг в сутки, от 1 до

14 дней) ГКС (48 пациентов). В группы вошли только те пациенты, которым до 2–3-х суток еще не проводились методы экстракорпоральной детоксикации (ПЗТ, ПО, гемосорбция и др.). ГКС назначали с первого дня поступления в стационар. Всем больным применяли профилактику стресс-язв желудка. Переливание тромбоцитного концентрата больным сравниваемых групп не проводилось. Для определения влияния ГКС на различные варианты патологии гемостаза сравнивали пациентов с ИТ и ДВС-синдромом (см. табл. 2).

Для отработки алгоритмов терапии различных вариантов коагулопатии и оценки эффективности диагностических и лечебных мероприятий выделены две группы сравнения: больные, находившиеся на лечении в 2010–2014 гг., и группа валидации с 2015 по 2017 г. (см. рис. 1). Группу валидации составили 30 человек, у которых при поступлении в стационар определялся вид коагулопатии и проводилась дифференцированная терапия с учетом установленных особенностей.

В обследовании всех больных лептоспирозом использовали специальные методы исследования системы гемостаза (табл. 3).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica version

Таблица 3

Общая характеристика используемых лабораторных тестов

Определяемый показатель/ли	Используемая аппаратура	Метод / автор методики	n
Общий анализ крови, эритроцитарные и тромбоцитарные индексы	Анализаторы Sysmex KX-21N (Roche, Швейцария) и Beckman Coulter LH 500 (USA)	Методика фирмы производителя	505
ЭКоГ	Коагулограф «Н-334» (Россия)	Ветлицкая Н.А., 1989	161
Биохимическая коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, ТВ, ПТИ, МНО, фибриноген, АТ-III)	Автоматический коагулометр Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens)	Методика фирмы	400
РКФМ		Ортофенантролиновый тест (Баркаган З.С. Момот А.П., 1999)	386
D-димер	Автоматический коагулометр Sysmex CS-2100i/CS-2000i (Siemens)	Реактивами Innovance D-Dimer (Siemens)	40
Миелограмма (исследование пунктатов костного мозга)	Камеры Горяева и Фукса — Розенталя, микроскоп бинокулярный	Стандартная методика	20
Агрегация тромбоцитов	Агрегометр AP 2110 «Сонар» (г. Минск, 1998г.)	По методикам фирмы	400
Свободный гемоглобин плазмы крови	ФЭК	Метод Бинга в модификации (1966 г)	144
Г-6-ФДГ	Анализатор Carmay«Livia»	Реактивами Sentinel ch.	50
Фактор Виллебранда	Агрегометр AP 2110 «Сонар» (г. Минск, 1998г.)	Ристомин-кофакторная активность по методике фирмы	400
Антитромбоцитарные антитела IgG в сыворотке крови		РНИФ	20

10. Для оценки характера распределения (нормальное и ненормальное) в совокупности по выборочным данным использовали тест Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные величины были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (Mean $\pm$ SE). При распределениях, не являющихся нормальными, использовали медиану и интерквартильный размах (в виде 25% и 75% процентилей) (Me [CI]). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана — Мейера с моделью пропорциональных интенсивностей Кокса. Рассчитывали отношение рисков отношение шансов OR с 95% доверительным интервалом RR [CI].

Результаты и обсуждение

Проявления геморрагического синдрома (ГС) выявлены у 267 пациентов (56%) с тяжелым течением лептоспироза и у 31 (100%) больного с летальным исходом. Геморрагические проявления соответствовали, в основном, гематомно-петехиальному типу кровоточивости 1–2 степени по классификации ВОЗ. Мелкоточечная геморрагическая сыпь в виде петехий на коже являлась самым частым (у выживших — 17,7%, у больных с летальным исходом — 71%) проявлением ГС. Петехии на слизистых не были характерны для больных лептоспирозом. Частота регистрации петехиальной сыпи статистически значимо ($p < 0,05$) зависела от степени тромбоцитопении: при тромбоцитопении 4 степени ($\times 20 \cdot 10^9/\text{л}$) петехии отмечены в 40,4% случаев, что существенно чаще, чем во всех остальных группах. Постинъекционные гематомы (2-я степень кровоточивости по ВОЗ) среднего размера (7–8 см в диаметре) с одинаковой частотой регистрировались в начальном периоде и периоде разгара лептоспироза у 15% пациентов. Геморрагический герпес являлся самым первым признаком ГС, появлялся в среднем на $3,0 \pm 0,2$ день болезни в 7% случаев. Субконъюнктивальные кровоизлияния регистрировались у 15,4% на $4,2 \pm 0,6$ день болезни, чаще занимали 1/4 или 1/3 видимой поверхности глазного яблока. Носовые кровотечения появлялись рано, в 96% случаев отмечены кровотечения 1 степени (по шкале ВОЗ). Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) зарегистрировано у 5,3% выживших пациентов и у 32,3% больных с летальным исходом. Легочное кровотечение было абсолютно фатальным проявлением ГС, зарегистрировано у 9,7% умерших больных. Обильная геморрагическая мокрота появлялась на $3,5 \pm 0,9$ день болезни и знаменовала развитие ОРДС ранней экссудативной стадии по типу тотального геморрагического отека легких. Помимо легочного кровотечения, факторами риска летального исхода являлись: одновременное наличие 3 и более ге-

моррагических симптомов (OR = 19,2 [8,5 – 43,2]); петехиальная сыпь на коже множественных локализаций (OR = 11,4 [5,1 – 26,6]); желудочно-кишечное кровотечение (OR = 8,6 [3,7 – 20,1]); макрогематурия (OR = 5,2 [1,9 – 14,0]); постинъекционные гематомы (OR = 4,2 [2,0 – 9,1]). Принципиально важно, что клиника нарушений гемостаза при лептоспирозе представлена не только признаками геморрагического синдрома, но и симптомами тромбообразования. Клинические признаки тромбообразования выявлены у 72% пациентов. Кожными признаками были: мраморность, появление неравномерной фиолетовой окраски и, наконец, посинение конечностей. Проявлениями тромбообразования в сосудах почек у 381 (72,6%) больного тяжелым лептоспирозом являлись олигурия, азотемия с развитием ОПП. Типичным респираторным проявлением универсального тромбообразования являлся ОРДС, который в нашем исследовании отмечен у тяжелых больных лептоспирозом в 35,2% случаев (31,2% при благоприятном и в 96,8% при летальном исходе). Важнейшим фактором риска летального исхода стала острая панкреатодисфункция (OR = 39,31 [16,7 – 92,52]).

В общей группе наблюдения ($n = 505$) тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$) зарегистрирована у 86,9% больных тяжелым лептоспирозом, из них в 100% случаев при летальном исходе ($n = 31$). В среднем уровень тромбоцитов в общей группе составил $110,9 \pm 23,8 \times 10^9/\text{л}$, а в группе с летальным исходом — $38,98 \pm 5,1 \times 10^9/\text{л}$. При неблагоприятном исходе болезни тромбоцитопения легкой степени не зарегистрирована, а крайне тяжелая отмечена у 38,71% больных. У пациентов с благоприятным исходом заболевания тромбоцитопения появлялась уже на вторые сутки (Me — $124,0 \times 10^9/\text{л}$), максимального снижения тромбоциты достигали на 5–6-й день болезни (рис. 2). У больных с фатальным исходом уже к 4-м суткам развивалась крайне тяжелая (4 ст.) тромбоцитопения. Начиная с 3-го дня (до 3-х суток данные по больным с летальным исходом отсутствуют) уровень тромбоцитов у группы погибших

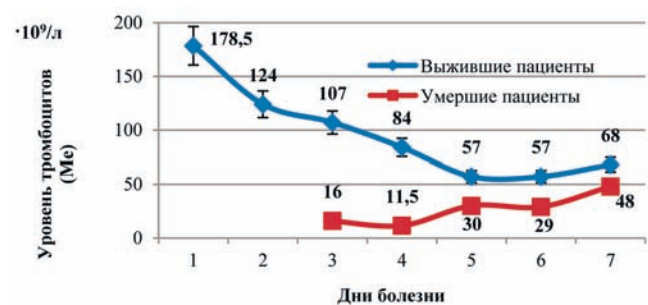


Рис. 2. Количество тромбоцитов в начальном периоде (на 1-й неделе) у больных лептоспирозом с тяжелым течением в зависимости от исхода

от лептоспироза больных был ниже ($p < 0,05$), чем в группе выживших. На 2-й и 3-й неделях болезни также наблюдались значимые ($p < 0,05$) различия в количестве тромбоцитов в зависимости от исхода. Максимальное отношение шансов найти фактор риска при летальном исходе ($OR = 20,4 [8,87 - 45,3]$) было при уровне тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения легкой степени ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) всегда была ассоциирована с выживанием.

При сравнении агрегатограмм выживших и умерших больных выявлены статистически значимые различия степени ристомидиновой агрегации ($84,8 \pm 3,8$ и $41,9 \pm 1,3\%$ соответственно), скорости ($54,7 \pm 9,4$ и $35,5 \pm 1,2\%/мин$) и площади агрегации (рис. 3).

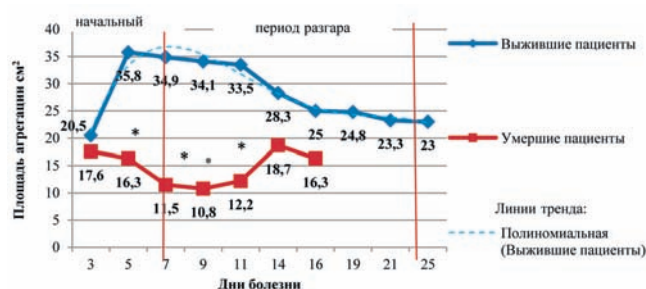


Рис. 3. Динамика величины Sаg ристомидиновой агрегатограммы у больных с тяжелым течением лептоспироза и различными исходами заболевания (* — $p < 0,05$ в сравнении с выжившими пациентами)

Выполнив стерильную пункцию 20 больным лептоспирозом, мы определили полноценное костномозговое кроветворение, подчиняющееся принципу обратной связи. В общей группе больных количество мегакариоцитов ($0,5 \pm 0,09\%$) статистически значимо не отличалось от нормы. Получена тесная обратная корреляционная связь ($r = -0,77$) между показателями тромбоцитов периферической крови и мегакариоцитов в костном мозге. Ни в одном из 20 случаев определения антитромбоцитарных антител в разных периодах тяжелого лептоспироза не удалось получить положительный результат.

В среднем активность ФВ у всей группы обследованных больных с благоприятным исходом статистически значимо превышала контрольные значения с первых дней болезни с максимумом в конце первой недели — $140,0 \pm 9,1\%$. У крайне тяжелых больных (18–20 баллов по SOFA) активность ФВ на первой неделе болезни была статистически значимо ниже, чем у пациентов с меньшими баллами по SOFA (рис. 4). Низкая активность ФВ являлась прогностически неблагоприятным фактором.

У больных с благоприятным исходом лептоспироза статистически значимых изменений клоттинговых тестов (АЧТВ, ПТВ, ПТИ, ТВ) не получено,



Рис. 4. Зависимость активности ФВ от оценки по шкале SOFA

летальные исходы на 1-й неделе болезни свидетельствовали об активации гемостаза по коагуляционному типу, а позже были характерны разнонаправленные изменения, позволяющие заподозрить наличие различных вариантов нарушения гемостаза у этой группы пациентов. У больных с летальным исходом уже с 5-го дня болезни начиналось существенное снижение фибриногена, усугубляющееся в динамике. У больных с благоприятным исходом резкое снижение фибриногена наступало на 2 дня позже и на всем протяжении болезни было менее выраженное (рис. 5).

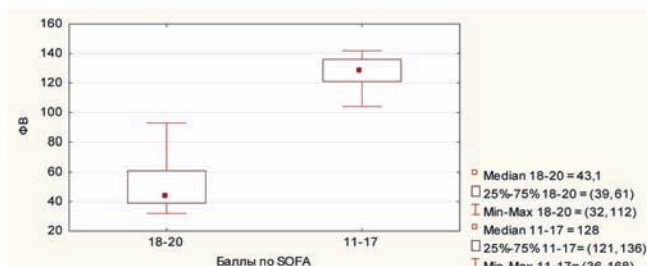


Рис. 5. Динамика уровня фибриногена у больных с тяжелым течением лептоспироза и различными исходами заболевания

Критической гипофибриногемией $< 1 \text{ г/л}$ и удлинения ПТВ более 21 с (необходимых для диагностики ДВС-синдрома) у обследованных больных не выявлено. Несмотря на то, что абсолютной гипофибриногемии при лептоспирозе не развивается, раннее снижение количества фибриногена являлось предиктором летального исхода. На величину ПТВ и уровень фибриногена в крови значимое влияние оказывала степень печеночной дисфункции.

В нашем исследовании среднее значение АТ III у всех обследованных больных составило $79,5 \pm 3,5\%$, что статистически значимо отличалось от контроля, причем снижение АТ III было максимальным на 1-й неделе болезни. При анализе тестов активации гемостаза отмечено существенно более частое увеличение РКФМ по сравнению с Д-димером. Средний уровень РКФМ у всех обследованных больных составил $6,1 \pm 0,25 \text{ мг\%}$, что статистически значимо отличалось от контроля ($p < 0,05$). При этом у 158 обследованных (33,3%) содержание РКФМ увеличивалось в 2 и более раза

(>6,8 мг%). Уже в первые 3 дня болезни уровень РКФМ превышал контрольные значения, достигал максимума к концу начального периода и приходил в норму на 3-й неделе болезни. Изменения содержания в крови у больных лептоспирозом основного ПДФ — D-димера носили не столь постоянный и выраженный характер, как РКФМ.

Важнейшими маркерами ЭКОГ, специфически изменяющимися в зависимости от типа коагулопатии при лептоспирозе, оказались плотность образующего сгустка (A_0) и время существования сгустка (Тсс). Кроме того, при нарастании A_0 выше контрольных значений риск летального исхода увеличивался в 6,35 раза ($RR = 6,35[2,3 - 17,3]$). При этом чувствительность показателя (Se) составила 54%, а специфичность (Sp) — 88%, поэтому тест A_0 обладал большей отрицательной предсказательной точностью.

Печеночная коагулопатия. Учитывая, что поражение печени — отличительная черта тяжелого лептоспироза, мы изучили влияние печеночного повреждения на состояние гемостаза при лептоспирозе. Среди больных этой группы злоупотребление алкоголем в анамнезе зафиксировано у 6,25%, что значительно меньше, чем в общей группе обследованных больных (22%). Хронических вирусных гепатитов у больных этой группы не выявлено. Клинические признаки геморрагического синдрома у больных с ПК отмечены в 18,8% случаев в виде субконъюнктивальных кровоизлияний и необильной петехиальной сыпи. У больных с летальным исходом ПК не зарегистрирована. Основные параметры гемостаза при ПК были характерны только для ПК при лептоспирозе: тромбоциты — N; Sag — N; ПТИ↓ / ПТВ↑; фибриноген↓; РКФМ — N; A_0 — N; Тсс↓. К дополнительным параметрам гемостаза, характеризующим ПК при лептоспирозе, отнесли значимые тесты, изменения/неизменность которых не были специфичны только для данного варианта коагулопатии: АЧТВ — N; ТВ — N; Г-6-ФДГ — N; ФВ — N; АТ III ↓.

Уремическая коагулопатия (УК). Группу с УК составили 23 человека (4,85%) с благоприятным исходом болезни. Основными параметрами гемостаза при УК были: тромбоцитопения 1 степени; Sag — ↓; Г-6-ФДГ↑; Св.Нб↑; A_0 — ↑; Тсс — N; РКФМ — N. К дополнительным параметрам гемостаза отнесли: АЧТВ — N; ТВ — N; ПТИ↓; АТ III ↓; Нб↓; D-димер — N; фибриноген — N; ФВ↑.

ДВС-синдром. ДВС-синдром при благоприятном исходе лептоспироза выявлен у 176 человек (37,1%). При этом чаще отмечался неявный (лабораторный) ДВС-синдром, а ДВС с КП зарегистрирован всего в 30 случаях. При летальном исходе ДВС-синдром — самое частое нарушение гемостаза (51,6%). Неявный (лабораторный) ДВС-

синдром зарегистрирован в 91 случае и только у больных с благоприятным исходом. Его характеристика — это сочетание умеренной (2 ст.) тромбоцитопении с гиперагрегацией тромбоцитов (увеличение Sag и ФВ), статистически значимое повышение плотности сгустка с тенденцией к удлинению Тсс, гиперфибриногенемия, тенденция к нарастанию D-димера и статистически значимое повышение РКФМ до 2-3N; отсутствие признаков гемолиза (нормальные значения Г-6-ФДГ и Св.Нб), неизмененные значения ПТВ (ПТИ), АЧТВ. Для ДВС-синдрома тромботического фенотипа при лептоспирозе характерно статистически значимое удлинение существования сгустка, снижение ПТИ (при еще нормальном ПТВ) и повышение D-димера до 2-3N. ДВС-синдром с КП, независимо от исхода заболевания, характеризовался тяжелой и очень тяжелой тромбоцитопенией (3 и 4 ст.) с тромбоцитопатией (резкое угнетение агрегации $Sag = 13,7 \pm 0,47 \text{ см}^2$); выраженным снижением ФВ ($46,42 \pm 2,60\%$), образованием рыхлого сгустка ($A_0 = 0,75[0,6-0,8]$ у.е.) с коротким временем существования (или необразованным сгустком), удлинением ПТВ ($15,12 \pm 0,3$ с) и АЧТВ ($52,02 \pm 2,60$ с), переходом высокого содержания в крови фибриногена в нормофибриногению ($3,33 \pm 0,26$ г/л), резким (>3-5N) повышением содержания в крови маркеров активации гемостаза (D-димера и РКФМ). Отличительным признаком КП, безусловно, являлся высокий уровень ПДФ (D-димер = $12,1 [1,56 - 22,8]$ мг/л). Наличие ДВС-синдрома не являлось фактором риска летального исхода, а вот формирование коагулопатии потребления (КП) статистически значимо увеличивало риск неблагоприятного исхода заболевания ($RR [CI] = 4,28 [2,05 - 8,90]$). Клинически ДВС-синдром у выживших больных, в целом, характеризовался более частой петехиальной геморрагической сыпью, ЖКК и сочетанием более 3 геморрагических проявлений. При этом у больных с благоприятным исходом отсутствие геморрагических симптомов отмечено в половине случаев. У этих больных имелись клинические признаки тромбообразования. Клиника КП у выживших больных отличалась от тромботического фенотипа ДВС-синдрома большей частотой постинъекционных гематом и ЖКК. Для умерших больных, особенно с КП, характерными были только ЖКК. Легочное кровотечение не было атрибутом ДВС-синдрома, а вот признаки ОРДС с геморрагическим отеком легких зарегистрированы у всех (100%) умерших с ДВС-синдромом. Лабораторные и клинические признаки ДВС-синдрома с КП появлялись в среднем позднее (на $10,4 \pm 0,9$ день), чем при других вариантах нарушения гемостаза (на $4,8 \pm 0,4$ день) и при ДВС-синдроме коагуляционной инициации (на $6,6 \pm 0,2$ день).

Изолированная тромбоцитопения. Снижение уровня тромбоцитов периферической крови $<150 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано нами у 86,93% обследованных. Исключив пациентов с ПК, УК, ДВС-синдромом и отсутствием коагулопатии, получили группу ИТ из 195 человек (38,6%). При благоприятном исходе лептоспироза ИТ выявлена у 180 человек (37,9%), что немногим больше ДВС-синдрома (37,1%). При летальном исходе ИТ регистрировалась в 48,4%. В целом, ИТ оказалась самым частым нарушением гемостаза при лептоспирозе (38,6%), незначительно превысив частоту ДВС-синдрома (38,0%). Признаки ИТ развивались существенно раньше, чем признаки других нарушений гемостаза, в среднем на $3,4 \pm 0,5$ сутки болезни. Для больных с благоприятным исходом лептоспироза и ИТ характерными проявлениями геморрагического синдрома были петехиальная сыпь и макрогематурия. Из клинических признаков тромбообразования наиболее часто регистрировали ОПП и ОРДС. Лабораторной характеристикой ИТ была умеренная тромбоцитопения со значимой функциональной активацией тромбоцитов, анемия легкой степени с тенденцией к повышению показателей гемолиза, неизмененные клоттинговые тесты, параметры ЭКОГ и тесты активации гемостаза (РКФМ и D-димер), гиперфибриногенемия и повышение активности ФВ на уровне статистической тенденции. Группа ТМА включала 97 человек и отличалась от других больных с ИТ тенденцией к повышению активности Г-6-ФДГ плазмы и снижению гемоглобина, большим уровнем РКФМ.

Тромбоцитный концентрат (ТК) в коррекции гемостазиологических нарушений. Через 24 ч у группы больных без ТК количество тромбоцитов стало выше критического уровня ($>20 \times 10^9/\text{л}$), однако было статистически значимо меньше, чем после переливания концентрата тромбоцитов. Через 1 ч после трансфузии уровень тромбоцитов в 6 раз превысил начальный, через сутки снизился незначительно, в 5 раз превысив значение перед переливанием ($Me = 65,7 [39,5-104] \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, мы отметили «лабораторную» эффективность трансфузии. Однако мы не увидели такой же значимый клинический эффект. 2 больных погибли при явлениях массивного легочного кровотечения и 1 пациент с ЖКК. У выживших больных в 3 случаях продолжалось ЖКК и в 2 случаях — кровохарканье. В отдельных случаях отмечены новые кровоизлияния в местах инъекций. Через неделю после переливания ТК статистически значимо нарастал MPV, что отражало появление в крови молодых тромбоцитов. Это говорило об отсутствии угнетающего влияния переливания ТК на тромбоцитопоз. Увеличивался и коэффициент распределения тромбоцитов по объему. А вот в группе сравнения через неделю статистически значимых

отличий тромбоцитарных индексов не получено. По методу Каплана — Мейера получена заметная графическая разница кривых выживаемости в сравниваемых группах (рис. 6).

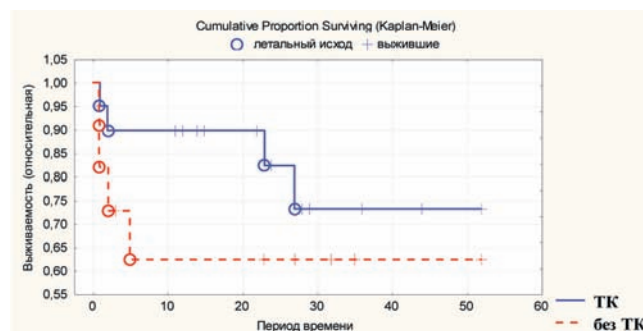


Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в зависимости от переливания тромбоцитного концентрата

Однако при использовании статистической модели пропорциональной интенсивности Кокса доказать влияние переливания ТК на выживаемость больных тяжелым лептоспирозом не удалось.

Влияние плазмообмена на систему гемостаза при лептоспирозе. После ПО отмечено достоверное уменьшение Тсс, статистическая тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов. После ПО нормализовалась коагуляционная активность, степень фибринолиза, возрос фибринолитический потенциал, наблюдалась тенденция к нормализации гемостатического потенциала. Гемостатические показатели больных, в лечении которых не использовали ПО, либо не изменялись, либо характеризовали еще более глубокие нарушения системы гемостаза.

Уровень мочевины и креатинина значимо снижался в группах ПО+ПЗТ и ПЗТ ($p < 0,05$), а билирубина — в группе ПО (на уровне статистической тенденции). Рыхлость сгустка увеличивалась после ПЗТ, а после ПО снижалось Тсс. Уровни РКФМ и фибриногена оставались неизменными. Значимое снижение Sag и ФВ отмечено только после ПО. Оказалось, что более значимая тенденция к нарастанию тромбоцитов после проведения ПО зафиксирована у пациентов с ИТ. А также статистически значимо снижались Sag и активность ФВ (в отличие от пациентов с ДВС). На изученные показатели у пациентов с ДВС-синдромом проведение ПО практически не оказывало влияния. Вопреки ожиданиям, в результате ПО не произошло значимого снижения РКФМ ни в одной из групп.

Применение ГКС в коррекции нарушений гемостаза. При расчете OR [CI] оказалось, что шансы уменьшить тяжесть ПОН (баллы по SOFA) при использовании ГКС-терапии были в 2,65 раза больше ($OR = 2,65 [1,20 - 5,83]$), чем без ГКС-терапии. При

этом шансы появления тяжелых кровотечений и/или возникновения поздних гнойно-септических осложнений в исследуемых группах от применения ГКС не зависели. Проведя сравнение выживаемости пациентов в зависимости от применения двух схем ГКС-терапии (пульс-доз и средних доз) методом Каплана — Мейера, мы увидели, что выживаемость пациентов с режимом пульс-доз в долгосрочном периоде выше (рис. 7). Однако при использовании статистической модели пропорциональной интенсивности Кокса доказано существенное влияние уровня тромбоцитов на конечный результат выживаемости при различной тактике ГКС-терапии ($p < 0,05$). Особого внимания заслуживал показатель A_0 . При снижении плотности сгустка шанс выжить был в 3 раза меньше вне зависимости от режима ГКС-терапии. На выживаемость также влияли время существования плотного сгустка и активность фактора Виллебранда. А вот проведение ГДФ статистически значимого влияния на выживаемость пациентов в сравниваемых группах не имело ($p > 0,05$). При анализе кривых Каплана — Мейера заключили, что ЖКК чаще развивалось при пульс-терапии ГКС. Мы определили, что на возникновение ЖКК, помимо режима ГКС-терапии, оказывал влияние ряд кофакторов: уровень мочевины ($RR = 1,04 [1,01 - 1,06]$), креатинина ($RR = 1,00 [1,00 - 1,01]$) и проведение ПЗТ (гемодиализации) ($RR = 2,25 [1,01 - 5,02]$). Интересно, что ни один из показателей гемостаза не являлся фактором риска ЖКК.

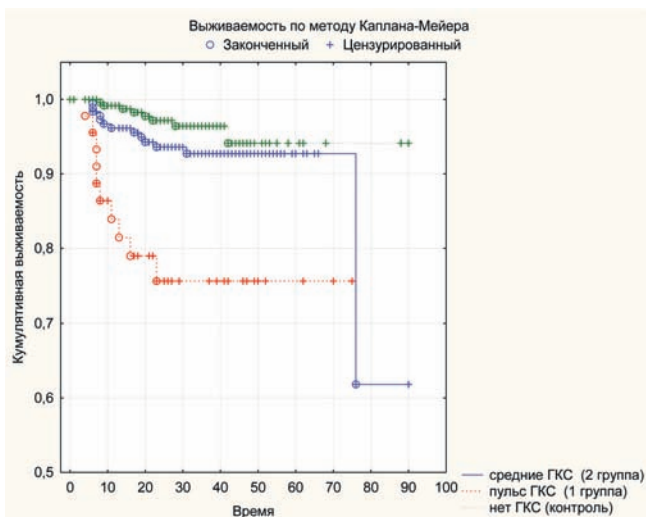


Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в зависимости от тактики ГКС-терапии

Далее мы определили шансы снизить баллы по SOFA различных режимов ГКС-терапии. При расчете $OR[CI] = 2,36[0,77 - 7,23]$ мы не получили статистически значимых преимуществ в уменьшении тяжести ПОН в зависимости от тактики ГКС-терапии.

Эффективность применения алгоритмов диагностики и интенсивной терапии нарушений гемостаза. За период с 2015 по 2018 г. (4 года) при применении автоматизированного метода диагностики вариантов коагулопатии и использовании предложенных нами схем терапии получены следующие результаты (в сравнении с предыдущими 5 годами): статистически значимое снижение летальности с 16,45% до 11,5%, уменьшение расходов таких компонентов крови, как ТК (с 0,16 [0,11 – 0,20] до 0,07 [0,06 – 0,09] доз/чел. и СЗП (с 1200 [1200 – 1500] до 700 [600 – 800] мл/чел.).

Клинические проявления патологии системы гемостаза при тяжелом лептоспирозе представлены признаками тромбообразования у 72,6% больных и геморрагическим синдромом разной степени выраженности в зависимости от варианта коагулопатии у 56% человек. Тромботический панкреонекроз и тяжелый легочный геморрагический синдром всегда ассоциированы с летальным исходом. Очаговый панкреонекроз, вероятно, лежащий в основе острой лептоспирозной панкреатодисфункции, являлся дополнительным характерным признаком тромбообразования. Триггерный механизм развития панкреонекроза при лептоспирозе — нарушение микроциркуляции в поджелудочной железе [19].

Тромбоцитопения — самый частый (87%) и ранний признак нарушения гемостаза при тяжелом лептоспирозе. При уровне тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$ риск летального исхода максимальный ($OR = 20,4 [8,9 - 45,3]$). Миелотоксический и аутоиммунный генез тромбоцитопении не выявлены. Площадь агрегации тромбоцитов и ристомин-кофакторная активность фактора Виллебранда отражают степень компенсации нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе и исход болезни. Изменения плазменного звена гемостаза отмечаются на 3-й неделе болезни только при летальном исходе. Для больных тяжелым лептоспирозом характерен протромботический фенотип дисфункции гемостаза. Критерием интегральной оценки нарушений гемостаза при лептоспирозе является плотность образующего сгустка (A_0) на ЭКоГ. При нарастании A_0 выше референтных значений риск летального исхода увеличивается в 6,35 раза ($RR = 6,35 [2,3 - 17,3]$).

При лептоспирозе тяжелого течения развивается многовариантная патология гемостаза. Основными вариантами при благоприятном исходе лептоспироза являются: изолированная тромбоцитопения (38%), ДВС-синдром (37,1%), уремиическая коагулопатия (4,9%), печеночная коагулопатия (3,4%). У больных с летальным исходом регистрируются только ДВС-синдром (51,6%) и изолированная тромбоцитопения. В 20,5% случаев у больных тяжелым течением лептоспироза в рамках изолированной тромбоцитопении

установлены признаки тромботической микроангиопатии: гематурия, панкреатодисфункция, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с фрагментацией эритроцитов, гиперагрегация тромбоцитов, повышение активности фактора Виллебранда, отсутствие изменений коагуляционных тестов и D-димера.

Плазмообмен при тяжелом лептоспирозе является патогенетически оправданным методом интенсивной терапии тромботической микроангиопатии и уремической коагулопатии, приводит к нормализации коагуляционной активности и гемостатического потенциала, восстановлению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При коагулопатии потребления и печеночной коагулопатии в условиях ПОН позволяет сократить объем введения СЗП.

Трансфузия тромбоцитного концентрата строго лимитируется только жизненными показаниями при всех видах расстройств гемостаза, за исключением ДВС-синдрома с коагулопатией потребления с учетом наличия тромботической микроангиопатии, самокупирования некротической тромбоцитопении, отсутствия статистически значимого влияния переливания ТК на выживаемость больных лептоспирозом и профилактику кровотечений.

Больным с тяжелым лептоспирозом при наличии септического шока и ПОН (более 16 баллов по шкале SOFA) назначение глюкокортикостероидов (ГКС) улучшает шансы снижения тяжести ПОН. Режим ГКС-терапии не влияет на выживаемость и развитие гнойно-септических осложнений. Риск желудочно-кишечного кровотечения возникает при сочетании следующих условий: наличие коагулопатии потребления, ОПП III ст. по AKIN, проведение ПЗТ, пульс-терапия ГКС.

За период с 2015 по 2017 г. при применении автоматизированного метода диагностики вариантов коагулопатии и использовании алгоритмов дифференцированной коррекции разных видов патологии гемостаза при лептоспирозе удалось достичь снижения летальности от тяжелых форм лептоспироза и существенно уменьшить расход таких компонентов крови, как тромбоцитный концентрат и СЗП.

Заключение

Суть концепции заключается в том, что при тяжелом лептоспирозе развивается многовариантная патология гемостаза, представленная следующими видами:

А. Изолированная тромбоцитопения (38% при благоприятном исходе и 48,4% при летальном) — раннее нарушение гемостаза при лептоспирозе; клинически характеризуется острым почечно-печеночным повреждением, ОРДС, геморрагическим герпесом, носовыми кровотечениями,

субконъюнктивальными кровоизлияниями, петехиальной сыпью, макрогематурией; лабораторно — умеренной тромбоцитопенией, неизменными клоттинговыми тестами и нормальным уровнем РКФМ и D-димеров. Подвидом изолированной тромбоцитопении при лептоспирозе в половине случаев является тромботическая микроангиопатия, которая дополнительно характеризуется значимой функциональной активацией тромбоцитов и фактора Виллебранда, гемолитической анемией.

В. ДВС-синдром протромботического фенотипа характеризуется умеренной тромбоцитопенией с ристомидиновой гиперагрегацией тромбоцитов, повышением плотности и времени существования сгустка, угнетением фибринолиза, гиперфибриногенемией, повышением РКФМ и D-димеров; снижением ПТИ и АТ III, отсутствием признаков гемолиза.

С. ДВС-синдром с коагулопатией потребления клинически характеризуется преобладанием геморрагического синдрома в виде постинъекционных гематом, желудочно-кишечных кровотечений и сочетания трех и более геморрагических проявлений; лабораторно — переходом высокого содержания в крови фибриногена в нормофибриногению, тромбоцитопенией 3–4 ст. с выраженным снижением ФВ, образованием рыхлого сгустка (или отсутствием образования сгустка), удлинением ПТВ и АЧТВ, резким повышением уровня D-димеров.

Д. Печеночная коагулопатия встречается редко (3,4%), только при благоприятном прогнозе, не проявляется кровотечениями и характеризуется укороченным временем существования сгустка нормальной плотности, повышением ПТВ, снижением содержания фибриногена, неизменными РКФМ и D-димерами.

Е. Уремическая коагулопатия (4,85%) характеризуется тромбоцитопенией 1-й степени со значимым снижением ристомидиновой агрегации тромбоцитов, формированием рыхлого сгустка, признаками гемолиза эритроцитов, неизменными D-димерами и РКФМ.

Основой оптимизации терапии нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе является дифференцированная коррекция в зависимости от варианта коагулопатии. Патогенетически оправдано проведение плазмообмена при тромботической микроангиопатии; а также с целью сокращения объема плазмы и профилактики TRALI-синдрома — при ДВС-синдроме с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатии. С позиции доказательной медицины ГКС при изолированной тромбоцитопении могут быть эффективны и безопасны и в режиме «средних доз», и в виде «пульс-терапии», при соблюдении следующих ус-

ловий: острое почечное повреждение (ОПП) III ст. по AKIN и отсутствие почечно-заместительной терапии (ПЗТ); при остальных вариантах патологии гемостаза — только в режиме «средних доз». Основным показанием к трансфузии тромбоцитного концентрата при тяжелом лептоспирозе является крайне тяжелая тромбоцитопения (4 ст.) с активным жизнеугрожающим кровотечением на момент трансфузии. В иных условиях применение ГКС и плазмообмена более безопасно и патогенетически оправдано.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Соболева, Г.А. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных / Г.А.Соболева [и др.] // РВЖ. — 2017. — № 8. — С. 14 — 18.
2. 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.
3. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. IDCases 2017; (8): 84 — 6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. Crit. Care Med. 2018; 46(1): 93 — 9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825.
5. Мойсова, Д.А. Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе / Д.А. Мойсова, В.Н. Горodin // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18. — № 1. — С. 43 — 52.
6. Еремеева, Л.Ф. Выбор экстракорпоральной терапии с учетом вида коагулопатии при печеночно-почечной недостаточности/ Л.Ф. Еремеева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 3(132). — С. 56 — 61.
7. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. Am J Hematol. 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393
8. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. Balkan medical journal. 2013;30(4):436 — 8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078.
9. Marotto P.C.F., Ko A.I., Murta-Nascimento C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. J Infect. 2010; Vol. 60; P. 218-23.
10. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. Arch Rheumatol. 2018 Nov 30;34(2):229-232. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7063. PMID: 31497771; PMCID: PMC6719576.
11. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. Journal of Infection. 2015;71(4):437 — 46. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016
12. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. Acta Trop. 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.02.016. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206112.
13. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза / И.Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2018. — № 1. — С. 58 — 81.
14. Iba T., Watanabe E., Umemura Y. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. Journal of Intensive Care 2019; 7 (32) doi:10.1186/s40560-019-0387-z
15. Leptospirosis // CPG. — 2010. — 66p. — www.phil-health.gov.ph
16. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801 — 10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
17. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001; (86):1327 — 30
18. Мойсова, Д.А. Оценка информативности лабораторных тестов для диагностики варианта коагулопатии при лептоспирозе /Д.А. Мойсова[и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — № 16 (4). — С. 22 — 33.
19. Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans Leptospira and Leptospirosis: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387: 65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8

References

1. Soboleva G.L., Anan'ina Yu.V., Nepoklonova I.V. Actual Problems of Human and Animal Leptospirosis. RVZh. 2017; 8: 14-18. (in Russian)
2. 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.
3. Ludwig B., Zotzmann V., Bode C., Staudacher D.L., Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to Leptospira infection transmitted by pet rat. IDCases 2017; (8): 84 — 6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
4. Delmas B., Jabot J., Chanareille P, Ferdynus C., Allyn J., Allou N. et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. Crit. Care Med. 2018; 46(1): 93 — 9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002825.
5. Moiseva D.L., Gorodin V.N. Clinical and pathomorphological characteristics of hemostatic disorders in patients with severe leptospirosis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(1): 43 — 52. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-43-52
6. Eremeeva L.F., Menshchikov V.V., Zabolotskikh I.B. The choice of extracorporeal therapy, taking into account the type of coagulopathy in hepatic-renal failure. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2012; 3(132): 56-61 (In Russ.).
7. Quinn DK, Quinn J, Conlon PJ, Murphy PT. A case of leptospirosis presenting as TTP. Am J Hematol. 2013;88(4):337 Epub 2013/02/13. doi: 10.1002/ajh.23393
8. Sukran K, Tatar B, Ersan G, Topaloglu S. A leptospirosis case presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura. Balkan medical journal. 2013;30(4):436 — 8. Epub 2014/09/11. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.9078.

9. Marotto P.C.F., Ko A.I., Murta-Nascimento C. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. *J Infect.* 2010; Vol. 60; P. 218-23.
10. Yücel Koçak S, Kudu A, Kayalar A, Yilmaz M, Apaydin S. Leptospirosis With Acute Renal Failure and Vasculitis: A Case Report. *Arch Rheumatol.* 2018 Nov 30;34(2):229-232. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7063. PMID: 31497771; PMCID: PMC6719576.
11. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA, et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. *Journal of Infection.* 2015;71(4):437–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016>
12. Medeiros Fda R, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.02.016. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20206112.
13. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinsky K.M., Bulanov A.YU., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders *The Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2018, No1-2, pp. 58-81. (In Russ.) — <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>.
14. Iba T., Watanabe E., Umemura Y. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care* 2019; 7 (32) doi:10.1186/s40560-019-0387-z
15. Leptospirosis // CPG. — 2010. — 66p. — www.phil-health.gov.ph
16. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
17. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; (86):1327–30
18. Moiseva D.L., Usatkov S.V., Shkira T.V., Gorodin V.N. Assessment of information value of laboratory tests for diagnosis of coagulopathy variant in case of leptospirosis. *Infectious diseases* 2018; 16(4): 22–33. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-22-33(In Russ.).
19. Haake D.A., Levett P.N. *Leptospirosis in humans* Leptospirosis and Leptospirosis: Springer; Curr Top Microbiol Immunol. 2015;387: 65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8

Коллектив авторов:

Мойсова Диана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: moisova.di@yandex.ru

Городин Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: vgorodin@mail.ru

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОТАВИРУСОВ ГРУППЫ А, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ОРЕНБУРГСКОМ РЕГИОНЕ В РАЗНЫЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ

Н.Б. Денисюк

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Genetic characteristics of group A rotaviruses circulating in the Orenburg region during various epidemic seasons

N.B. Denisyuk

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать генетическую структуру ротавирусов группы А, циркулирующих на территории Оренбургского региона в разные эпидемические сезоны.

Материалы и методы: генетическая структура ротавирусов по аллелям G/P определена в 341 образце фекалий пациентов с клиникой гастроэнтерита в возрасте до 5 лет в различные эпидемические сезоны. Использовались методы ИФА, ПЦР. Типирование ротавирусов проводилось на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии.

Результаты: определена общая генетическая структура ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургской области в период 2014–2020 гг., выраженная частотами аллелей G/P. Генетический потенциал ротавирусов группы А за весь период исследования был представлен 12 вариантами генотипов по G/P аллелям, ведущее значение в эпидемическом процессе имели генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8, G9[P]8, G2[P]4, Mixt. Частота регистрации сочетанных форм различных генотипов ротавирусов (Mixt-формы) составила 5,9 %.

Заключение: установлены основные и доминирующие генотипы, их региональное многообразие и межсезонные колебания. Спектр циркулирующих генотипов ротавирусов отличался в различные эпидемические сезоны, показана их эпидемическая значимость.

Ключевые слова: ротавирусы, генотипы, аллели, эпидемический сезон.

Abstract

Objective. To analyze the genetic structure of rotaviruses of group A, circulating on the territory of the Orenburg region in different epidemic seasons.

Materials and methods: The genetic structure of rotaviruses by G/P alleles was determined in 341 fecal samples of patients with gastroenteritis clinic under the age of 5 years in various epidemic seasons. ELISA and PCR methods were used. The typing of rotaviruses was conducted on the basis of the laboratory of molecular diagnostic and epidemiology of enteric infections of the Department molecular diagnostics Central research Institute of epidemiology.

Results: The general genetic structure of group a rotaviruses circulating in the Orenburg region in the period from 2014–2020 was determined, expressed by the frequencies of G/P alleles. The genetic potential of group a rotaviruses for the entire study period was represented by twelve variants of genotypes for G/P alleles, the leading role in the epidemic process was played by genotypes with the highest frequency of occurrence: G4[P]8, G9[P]8, G2[P]4, Mixt. The frequency of registration of combined forms of various rotavirus genotypes (Mixed forms) was 5.9 %.

Conclusion: The main and dominant genotypes, their regional diversity and inter-seasonal fluctuations are established. The spectrum of circulating rotavirus genotypes differed in different epidemic seasons, and their epidemic significance is shown.

Key words: rotaviruses, genotypes, alleles, epidemic season.

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) широко распространена во многих странах мира, составляя в развивающихся странах около половины всех кишечных расстройств у детей первых 2 лет жизни. Ежегодно во всем мире отмечается более 110 млн случаев ротавирусного гастроэнтерита, при этом лишь 25 млн заболевших обращаются за медицинской помощью, из них 2 млн детей госпитализиру-

ются в стационар [1]. На сегодняшний день РВИ — самая массовая кишечная инфекция практически на всех территориях земного шара и является глобальной актуальной проблемой. В развитых странах ротавирусами обусловлено 30–50% всех диарей, вызывающих обезвоживание и приводящих к госпитализации. С ротавирусами связывают 20–50% случаев вирусных диарей, возникающих в условиях детского стационара. По данным раз-

личных исследователей, ротавирус ответственен за развитие 40% случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей возраста до 14 лет и 55–60% случаев ОКИ у детей возраста до 5 лет [2,3]. Количество летальных исходов при ротавирусной инфекции в последние годы достигает 352–611 тыс. случаев, из которых более 80% регистрируется в странах Азии и Африки [4].

В Российской Федерации (РФ) этиологическое подтверждение находит в основном ротавирусный гастроэнтерит, частота которого, по данным отечественных авторов, в структуре ОКИ колеблется от 7 до 35%, а среди детей в возрасте до 3 лет превышает 60%. С 2011 г. в Российской Федерации официально зарегистрированы летальные исходы от ротавирусной инфекции [5, 6]. Группой высокого риска при РВИ являются дети первых лет жизни [7,8]. Ротавирусная инфекция — высококонтагиозное заболевание с различными путями передачи и множественными факторами распространения, при контакте с больным инфицирование происходит в 8–50%, к возрасту 5 лет почти каждый ребенок имеет несколько эпизодов ротавирусного гастроэнтерита. Ведущим механизмом передачи является фекально-оральный, в последнее время не исключается роль аэрозольного механизма передачи. При спорадической заболеваемости преимущественно наблюдается контактно-бытовой путь передачи инфекции, который реализуется в условиях стационаров, домашних очагов. Вспышечная заболеваемость чаще связана с водным и пищевым путями передачи [9, 10].

Выделение в высоких титрах антигена ротавируса в фекалиях больных, высокая устойчивость возбудителя к обычным дезинфектантам создают опасность внутрибольничного распространения РВИ. Ротавирусы — самая частая причина инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно среди детей раннего возраста. Внутрибольничному инфицированию способствуют холодный сезон, длительное пребывание детей в стационаре и скученность в палатах. Источниками инфекции могут быть как больные и вирусовыделители, так и медицинский персонал. Нозокомиальной инфекцией можно считать 20–50% случаев вирусного гастроэнтерита в детских соматических стационарах и родильных домах, при этом самые жесткие противоэпидемические мероприятия особо не улучшают ситуацию [11].

В настоящее время молекулярно-генетические методы диагностики позволяют изучить генетическое многообразие ротавирусов, что является основой для создания вакцин. Более 95% случаев РВИ в мире вызываются 5 основными генотипами: G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8, G4[P]8, и G9[P]8. Циркулирующие штаммы ротавирусов изменяются от года к году, от региона к региону, от вакцинации [12–14]. В реги-

онах РФ преобладают различные генотипы ротавирусов группы А, но наиболее часто встречаются G1[P]8 и G4[P]8. Многочисленные исследования показали существование географических различий в распространенности различных генотипов ротавирусов. Установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление большого количества нетипируемых штаммов, постоянно сообщается о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов [15–17].

За последние годы в Оренбургском регионе сохраняются стабильно высокими показатели заболеваемости ОКИ: в 2019 г. зарегистрировано более 8,9 тысяч случаев ОКИ, показатель заболеваемости составил 452,70 на 100 тысяч населения (2018 г. — 448,20; 2017 г. — 482,00). Доля ОКИ вирусной этиологии в 2019 г. составила 62,7% (2018 г. — 57,7%; 2017 г. — 53,0%), при этом на долю РВИ в 2019 г. приходилось 72,6% (2018 г. — 81,8%; 2017 г. — 88,7%). В 2019 г. зарегистрировано 1539 случаев РВИ (показатель заболеваемости 77,87 на 100 тыс. населения), что ниже уровня 2018 г. на 10,9% (86,40) и на 4,7% выше уровня 2017 г. (74,19). Заболеваемость РВИ регистрировалась на 29 административных территориях, в том числе с превышением среднеобластного показателя более чем в 1,5 раза в 4 городах и районах (г. Орск — 210,10; г. Бузулук — 193,80; Бузулукский район — 172,60; Грачевский район — 129,00). Наиболее поражаемым контингентом при РВИ являются дети до 14 лет, которые составили 98,8% от общего числа зарегистрированных случаев. Возрастную структуру определяют дети до 1 года — 17,2% и 1–2 лет — 46,1%. В этих же возрастных группах регистрировались самые высокие уровни заболеваемости (1 065,70 и 1 161,50 на 100 тыс. детей соответственно) [18].

ВОЗ координировала проведение эпидемиологических исследований по РВИ в разных странах, в том числе и в России, которые показали высокое бремя РВИ, и рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира [19]. При внедрении ротавирусных вакцин рекомендуется осуществление эпидемиологического надзора и мониторинга за циркуляцией различных генотипов ротавирусов группы А на определенной территории [20–22].

Высокие показатели заболеваемости РВИ, широкое ее распространение в сочетании с высокой контагиозностью и множественностью путей инфицирования, а также низкая эффективность противоэпидемических мероприятий диктуют необходимость управления инфекционным процессом через специфическую профилактику. В связи с этим для внедрения вакцинации от РВИ и оценки эффективности уже созданных вакцин необхо-

димо знание генетического спектра ротавирусов группы А, циркулирующих в период подъема заболеваемости на определенной территории [23, 24].

Цель исследования – проанализировать генетическую структуру ротавирусов группы А, циркулирующих на территории Оренбургского региона в различные эпидемические сезоны.

Материалы и методы

На базе профильных детских отделений Оренбургской областной клинической инфекционной больницы проведен отбор образцов фекалий от пациентов с РВИ (341 образец), госпитализированных в период эпидемического подъема заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами с 2014 по 2020 г.

В исследование были включены дети в возрасте до 5 лет, поступившие в стационар с диагнозом «Острый гастроэнтерит вирусной этиологии». Забор материала для исследования проводился в 1-е сутки поступления в стационар, хранение и доставка материала в лабораторию осуществлялась с выполнением требований «холодовой цепи». Для обнаружения антигенов ротавирусов в фекалиях больных на базе лаборатории инфекционного стационара применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для выявления антигена ротавируса группы А «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск), для экспресс-диагностики использовалась иммунохроматографическая тест-система «Рота-Стик» (Novamed Ltd., Израиль). Молекулярно-генетическая идентификация штаммов ротавирусов проводилась на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ЦНИИЭ (г. Москва). Для выявления и типирования возбудителей ОКИ применялась тест-система «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», набор реагентов для экстракции нуклеиновых кислот «АмплиСенс®Рибо-преп» в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом в соответствии с положениями доказательной медицины, с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistika 6, Excel на базе операционной системы Windows XP. Для оценки достоверности различий значений использовался χ^2 , достоверными считались различия при $p < 0,05$, $\chi^2 > 3,84$.

Результаты и обсуждение

Необходимая концентрация нуклеиновых кислот позволила провести генотипирование ротавирусов в 341 образце фекалий, представленных

для исследования (сезон 2013–2014 гг. – 69; сезон 2014–2015 гг. – 57; сезон 2015–2016 гг. – 54; сезон 2016–2017 гг. – 53; сезон 2017–2018 гг. – 49; сезон 2018–2019 гг. – 39, сезон 2019–2020 гг. – 20). Частота выявления различных генотипов ротавирусов группы А представлена на рисунке 1.

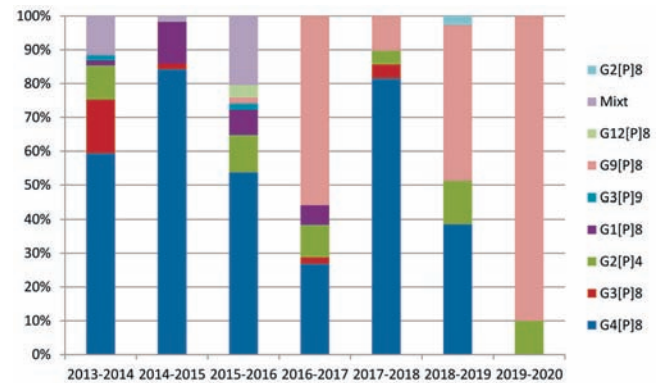


Рис. 1. Циркуляция различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургского региона в разные эпидемические сезоны (%)

При исследовании 69 образцов сезона 2013–2014 гг. частота выявления G[P] генотипов ротавирусов в фекалиях была следующей: G4[P]8 – 59,4%; G3[P]8 – 15,9%; G2[P]4 – 10,1%; Mixt – 11,6% (включали четыре разновидности генотипов); G1[P]8 – 1,5%; G3[P]9 – 1,5%. В эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. в Оренбургской области циркулировали 9 основных вариантов генотипов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4, среди G генотипов преимущественно выявляли G4 – 59,4%, G3 – 17,4%, среди [P]-генотипов преимущественно выявляли генотипы [P]8 – 76,8%, [P]4 – 10,1%. Достоверно чаще других генотипов выявляли генотип G4[P]8 ($p < 0,001$, χ^2).

При исследовании 57 образцов фекалий, собранных от больных РВИ в эпидемический сезон 2014–2015 гг. в Оренбургской области, циркулировали 4 генотипических разновидности, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G1[P]8. Частота выявления различных G[P] генотипов ротавирусов группы А была следующей: G4[P]8 – 84,3%; G1[P]8 – 12,3%; G3[P]8 – 1,7%; Mixt (G2,3[P]8) – 1,7%. Среди G генотипов преимущественно регистрировали G4 – 84,3%, G1 – 12,3%, среди [P]-генотипов в 98,2% выявляли генотип [P]8. В эпидемический сезон 2014–2015 гг. в регионе с высокой степенью достоверности циркулировал генотип G4[P]8 ($p < 0,001$, χ^2).

Частота выявления G[P] генотипов ротавирусов в эпидемический сезон 2015–2016 гг. была следующей: G4[P]8 – 53,7%; G2[P]4 – 11,1%; G1[P]8 –

7,5%; G3[P]9 — 1,8%, G9[P]8 — 1,8%; G12[P]8 — 3,7%; Mixt — 20,4% (6 различных комбинаций генотипов). В эпидемический сезон 2015–2016 гг. в Оренбургском регионе циркулировали 12 генотипических вариантов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G2[P]4, G1[P]8, среди G генотипов преимущественно регистрировали G4 — 53,7%, G2 — 11,1%, среди [P]-генотипов преимущественно выявляли генотипы [P]8 — 66,7%, [P]4 — 11,1%. В указанный эпидемический сезон в регионе достоверно чаще других генотипов выявляли генотип G4[P]8 ($p=0,001$, χ^2).

Частота выявления [P]G генотипов ротавирусов в эпидемическом сезоне 2016–2017 гг. была следующей: G9[P]8 — 55,8%; G4[P]8 — 26,9%; G2[P]4 — 9,6%; G1[P]8 — 5,8%; G3[P]8 — 1,9%. В эпидемический сезон 2016–2017 гг. в Оренбургской области циркулировали 5 основных вариантов генотипов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G9[P]8, G4[P]8. Среди G генотипов преимущественно выявляли G9 — 55,8%, G4 — 26,9%, среди [P]-генотипов преимущественно регистрировали генотипы [P]8 — 90,4%. Генотип G9[P]8 отсутствовал в двух эпидемических сезонах начала исследования, был единичным в период 2015–2016 гг. и занял лидирующие позиции в сезон 2016–2017 гг.

Частота выявления [P]G генотипов ротавирусов в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. была следующей: G4[P]8 — 80,0%; G9[P]8 — 10,0%; G3[P]8 — 4,0%; G2[P]4 — 4,0%; G4[P]X — 2,0%. В эпидемический сезон 2017–2018 гг. в Оренбургской области циркулировали 4 основных варианта генотипов ротавирусов, при этом доминирующим генотипом был: G4[P]8. Среди G генотипов преимущественно выявляли G4—82%, среди [P]-генотипов преимущественно регистрировали генотипы [P]8—94%. Генотип G9[P]8 в данном эпидемическом сезоне утратил свою эпидемиологическую значимость.

Результаты генетического типирования 39 образцов фекалий, собранных от пациентов в эпидемический сезон 2018–2019 гг. в Оренбургской области, показали, что в указанный эпидемический сезон циркулировали 4 генотипических разновидности ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G9[P]8 — 46,1%, G4[P]8 — 38,5%. Среди G генотипов преимущественно регистрировали G9 — 45%, G4 — 37,5%, среди [P]-генотипов в 85% выявляли генотип [P]8.

При исследовании 20 образцов фекалий, собранных от больных в эпидемический сезон 2019–2020 гг., в Оренбургской области циркулировали 2 генотипа G9[P]8 и G2[P]4, при этом доминирующим генотипом был G9[P]8 (90%). Среди G-генотипов преимущественно регистрировали G9(90%), среди [P]-генотипов преимущественно выявляли генотип [P]8(90%).

Были определены частотные характеристики различных аллелей в популяции ротавирусов в регионе. Частота распространенности аллелей G- и [P]-генов в генофонде популяции ротавирусов, циркулирующих в Оренбургском регионе в период 2013–2020 гг., и динамика колебаний долевого состава представлены на рисунках 2 и 3.

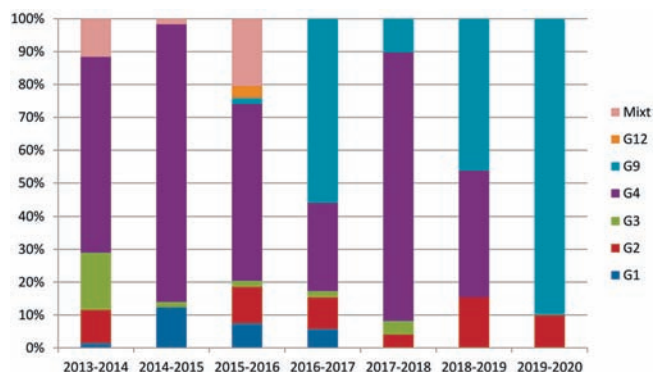


Рис. 2. Динамика изменения частоты встречаемости аллели G в разные эпидемические сезоны (%)

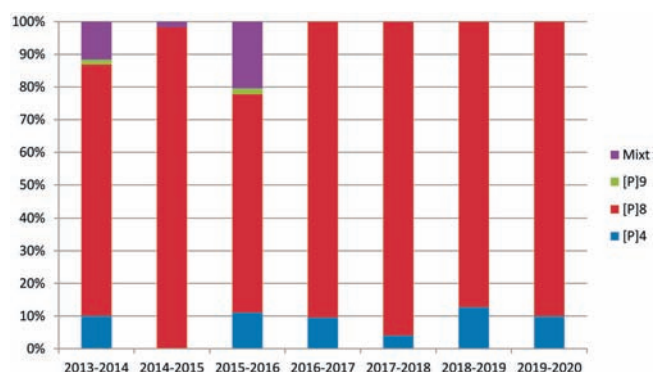


Рис. 3. Динамика изменения частоты встречаемости аллели P в разные эпидемические сезоны (%)

Представленные данные показали, что по выявляемым вариантам на протяжении всего периода исследования по аллели G наибольшую распространенность достоверно чаще имела аллель G4 ($p<0,001$, χ^2). Имели стабильный уровень, но несколько меньшую распространенность аллели G1 и G2, однако достоверно значимых различий в показателях выявлено не было. Аллель G3 лишь в начале исследования (сезон 2013–2014 гг.) имела достаточно высокую частоту встречаемости, принимая единичные случаи в конечном периоде исследования. Аллель G9 показала высокую активность в конечном периоде исследования (сезон 2016–2017 гг.), достоверно чаще других аллелей этого сезона ($p=0,005$, χ^2), в остальные периоды аллели G3 и G9 имели в популяции низкие частоты встречаемости, с нестабильными позициями, периодически сменяя друг друга и снижая свою численность вплоть до полного отсутствия. По аллели

[P] доминирующие позиции за весь период исследования имела аллель [P]8 с достоверными отличиями по сравнению с другими аллелями ($p < 0,001$, χ^2), аллель [P]4 имела незначительные колебания по частоте встречаемости в разные сезоны, но занимала постоянные позиции с более низким уровнем. Варианты гена (аллель) [P]9 за весь период наблюдений был выявлен однократно в двух разных сезонах, что позволило отнести данный вариант к числу редко встречаемых, не оказывающих заметного влияния на генофонд популяции ротавирусов в регионе в целом.

В отдельные эпидемические сезоны была получена высокая частота выявления сочетанных (Mixt-форм). Согласно полученным результатам, сочетанные формы были выявлены в течение трех эпидемических сезонов с 2013 по 2016 г., с достаточно высокой частотой 11,6% в сезон 2013–2014 гг. и 20,4% в сезон 2015–2016 гг. Средний показатель частоты выявления сочетанных форм за весь период исследования составил 5,9% (20 образцов из 341), что превышает аналогичный показатель по Российской Федерации за указанный период. В исследованиях последних лет по Российской Федерации частота выявления сочетанных форм для периода 2011–2015 гг. составила 4,4% [15]. Для таких стран, как США, Япония, ряд стран Европы, характеризующихся относительно умеренной активностью циркуляции ротавирусов среди детей младших возрастных групп, доля случаев сочетанного выявления в образцах нескольких генотипов ротавирусов колеблется в пределах 1–6%, на территориях с высокой активностью циркуляции ротавирусов в популяции она может достигать 10–18%. Для стран Евросоюза в период 2006–2013 гг. данный показатель суммарно составил 7% [12].

При отсутствии вакцинопрофилактики высокие изменчивость и скорость накопления мутаций в популяции ротавирусов могут привести к появлению новых генетических комбинаций ротавирусов, вызывающих нетипичные, тяжелые формы заболеваний. Такие события могут сопровождаться периодическим появлением мутантных генотипов штаммов, несущих в себе риск эволюционного скачка, что делает вероятной угрозу возникновения штаммов, способных вызвать пандемии [Matthijnsens, J., et al., 2008]. Для Оренбургского региона территориальная близость Казахстана и Средней Азии, открытость границ и высокий уровень строительной миграции населения (особенно в летний период) являются неблагоприятными факторами для возможного накопления мутантных генотипов в условиях региона. Усиливают роль неблагоприятных факторов отсутствие лабораторной диагностики РВИ в приграничных районах Оренбургской области (Акбулакском, Первомайском, Светлинском, Соль-Илецком,

Ташлинском) и характерный для региона умеренный климатический пояс.

Таким образом, на основании полученных данных установлены основные и доминирующие генотипы, их межсезонные колебания, определена общая генетическая структура популяций ротавирусов группы А, Оренбургского региона в период наблюдения 2013–2020 гг., выраженная частотами аллелей генов по G и P критериям. Генетический потенциал ротавирусов за весь период исследования определялся как способный образовывать 12 вариантов генотипов по G/P критериям и аллелям: G1[P]8, G2[P]8, G2[P]4, G3[P]8, G3[P]9, G4[P]8, G9[P]8, G12[P]8, Mixt (4 варианта генотипов), ведущее значение в эпидемическом процессе имели генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8 – 55,3%; G9[P]8 – 20,8%; G2[P]4 – 7,9%; Mixt – 5,9%, G1[P]8 – 4,3%.

Генетическая характеристика наиболее часто регистрируемых генотипов в разные эпидемические сезоны представлена на рисунке 4.

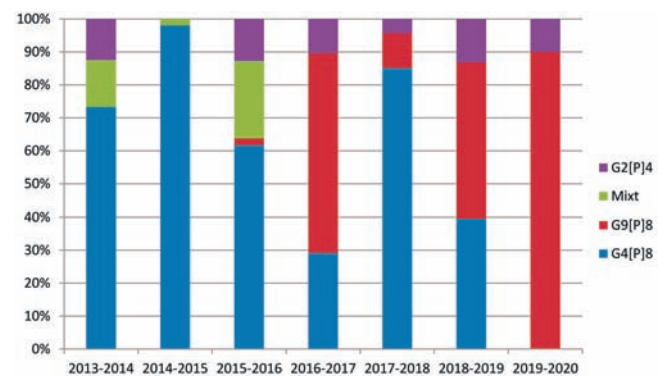


Рис. 4. Генетическая характеристика наиболее часто регистрируемых генотипов ротавирусов группы А в Оренбургском регионе в разные эпидемические сезоны (%)

Генотип G4[P]8 стабильно и достоверно ($p < 0,001$, χ^2) чаще по сравнению со всеми другими генотипами доминирует в 3 эпидемических сезонах 2014–2016 гг., в сезон 2016–2017 гг. происходит смена доминирующего генотипа G4[P]8 на генотип G9[P]8. В сезоне 2017–2018 гг. вновь доминирует генотип G4[P]8 с высокими показателями достоверности ($p < 0,001$, χ^2), в дальнейшие годы исследования генотип теряет свою эпидемиологическую значимость, в последнем сезоне исследования данный генотип не выявлен.

Генотип G9[P]8 отсутствует в двух сезонах начала исследования (сезон 2013–2014 гг., сезон 2014–2015 гг.), определен в единичных случаях в сезоне 2015–2016 гг. и занимает лидирующую позицию в сезоне 2016–2017 гг., с достоверным отличием от генотипов G4[P]8, G2[P]4 ($p = 0,006$; $p < 0,001$, χ^2), переместив на вторую позицию гено-

тип G4[P]8 и подтверждая теорию сезонной смены и изменчивости генотипов. В последующие годы исследования генотип G9[P]8 занимает лидирующие позиции, в последнем году исследования на данный генотип приходилось 90% образцов. По литературным данным, генотип G9 с середины 1990-х гг. стал пятым наиболее распространенным вариантом после четырех основных типов: G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8, G4[P]8 [12, 13]. Впервые на территории РФ ротавирус генома G9 был идентифицирован у новорожденных Омска в 2002 г. [Епифанова Н.В., 2003], в 2004–2005 гг. стал вторым по частоте встречаемости после G1[P]8 генотипа, в последующие годы обнаруживался в единичных случаях. Последние данные по РФ показали, что генотип G9[P]8 в двух сезонах начала исследования регистрировался с небольшой частотой, в последние два сезона частота встречаемости данного генотипа составила в среднем 20% [15].

Штаммы с генотипами G2[P]4 – 7,9%, Mixt – 5,9%, G1[P]8 – 4,3% присутствуют в исследовании эпизодически, с неустойчивыми показателями в течение сезонов. Генотипы G3[P]9 – 0,6%, G12[P]8 – 0,6%, G2[P]8 – 0,3% регистрируются в единичных случаях, что позволяет отнести их к числу редких и не оказывающих заметного влияния на генофонд ротавирусов в регионе в целом. Высокая активность циркуляции ротавирусов в регионе подтверждается наличием большого количества сочетанных форм (5,9%).

Наибольшее распространение в человеческой популяции имеют изоляты с сочетанием P[8] с G1, G3 или G4 типами и P[4] с G2 типом, меньшее распространение имеют типы G9P[8] и G9P[6], несмотря на то, что эти генотипы являются реассортантами животных и человека. Данные антигенные типы ротавирусов принято относить к глобально распространенным. На их долю приходилось более 90% изолятов, по данным работ, выполненных в различных странах [12, 25]. Выделялась группа антигенных типов ротавирусов, имеющих существенное распространение в отдельных регионах (регионально распространенные) G5P[8], G8P[4], G1-4,8P[6] [12]. Данные исследований в этой области подтверждают генетическое многообразие ротавирусов группы А, вызывающих ОКИ у людей. Существуют географические различия в распространенности ротавирусов различных генотипов даже в рамках одной страны, и частота их встречаемости изменяется со временем. Опубликованы данные о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов и большом числе нетипируемых штаммов [25].

Полученные данные в исследованиях по Оренбургскому региону подтверждают многообразие и неоднородность циркулирующих генотипов ротавирусов группы А и сравнимы с данными мони-

торинга за циркуляцией ротавирусов группы А в Российской Федерации в указанные эпидемические сезоны.

В Российской Федерации в 2005–2007 гг. в рамках проекта: «Глобальный надзор за ротавирусом. Подготовка к внедрению ротавирусных вакцин», при поддержке ВОЗ проводилось масштабное эпидемиологическое исследование. Исследование проводилось в 8 городах-миллионниках в различных регионах РФ. Для предварительной оценки эффективности применения ротавирусных вакцин на различных территориях РФ изучалась распространенность ротавирусов группы А и антигенная характеристика их изолятов. Результаты исследования показали, что доминировали два серотипа: G4 и G1. Доля G4P[8] составила 40%, доля G1P[8] составила 45%. Кроме того, были выявлены существенные географические различия в распределении генотипов ротавирусов группы А на территории РФ [26, 27]. Группой исследователей, проводивших генетический мониторинг ротавирусов группы А в Новосибирске в период 2003–2010 гг., показано, что спектр и соотношение генотипов ротавирусов группы А меняется каждый год. На территории Юго-Западной Сибири в 2009–2010 гг. произошла смена доминирующего с 2003 по 2009 г. генотипа ротавирусов группы А G1[P]8 (39–68%) на G4[P]8 (42% в сезон 2009–2010 гг.) [28]. Спектр ротавирусов группы А в Омской области [Горбунова М.Г., 2008] в период 1993–2007 гг. был представлен 11 G[P] комбинациями. Преобладали широко распространенные во всем мире генотипы G1[P]8 (30%) и G4[P]8 (29%). В то же время 9% изолятов не были идентифицированы по G[P] типам, что позволило отнести их к редко встречающимся штаммам ротавирусов. В Нижнем Новгороде проведена оценка эпидемиологического процесса в предвакцинальный период: в 2006–2010 гг. преобладал генотип G4[P]8, в период 2011–2012 гг. у 30% пациентов с подтвержденной РВИ обнаружен генотип G9[P]8. Исследователями отмечено появление новых вариантов ротавируса генотипа G9, проведен его филогенетический анализ. В Московской области [Бахтояров Г.Н., 2016] в период 2011–2012 гг. отмечено доминирование генотипов G4[P]8, G1[P]8 и низкое доленое содержание генотипов G9[P]8, G2[P]4 [29].

Несколько позже Референс-центром РФ по мониторингу возбудителей кишечных инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ЦНИИЭ) Роспотребнадзора был проведен анализ распространенности [P G генотипов ротавирусов группы А на различных территориях РФ в период сезонного подъема заболеваемости в 2011–2012 гг. Данный анализ базировался на результатах выборочных исследований, проведенных центром в 11 субъ-

ектах РФ (Республика Дагестан, Хабаровский и Камчатский края, Московская, Нижегородская, Свердловская, Новосибирская, Иркутская, Томская области, г. Санкт-Петербург и Ненецкий автономный округ). По результатам исследования в зимнем сезоне 2011–2012 гг. на территории РФ отмечалась высокая вариабельность в распространении различных генотипов ротавирусов группы А. Наибольшую распространенность имел G4[P]8 генотип (50,5%). В период сезонного (2014–2015 гг.) подъема заболеваемости РВИ было проведено изучение образцов фекалий из 11 регионов РФ в 294 образцах. Распределение [P]G-типов ротавирусов группы А было следующим: G4[P]8 – 61,6%; G1[P]8 – 22,5%; G2[P]4 – 3,1%; G3[P]8 – 2,0%; G9[P]8 – 7,1%. По обобщенным данным, отмечалась выраженная географическая неоднородность в распределении различных генотипов ротавирусов в пределах каждого сезона, при которой генотип, имеющий максимальную распространенность в целом по стране, оказывался минорным на отдельных территориях [30–33].

По данным Государственных докладов по РФ, в 2016 г. сохранялось превалирование G4[P]8 генотипа А, отмечена тенденция к снижению частоты выявления G3[P]8 и увеличению G9[P]8-генотипов. В 2017 г., по данным ЦНИИЭ Роспотребнадзора, на территории Российской Федерации произошла смена превалирующего антигенного типа ротавирусов. На смену доминирующему на протяжении нескольких последних лет генотипу G4[P]8 пришел генотип G9[P]8. Полученные данные можно сопоставить и с данными мониторинга по странам Евросоюза. По данным Европейской сети надзора за ротавирусами, в период 2011–2014 гг. в 14 странах Евросоюза, на территории которых проводился мониторинг антигенных типов ротавирусов, отмечалось доминирование G1[P]8 генотипа, составляющего 40–42% от всех выявленных изолятов. На территории Китая в 2012–2013 гг. отмечалось превалирование генотипа G9[P]8, а в более ранние периоды G3[P]8 [2, 12]. Таким образом, генотип G4[P]8 не являлся превалирующим ни для стран Евросоюза, ни для восточных соседей Российской Федерации.

Генетическая популяция ротавирусов, как и многие другие вирусные популяции, может быть постоянной или динамически изменчивой. Факторы внешней среды (температура воздуха, влажность, географическое расположение и др.), а также социальные факторы (миграция населения, показатель рождаемости, развитие инфраструктуры, уровень жизни населения и др.) непрерывно влияют на равновесие отдельных генотипов, входящих в популяцию [10, 15]. Определяемые частотой распространения аллелей и характером генотипов популяций возбудителя, генетическое равновесие

и генетическая изменчивость, высокие значения которой затрудняют выработку эффективного иммунного ответа, являются важным критерием оценки их эпидемиологических и иммунологических характеристик.

В настоящее время исследования генетического спектра циркулирующих в регионах штаммов ротавирусов не носят регулярного характера. Для полноценного анализа ситуации по РВИ, как в отдельном регионе, так и по РФ в целом, опубликованные сведения недостаточны. В связи с этим для корректного планирования противоэпидемических мероприятий и вакцинации от ротавирусной инфекции в регионах необходим набор данных об основных генетических характеристиках ротавирусных популяций, циркулирующих на локальных территориях, анализ их параметров в сопоставлении с данными общемировых информационных банков и баз [34].

Заключение

Таким образом, молекулярно-генетические исследования структуры циркулирующих в Оренбургском регионе генотипов ротавирусов группы А показали их многообразие и смену генотипов ротавирусов группы А, доминирование в эпидемический сезон определенных генотипов, высокую частоту сочетанных форм различных генотипов ротавирусов. Была определена общая генетическая структура ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургской области в период эпидемического подъема заболеваемости РВИ в 2013–2020 гг., выраженная частотами аллелей G/P. Генетический потенциал ротавирусов группы А за весь период исследования был представлен 12 вариантами генотипов по G/P аллелям, ведущее значение в эпидемическом процессе имели генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8 – 55,3%; G9[P]8 – 20,8%. Штаммы с генотипами G2[P]4 – 7,9%, Mixt – 5,9%, G1[P]8 – 4,3% присутствуют в исследовании эпизодически, с неустойчивыми показателями в течение сезонов. Генотипы G3[P]9 – 0,6%, G12[P]8 – 0,6%, G2[P]8 – 0,3% регистрируются в единичных случаях, что позволяет отнести их к числу редких и не оказывающих заметного влияния на генофонд ротавирусов в регионе в целом. В отдельные эпидемические сезоны была получена высокая частота выявления сочетанных (Mixt) форм (11,6% в сезон 2013–2014 гг. и 20,4% в сезон 2015–2016 гг.). Средний показатель частоты сочетанных форм за весь период исследования составил 5,9% (20 образцов из 341), что превышает аналогичный показатель по Российской Федерации за указанный период. Высокая частота сочетанного выявления в образцах различных генотипов ротавирусов создает условия для реализации рекомбинационной и реассор-

тационной изменчивости и может служить потенциальным критерием активности их эволюции на определенной территории.

Динамическое равновесие доминирующих генотипов G4[P]8 и G9[P]8 и другие характеристики популяции ротавирусов в целом позволят на примере Оренбургского региона проследить эффективность рекомендованных ВОЗ вакцин (с учетом состава). Сведения о составе типичных, доминирующих в регионе генотипов популяций ротавирусов, их антигенные характеристики дают возможность определить оптимальный состав вакцин, а также выявлять завозные, редкие, мутантные и другие генотипы циркулирующих штаммов ротавирусов. Региональные данные G/P генотипирования позволяют расширять существующие и создавать новые целевые базы данных, пополняя их новыми фактическими сведениями, повышать качество проведения эпидемиологических исследований различного типа. Данные исследования позволяют получить информацию о молекулярных основах эпидемиологической вариации ротавирусов в мире, что чрезвычайно важно в эпидемиологии и для проведения вакцинопрофилактики [35, 36].

Литература

- Mandal, S. Is Rotavirus Gastroenteritis a Global Emerging / Mandal, S., Mandal, MD. // *Re-Emerg Probl. Transl. Med.* -2014; 4(143): 2161-1025.
- WHO. Weekly epidemiological record. January, 2018.
- WHO. Global Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease and Rotavirus and Pediatric Diarrhea Surveillance Networks Bulletin Weekly epidemiological record. October, 2020.
- Walker, C.L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. / Walker, C.L., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z.A., O'Brien, K.L., Campbell, H., Black, R.E. // *Lancet.* -2015.-381.-P.1405-1416.
- Брико, Н.И. Глобализация и распространение инфекционных заболеваний / Н.И. Брико, В.И. Покровский, Н.А. Малышев // *Прикладная микробиология.* — 2015. — Т. 2, № 1 (4). — С. 20—28.
- Полибин, Р.В. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы / Р.В. Полибин [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2017. — Т. 16, № 3 (94). — С. 4—10.
- Плоскирева, А.А. Ротавирусная инфекция у детей: эпидемиологические и клинические аспекты на современном этапе / А.А. Плоскирева // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2017. — № 6. — С. 5—10.
- Литвинчук, О.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых вирусных кишечных инфекций у детей, связанных с оказанием медицинской помощи : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.А. Литвинчук. — М., 2015. — 24 с.
- Кудрявцев, В.В. Современные проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции и пути оптимизации эпидемиологического надзора : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.В. Кудрявцев. — М., 2015. — 24 с.
- Подколзин, А.Т. Сезонные и территориальные особенности распределения заболеваемости ротавирусной инфекцией в РФ / А.Т. Подколзин, Д.Е. Курочкина, Г.А. Шипулин // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2015. — Т. 20, № 2. — С. 52—54.
- Покровский, В.И. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2015. — № 1. — С. 4—9.
- Durmaz, R. Prevalence of Rotavirus Genotypes in Children Younger than 5 Years of Age before the Introduction of a Universal Rotavirus Vaccination Program: Report of Rotavirus Surveillance in Turkey / Durmaz, R., Kalaycioglu, A.T., Acar, S., et al // *Journal.pone PLOS ONE / December.-2014; 1:19.*
- Gruber, J.F. Heterogeneity of Rotavirus Vaccine Efficacy Among Infants in Developing Countries/Gruber, JF., Hille, DA., Liu, GF., et al.//*The Pediatric Infectious Disease Journal.* January, 2017.-36(1).-72-78.
- Dahl, RM. Effect of Rotavirus Vaccination on Acute Diarrheal Hospitalizations Among Low and Very Low Birth Weight US Infants, 2001-2015 / Dahl, RM., Curns, AT., Tate, JE., Parashar, UD. //*The Pediatric Infectious Disease Journal.* February, 2018 — Volume Publish Ahead of Print.
- Сашина, Т.А. Филогенетический анализ Российских вариантов ротавируса генотипа G9 / Т.А.Сашина [и др.] // *Инфекционные болезни.* — 2016. — Т. 14, № S1. — С. 254.
- Сергеева, А.В. Этиологическая расшифровка вирусных ОКИ в условиях неинфекционного многопрофильного детского стационара / А.В. Сергеева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2015. — Т.60, № 9. — С. 69—70.
- Мартынова, Г.П. Анализ генетического разнообразия ротавирусов, циркулирующих на территории г. Ачинска Красноярского края / Г.П. Мартынова, А.Г. Южакова // *Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* — М., 2017. — С.169.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области в 2019 году: Государственный доклад. — Оренбург: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Оренбургской области, 2020. — 237 с.
- Харит, С.М. Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимо плановой вакцинации / С.М. Харит [и др.] // *Медицинский совет.* — 2017. — № 4. — С.73—78.
- Намазова-Баранова, Л.С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10 летний мировой опыт успешного применения / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т.16., № 4. — С. 273—285.
- Семериков, В.В. Обоснование необходимости массовой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции на отдельной территории / В.В. Семериков, Н.Б. Вольдшмидт, Л.Г.Кудрявцева // *Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* — М., 2017. — С.253.
- Новикова, Н.А. Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции в Нижнем Новгороде в предвакцинальный период (2005-2016гг) / Н.А. Новикова [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2017. — № 5. — С. 46—53.
- Южакова, А.Г. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность / А.Г.Южакова, Г.П. Мартынова // *Журнал инфектологии.* — 2017. — Т.9, № 2. — С. 65—71.
- Черепанова, Е.А. Состояние вакцинопрофилактики кишечных инфекций в Российской Федерации / Е.А. Черепанова, Е.Г. Симонова // *Сборник Материалов IX Ежегод-*

ного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2017. — С. 308 — 309.

25. Seheri, L.M. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction / Seheri, M., Magagula, N.B., Peenze, I., Rakau, K., et al. // *Vaccine*. -2017.-Dec.1.-Epub.2017.

26. Подколзин, А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / А.Т. Подколзин. — М., 2015. — 44 с.

27. Черепанова, Е.А. Особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции в Российской Федерации в 2000-2010 годах / Е.А. Черепанова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2012. — № 2 (63). — С. 38 — 41.

28. Жираковская, Е.В. Генетическое разнообразие изолятов ротавирусов группы А, выявленных в Западной Сибири в 2007 — 2011 гг. / Е.В. Жираковская [и др.] // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2012. — № 4. — С. 33 — 41.

29. Епифанова, Н.В. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода / Н.В. Епифанова [и др.] // *Медицинский алфавит*. — 2016. — Т.1, № 6. — С. 30 — 34.

30. Веселова, О.А. Циркуляция различных G типов ротавирусов grA на территории Российской Федерации 2012 — 2013 гг. / О.А. Веселова, А.Т. Подколзин, Г.А. Шипулин // *Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика»*. — М., 2014. — С. 374 — 375.

31. Зайцева, Е.В. Результаты мониторинга антигенных типов ротавирусов гр. А на территории Российской Федерации в период 2011 — 2015 гг. / Е.В. Зайцева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2016. — Т.61, №7. — С. 445 — 448.

32. Podkolzin, A.T. Rotavirus grA Surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011-2012. Central research Institute of Epidemiology, Enteric Pathogens Monitoring Group (EPMG), Moscow, Russian Federation. 2012. Available on: www.epid-oki.ru.

33. Епифанова, Н.В. Спектр генотипов ротавирусов, циркулировавших на территории Нижнего Новгорода в 2005-2012 годах. Доминирование генотипа g4p[8] / Н.В. Епифанова [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2014. — № 2 (32). — С. 52 — 57.

34. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16, № 2 (93). — С. 4 — 9.

35. Бабик, Р.К. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых / Р.К. Бабик, О.И. Сагалова // *Инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 46 — 54.

36. Подколзин, А.Т. Интерпретация результатов детекции возбудителей вирусных диарей в режиме Real-Time / А.Т. Подколзин [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2015. — Т. 60, № 6. — С. 52 — 57.

References

1. Mandal, S. Is Rotavirus Gastroenteritis a Global Emerging / Mandal, S., Mandal, MD. // *Re-Emerg Probl. Transl. Med*. -2014; 4(143): 2161-1025.

2. WHO. Weekly epidemiological record. January, 2018.

3. WHO. Global Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease and Rotavirus and Pediatric Diarrhea Surveillance Networks Bulletin Weekly epidemiological record. October, 2020.

4. Walker, C.L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. / Walker, C.L., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z.A., O'Brien, K.L., Campbell, H., Black, R.E. // *Lancet*. -2015.-381.-P.1405-1416.

5. Briko, N.I. Globalizatsiya i rasprostraneniye infektsionnykh zabolevaniy/ N.I.Briko, V.I.Pokrovskij, N.A.Malyshev// *Prikladnaya mikrobiologiya*. -2015.-T.2.-№1(4).-S.20-28. (in Russ.)

6. Polibin, R.V. Sravnitel'nyy analiz smertnosti ot infektsionnykh boleznej v Rossijskoj Federacii i nekotorykh stranah Evropy/ R.V.Polibin, A.YA.Mindlina, A.A.Gerasimov, N.I.Briko//*Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. -2017.-T.16.-№3(94).-S.4-10.(in Russ.)

7. Ploskireva, A.A. Rotavirusnaya infekciya u detej: epidemiologicheskie i klinicheskie aspekty na sovremennom etape/ A.A. Ploskireva// *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. Aktual'nye voprosy. -2017.-№6.-S.5-10. (in Russ.)

8. Litvinchuk, O.A. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i voprosy terapii ostrykh virusnykh kishhechnykh infektsij u detej, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi: avtoreferat dissertacii...k.m.n./O.A. Litvinchuk. -M.:2015.-24. (in Russ.)

9. Kudryavcev, V.V. Sovremennye proyavleniya epidemicheskogo processa rotavirusnoj infekcii i puti optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora: avtoreferat dissertacii... k.m.n./V.V.Kudryavcev. — М.:2015.-24s. (in Russ.)

10.Podkolzin, A.T. Sezonnye i territorial'nye osobennosti raspredeleniya zabolevaemosti rotavirusnoj infekciej v RF /A.T. Podkolzin, D.E.Kurochkina, G.A.SHipulin //Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. -2015.-T.20.-№2.-S.52-54. (in Russ.)

11. Pokrovskij, V.I. Vnutribol'nicnye infekcii: novye gorizonty profilaktiki/V.I. Pokrovskij, V.G. Akimkin, N.I. Briko // *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. -2015.-№1.-S.4-9. (in Russ.)

12. Durmaz, R. Prevalence of Rotavirus Genotypes in Children Younger than 5 Years of Age before the Introduction of a Universal Rotavirus Vaccination Program: Report of Rotavirus Surveillance in Turkey / Durmaz, R., Kalaycioglu, A.T., Acar, S., et al // *Journal.pone PLOS ONE* / December.-2014; 1:19.

13. Gruber, J.F. Heterogeneity of Rotavirus Vaccine Efficacy Among Infants in Developing Countries/Gruber, JF., Hille, DA., Liu, GF., et al.//*The Pediatric Infectious Disease Journal*. January, 2017.-36(1).-72-78.

14. Dahl, RM. Effect of Rotavirus Vaccination on Acute Diarrheal Hospitalizations Among Low and Very Low Birth Weight US Infants, 2001-2015 /Dahl, RM., Curns, AT., Tate, JE., Parashar, UD. //*The Pediatric Infectious Disease Journal*. February, 2018 — Volume Publish Ahead of Print.

15. Sashina, T.A. Filogeneticheskij analiz Rossijskih variantov rotavirusa genotipa G9/ T.A.Sashina, O.V Morozova, N.V.Epifanova, N.A.Novikova// *Infektsionnye bolezni*. -2016.-T.14.-№1.-S.254. (in Russ.)

16. Sergeeva, A.V. Etiologicheskaya rasshifrovka virusnykh OKI v usloviyah neinfektsionnogo mnogoprofil'nogo detskogo stacionara/ A.V.Sergeeva, i dr.// *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. -2015.-T.60.-№9.-S.69-70. (in Russ.)

17. Martynova, G.P. Analiz geneticheskogo raznoobraziya rotavirusov, cirkuliruyushchih na territorii g. Achinska Krasnoyarskogo kraja/ G.P. Martynova, A.G. Yuzhakova // *Materialy IX Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem*. -M., 2017. -S.169. (in Russ.)

18. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Orenburgskoj oblasti v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. — Orenburg, Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka po Orenburgskoj oblasti. — 2020. — 237 s. (in Russ.)

19. Harit, S.M. Ocenka bremini rotavirusnyh gastroenteritov kak obosnovanie neobhodimo planovoj vakcinacii /S.M.Harit, M.K.Bekhtereva, YU.V.Lobzin, A.V.Rudakova, A.T.Podkolzin, N.V.Tikunov// Medicinskij sovet. -2017.-№4.-S.73-78. (in Russ.)
20. Namazova-Baranova, L.S. Vakcinaciya protiv rotavirusnoj infekcii: 10 letnij mirovoj opyt uspehnogo primeneniya/ L.S.Namazova-Baranova, i dr.// Voprosy sovremennoj pediatrii. -2017.-T.16.-№4.-S.273-285. (in Russ.)
21. Semerikov, V.V. Obosnovanie neobходимости massovoj vakcinoprofilaktiki rotavirusnoj infekcii na otdel'noj territorii /Semerikov, V.V., N.B. Vol'dshmidt, L.G.Kudryavceva//Materialy IX Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. -M., 2017.-S.253. (in Russ.)
22. Novikova, N.A. Proyavleniya epidemicheskogo processa rotavirusnoj infekcii v Nizhnem Novgorode v predvakcinal'nyj period (2005-2016gg) /N.A.Novikova, i dr.// Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. -2017.-№5.-S.46-53. (in Russ.)
23. Yuzhakova, A.G. Vakcinoprofilaktika rotavirusnoj infekcii: social'naya znachimost' i effektivnost' /A.G.YUzhakova, G.P. Martynova //Zhurnal infektologii. -2017.-T.9.-№2.-S.65-71. (in Russ.)
24. Cherepanova, E.A. Sostoyanie vakcinoprofilaktiki kishechnykh infekcij v Rossijskoj Federacii /E.A.Cherepanova, E.G.Simonova // Sbornik Materialov IX Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. -Moskva, 2017. -S.308-309. (in Russ.)
25. Seheri, L.M. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction /Seheri, M., Magagula, N.B., Peenze, I., Rakau, K., et al. // Vaccine.-2017.-Dec.1.-Epub.2017.
26. Podkolzin, A.T. Epidemiologicheskaya i klinicheskaya harakteristika ostrykh kishechnykh infekcij virusnoj etiologii v Rossijskoj Federacii: avtoreferat dissertacii...d.m.n./ A.T. Podkolzin. -M.:2015.-44s. (in Russ.)
27. Cherepanova, E.A. Osobennosti epidemiologii rotavirusnoj infekcii v Rossijskoj Federacii v 2000-2010 godah /E.A.Cherepanova i dr. //Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. -2012.-№2(63).-S.38-41. (in Russ.)
28. Zhirakovskaya, E.V. Geneticheskoe raznoobrazie izolyatov rotavirusov grupy A, vyyavlennyh v Zapadnoj Sibiri v 2007-2011 gg./E.V.Zhirakovskaya, R.H.Aksanova, M.G.Gorbunova, i dr.//Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. -2012.-№4.-S.33-41. (in Russ.)
29. Epifanova, N.V. Ostrye kishechnye infekcii virusnoj etiologii po dannym mnogoletnih nablyudenij na territorii Nizhnego Novgoroda/ N.V.Epifanova, T.A. Sashina, N.M.Hohlova, A.YU.Kashnikov, N.A. Novikova // Medicinskij alfavit. -2016.-T.1.-№6.-S.30-34. (in Russ.)
30. Veselova, O.A. Cirkulyaciya razlichnyh G tipov rotavirusov grA na territorii Rossijskoj Federacii 2012-2013gg/ O.A.Veselova, A.T.Podkolzin, G.A.SHipulin// Sbornik trudov VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii c mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika».-Moskva, 2014.-S. 374-375. (in Russ.)
31. Zajceva, E.V. Rezul'taty monitoringa antigennykh tipov rotavirusov gr. A na territorii Rossijskoj Federacii v period 2011-2015gg./ E.V.Zajceva, T.A. Ol'neva, K.V.Kuleshov, A.T.Podkolzin, G.A.SHipulin, i dr./ Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. -2016.-T.61.-№7.-S.445-448. (in Russ.)
32. Podkolzin, A.T. Rotavirus grA Surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011-2012. Central research Institute of Epidemiology, Enteric Pathogens Monitoring Group (EPMG), Moscow, Russian Federation. 2012. Available on: www.epid-oki.ru. (in Russ.)
33. Epifanova, N.V. Spektr genotipov rotavirusov, cirkulirovavshih na territorii Nizhnego Novgoroda v 2005-2012 godah. Dominirovanie genotipa g4p[8]/ N.V.Epifanova, T.A.Sashina, N.A.Novikova, S.G.Fomina, L.B. Lukovnikova, A.YU. Kashnikov// Medicinskij al'manah. -2014.-№2 (32). S.52-57. (in Russ.)
34. Briko, N.I. Immunoprofilaktika infekcionnykh boleznej v Rossii: sostoyanie i perspektivy sovershenstvovaniya/ N.I.Briko, I.V.Fel'dblyum// Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. -2017.-T.16.-№2(93).-S.4-9. (in Russ.)
35. Babik, R.K. Optimizaciya diagnostiki virusnyh i bakterial'nyh kishechnykh infekcij u detej i vzroslyh/ R.K.Babik, O.I.Sagalova// Infekcionnye bolezni. -2015.-T.13.-№2.-S.46-54. (in Russ.)
36. Podkolzin, A.T. Interpretaciya rezul'tatov detekcii vozбудителей virusnyh diarej v rezhime Real-Time /A.T. Podkolzin, A.N.Guseva, O.A.Veselova, D.E.Kurochkina, G.A.Shipulin //Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. -2015.-T.60.-№6.-S.52-57. (in Russ.)

Автор:

Денисюк Нина Борисовна — доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(3532)77-61-03, +7-922-621-12-60, e-mail: denisuknina@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЛТЕГРАВИРА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н.В. Сизова, Е.С. Обижаева, С.О. Майорова

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

Features of application of raltegravir in HIV-infected patients with different somatic pathologies

N.V. Sizova, E.S. Obizhaeva, S.O. Mayorova

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

Резюме

Цель: оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих ралтегравир, у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной сопутствующей патологией в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 277 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших в качестве третьего компонента препарат ралтегравир (RAL) как у пациентов без предшествующего опыта антиретровирусной терапии (АРТ), так и у пациентов с опытом лечения с различной соматической патологией. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на момент начала анализа. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлась динамика количества CD4-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций.

Результаты. В среднем пациенты без опыта лечения и с опытом лечения получали схемы с ралтегравиром около 5 лет. На момент проведения исследования в 2020 г. 69,8 % пациентов, которым АРТ была назначена впервые, продолжали принимать схему, содержащую ралтегравир. В данной группе доля пациентов с вирусологической супрессией (ПЦР РНК ВИЧ менее 50 коп/мл) составила 97,7 %. 75,2 % пациентов второй группы в 2020 г. продолжали принимать схему с RAL. Доля пациентов с вирусологической супрессией (ВН менее 50 коп/мл) в этой группе составила 97,5 %. За время лечения в обеих группах не было отмены схемы в связи с нежелательными побочными реакциями на ралтегравир.

Заключение. Результаты этого исследования подтверждают, что схемы на основе RAL обеспечивают высокий уровень эффективности с хорошим профилем переносимости и безопасности в рутинной клинической практике как у «наивных» пациентов, так и пациентов с опытом лечения различной соматической патологии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ралтегравир, межлекарственные взаимодействия, вирусологическая эффективность, нежелательные побочные реакции.

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of raltegravir regimens in HIV-infected patients with concomitant pathology in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis was carried out of 277 outpatient records of HIV-infected patients who received raltegravir (RAL) as a third component both in patients without previous experience of antiretroviral therapy (ART) and in patients with experience of treatment with various somatic pathologies. The main criterion for the effectiveness of the scheme was the proportion of patients with undetectable viral load at the start of the analysis. Additional criteria for evaluating the efficacy and safety of the regimen were the dynamics of the number of CD4-lymphocytes, the frequency and nature of undesirable side reactions.

Results. On average, patients with no experience of treatment and with experience of treatment received regimens with raltegravir for about 5 years. At the time of the study in 2020, 69.8 % of patients on ART for the first time continued to take a regimen containing raltegravir. In this group, the proportion of patients with virological suppression (PCR of HIV RNA less than 50 kopecks / ml) was 97.7 %. 75.2 % of patients in the second group in 2020 continued to take the RAL regimen. The proportion of patients with virological suppression (VL less than 50 kopecks / ml) in this group was 97.5 %. During the treatment, there was no discontinuation of the regimen in both groups due to undesirable side reactions to raltegravir.

Conclusion. The results of this study confirm that RAL-based regimens provide a high level of efficacy with a good tolerance and safety profile in routine clinical practice for both naive and experienced patients with various somatic pathologies.

Key words: HIV infection, raltegravir, drug-drug interactions, virological efficacy, undesirable side reactions.

Введение

Ралтегравир — первый ингибитор интегразы, вошедший в клиническую практику. В России ралтегравир был зарегистрирован в 2009 г. для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов в комбинации с другими противовирусными средствами как у пациентов без опыта лечения, так и у пациентов с неэффективной предыдущей схемой [3]. В российских рекомендациях ралтегравир применяется в альтернативных схемах первого ряда для особых групп пациентов. К таким особым группам относятся женщины, не исключающие беременность на фоне антиретровирусной терапии (АРТ), и беременные женщины, пациенты с исходно низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4-лимфоцитов, пациенты старше 50 лет, пациенты, имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, с риском сердечно-сосудистой патологии, пациенты, получающие сопутствующую терапию. Ралтегравир имеет хороший профиль межлекарственных взаимодействий благодаря метаболизму путем глюкуронизации через систему уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФ-ГТ1А1) [1]. Ралтегравир не ингибирует, не индуцирует и не является субстратом ферментов цитохрома P450. Таким образом, он не вступает в лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизирующими системой CYP450, включая ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

В настоящее время нет данных об эффективности и переносимости использования ралтегравира в рутинной клинической практике в России. В когорте амбулаторного исследования ВИЧ в США с трехлетним наблюдением 76% участников, ранее не получавших АРТ, и 63% участников, не получавших RAL, достигли уровня РНК ВИЧ <50 копий/мл с помощью схем на основе RAL [4]. В когортном исследовании REALMRK, проведенном в США, Бразилии, Доминиканской Республике, Ямайке и Южной Африке, конечная точка противовирусной эффективности через 48 недель была достигнута у 76% пациентов, ранее не получавших лечение, у 64% пациентов, у которых ранее не проводилось лечение RAL, и 76% пациентов с непрерывностью предшествующей терапии [5].

Российская популяция ВИЧ-инфицированных пациентов значительно отличается от американской и европейской, прежде всего, по этническому составу, исходным характеристикам ВИЧ-инфекции, доле женщин, поэтому применение этих данных достаточно затруднено. В связи с этим мы решили проанализировать собственные данные, тем более что препарат в РФ используется более 10 лет. Особый интерес представляет сбор информации об эффективности ралтегравира в когорте, представляющей

растущую субпопуляцию стареющих пациентов, также характеризующихся высокой распространенностью сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии, а также повышенным риском межлекарственных взаимодействий.

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих ралтегравир, у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной сопутствующей патологией.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 277 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших в качестве третьего компонента препарата ралтегравир в дозировке 800 мг в сутки, двукратный режим. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на момент начала анализа. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлась динамика количества CD4-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций. Безопасность оценивали по частоте развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физического осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований. Количество CD4-лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ — методом ПЦР (чувствительность теста 40 копий/мл). Статистическая обработка данных проводилась с использованием «Microsoft Excel».

Пациенты были разделены на две группы: 1) так называемые «наивные» пациенты без опыта лечения; 2) группа «переключения» — пациенты с опытом лечения.

В первую группу вошло 63 человека, из них 34 мужчины и 29 женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 до 77 лет и составил в среднем $50,0 \pm 12,4$ года. 46% пациентов без опыта лечения были люди старше 50 лет с различной сопутствующей патологией, при этом мужчины были более старшего возраста. Среди мужчин каждый четвертый был старше 50 лет, тогда как среди женщин только каждая пятая (рис. 1).

Стаж инфицирования ВИЧ в среднем составил 8 лет и варьировал от 3 до 19 лет. Большинство пациентов (57%) инфицировались половым путём, остальные 27 человек — парентеральным. На момент выявления ВИЧ-инфекции 45 пациентов (71,5%) находились в стадии вторичных заболеваний. 4 пациентам (6,3%) была выставлена стадия острой ВИЧ-инфекции без вторичных заболеваний (стадия 2Б по классификации Покровского). У 19 пациентов (22,2%) ВИЧ-инфекция находилась в стадии СПИДа. Однако на момент назначения АРТ в первой группе пациентов уже 30,2% паци-

ентов находились в стадии СПИДа, что говорит о позднем начале противовирусной терапии. Распределение первой группы по стадиям заболевания на момент выявления ВИЧ-инфекции и начала АРТ представлено на рисунке 2.

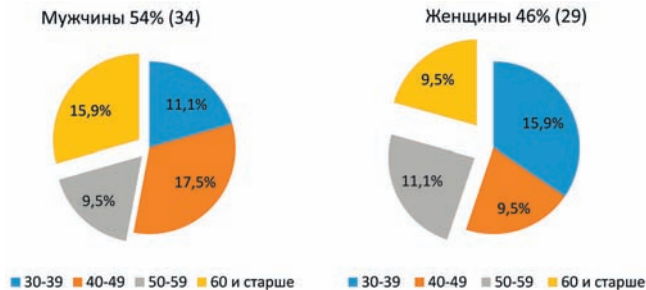


Рис. 1. Возрастная структура мужчин и женщин первой группы (n=63)

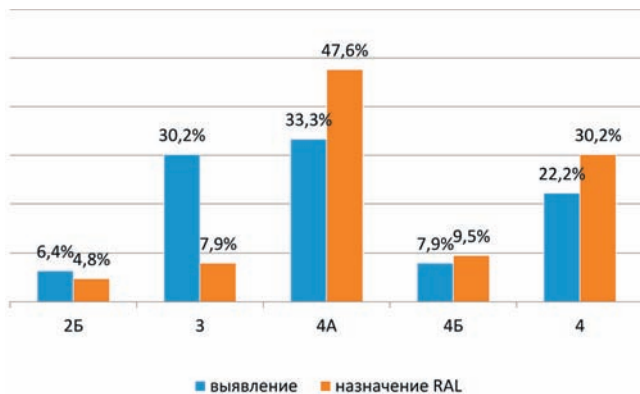


Рис. 2. Распределение первой группы по стадиям заболевания на момент выявления ВИЧ-инфекции и начала АРТ

Из СПИД-индикаторных заболеваний чаще всего встречались лимфома, туберкулез и атипичный микобактериоз (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости СПИД-индикаторных заболеваний у пациентов первой группы

СПИД-индикаторные заболевания	Количество пациентов (n = 25)	
	Абс.	%
Лимфома	11	44
Туберкулез	7	28
Микобактериоз	4	16
Токсоплазмоз	1	4
ПЦП	1	4
Саркома Капоши	1	4

Хронический вирусный гепатит был диагностирован более чем у трети пациентов (38,1%). Среди сопутствующей неинфекционной патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания (52,4%), хроническая болезнь почек (ХБП) была

диагностирована у 11,1%, остеопороз — у 4 пациентов (6,4%). 3 человека (4,8%) страдали онкологическими заболеваниями, не связанными с ВИЧ-инфекцией.

С учетом сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов на их фоне, необходим подбор схем с учетом межлекарственных взаимодействий между антиретровирусными и сопутствующим препаратами. Учитывая благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий ралтегравира, данный препарат в первой альтернативной схеме был назначен 27 (42,9%) пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), из которых у 7 пациентов был острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, а у 1 мужчины диагностирован в текущий момент; 13 (20,7%) пациентам, получающим лечение у онкологов с использованием схем системной химиотерапии (10 пациентам по поводу лимфомы, а 3 в связи с онкологическими заболеваниями, не связанными с ВИЧ-инфекцией). Также ралтегравир назначался пациентам с глубоким иммунодефицитом, у которых ВИЧ-инфекция находилась в стадии СПИД, и получающих лечение по поводу различных оппортунистических инфекций (туберкулез (4), атипичный микобактериоз (3), пневмоцистная пневмония (1) и токсоплазмоз (1)). Все перечисленные группы пациентов получали жизненно необходимую массивную сопутствующую терапию. На рисунке 3 указаны сопутствующие заболевания, явившиеся причиной назначения альтернативной схемы первого ряда с ралтегравиром.

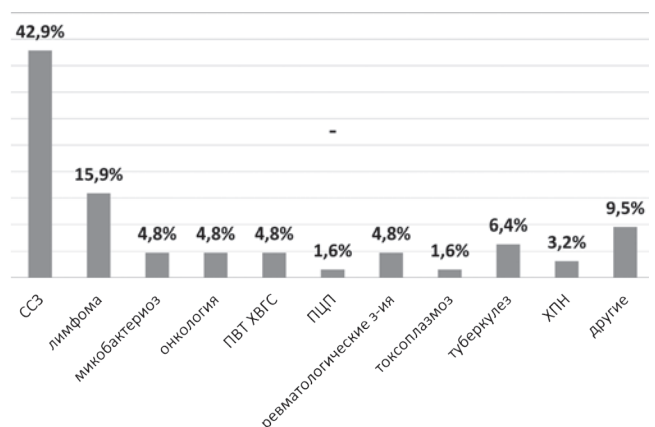


Рис. 3. Причины назначения альтернативной схемы с RAL пациентам первой группы

На старте АРТ у трети пациентов первой группы ВИЧ-инфекция (33,3%) находилась на стадии глубокого иммунодефицита (CD4-лимфоциты были менее 200 кл/мкл). Абсолютное значение CD4 лимфоцитов варьировало от 0 кл/мкл и до 978 кл/мкл и составило в среднем $280,33 \pm 207,08$ кл/мкл (табл. 2).

Средний уровень РНК ВИЧ составил $5,7 \lg 10$. Доля пациентов с ПЦР РНК ВИЧ более 100 000 коп/мл составила 39,7%.

Таблица 2

Распределение больных первой группы по выраженности иммунодефицита на старте АРТ

Количество CD4 лимфоцитов (кл/мкл)	Количество пациентов (n = 63)	
	Абс.	%
Менее 50	9	14,3
От 51 до 200	12	19,1
От 201 до 350	11	17,5
От 351 до 500	14	22,2
Более 500	12	19,1
Нет данных	5	7,9

Таким образом, из представленных данных видно, что все пациенты первой группы относились к так называемым «особым группам» ВИЧ-инфицированных и требовали тщательного индивидуального подхода.

Вторая группа состояла из пациентов с опытом АРТ (109 мужчин и 105 женщин). Возраст пациентов второй группы варьировал от 22 до 82 лет и составил в среднем (так же, как и в первой группе) $50 \pm 12,2$ лет. Доля пациентов старше 50 лет была 44% (рис. 4).

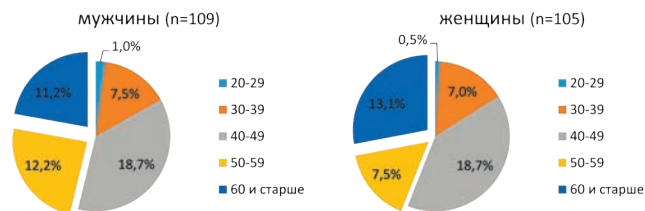


Рис. 4. Возрастная структура мужчин и женщин второй группы

ВИЧ-инфекция у пациентов второй группы была диагностирована в среднем 12 лет назад (от 2 до 24). Больше половины пациентов этой группы (54,7%) инфицировались парентеральным путём. Так же, как и у пациентов первой группы, АРТ была назначена не сразу, а на момент переключения схемы, когда у 96,8% больных ВИЧ-инфекция находилась на стадии вторичных заболеваний.

У 38,3% пациентов ВИЧ-инфекция находилась на стадиях 4Б – 4В по классификации Покровского (рис. 5). Из СПИД-индикаторных заболеваний в анамнезе чаще всего встречались туберкулёз, лимфома, атипичный микобактериоз, токсоплазмоз (табл. 3).

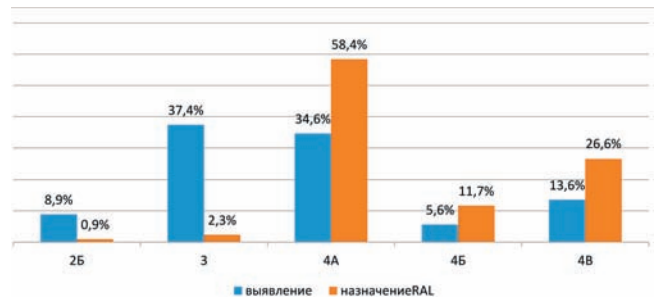


Рис. 5. Распределение второй группы по стадиям заболевания на момент выявления ВИЧ-инфекции и начала АРТ

Таблица 3

СПИД-индикаторные заболевания у пациентов второй группы в анамнезе

СПИД-индикаторные заболевания	Количество пациентов (n = 82)	
	Абс.	%
Лимфома	19	23,2
Туберкулёз	27	32,9
Микобактериоз	12	14,6
Токсоплазмоз	7	8,5
ПЦП	6	7,3
Саркома Капоши	1	1,2
Рак шейки матки	3	3,7
Энцефалит	2	2,4
Микозы	5	6,1

CD4 лимфоциты на момент переключения варьировали от 2 до 1400 кл/мкл и составили в среднем 423 ± 272 кл/мкл. Доля пациентов с тяжёлым иммунодефицитом ($CD4 < 200$ клеток/мкл) была 19,6% (n = 42) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение больных второй группы по выраженности иммунодефицита на момент переключения АРТ

Уровень CD4 лимфоцитов кл/мкл	Количество пациентов (n = 214)	
	Абс.	%
Менее 50	9	4,2
От 51 до 200	33	15,4
От 201 до 350	40	18,7
От 351 до 500	40	18,7
Более 500	61	28,5
Нет данных	31	14,5

При переключении на схемы, содержащие RAL, лишь у 110 пациентов (51,4%) вирусемия была полностью подавлена (ПЦР РНК ВИЧ менее 50 ко-

пий/мл). У 14 пациентов (6,5%) была выявлена резистентность ВИЧ, RAL был назначен согласно тесту на резистентность. У остальных 42,1% пациентов по различным причинам АРТ была прервана.

81 (37,9%) пациент имел в качестве ко-инфекции хронический вирусный гепатит. Среди сопутствующей неинфекционной патологии, так же, как и в первой группе, преобладали ССЗ (57,9%). У 7% была диагностирована ХБП, у 5,1% — сахарный диабет, у 5,1% — остеопороз, у 4,7% были диагностированы онкологические заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов 2-й группы

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов (n = 214)	
	Абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания	124	57,9
ХВГ	81	37,9
Сахарный диабет	11	5,1
ХПН	15	7
Остеопороз	11	5,1
Онкология	10	4,7
Ревматологические заболевания	2	0,9
Бронхиальная астма	3	1,4
Цирроз печени	6	2,8
Заболевания щитовидной железы	2	0,9

В среднем пациенты находились на АРТ до переключения $2,16 \pm 2,87$ (от 1 до 16 лет). Преобладающее число пациентов (76,2%) на момент переключения получали схемы с ингибиторами протеазы (ИП), 23,4% с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (рис. 6).

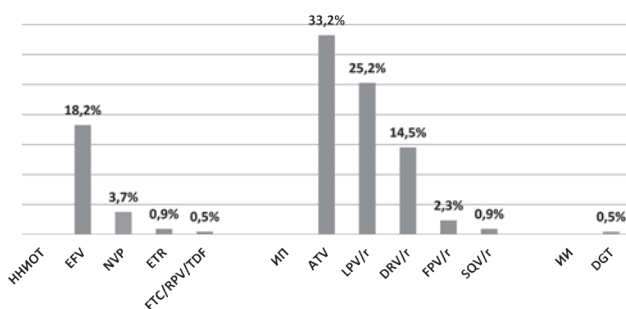


Рис. 6. Частота применения третьего препарата в схемах АРТ у пациентов второй группы до переключения на RAL

Во второй группе пациентов коррекция схем АРТ происходила из-за наличия сопутствующей патологии с учётом МЛВ, а так же из-за неблаго-

приятных побочных реакций на фоне приема предшествующей терапии. Кроме того, у 5% схема была изменена в связи с беременностью, а у 6,5% в связи с формированием лекарственной устойчивости ВИЧ (рис. 7).

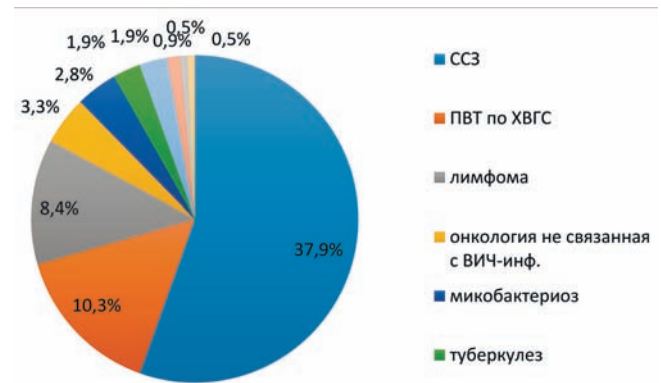


Рис. 7. Сопутствующие заболевания у пациентов второй группы как причина переключения на схему с RAL

С учетом благоприятного профиля МЛВ, препарат RAL был назначен 81 пациенту (37,9%) с ССЗ; 22 пациентам с хроническим гепатитом С (10,3%) для совместного лечения препаратами прямого противовирусного действия (ППВД); 18 пациентам с лимфомой (8,4%) и 7 пациентам (3,3%) с онкологическими заболеваниями, не связанными с ВИЧ-инфекцией, для проведения химиотерапии. Пациенты с ССЗ в среднем находились на антиретровирусной терапии $2,18 \pm 2,8$ лет, из них 79% (64 пациента) получали ингибиторы протеазы, остальные — ННИОТ первого поколения, из которых в 70,6% был эфавиренз (рис. 8).



Рис. 8. Причины переключения на схемы, содержащие RAL

Из нежелательных явлений, которые явились причиной переключения, были аллергические реакции у 17 человек (44,7%), гипербилирубинемия — у 5 (13,2%), депрессивные состояния — у 7 пациентов (18,4%), диспепсические нарушения — у 2 (5,3%), а также липоатрофия — у 7 (18,4%) (рис. 9).

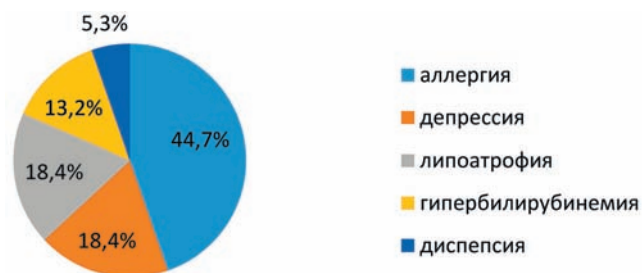


Рис. 9. Частота нежелательных явлений, явившихся причиной переключения на схемы с RAL

Характеристика обеих групп пациентов представлена в таблице 6.

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев после старта АРТ в первой группе доля пациента с вирусологической супрессией составила 76,2%, а средний уровень CD4-лимфоцитов вырос до 497,7 кл/мкл (от 14 и до 997). Доля пациентов с вирусологической супрессией ПЦР РНК ВИЧ менее 50 коп/мл составила 76,19% (n = 48), что свидетельствует о быстром и сильном подавлении репликации вируса.

Таблица 6

Характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Пол:				
мужчины	34	54%	109	50,9%
женщины	29	46%	105	49,1%
Средний возраст, годы	50,0 ± 12,4 года		50 (от 22 – 82 лет)	
Количество пациентов старше 50 лет	29 (46%)		94 (44%)	
Средний стаж инфицирования	8 (3 – 19 лет)		12 (от 2 – 24 лет)	
Средняя длительность наблюдения, годы	9,6 (1 – 13)		9,6 (0 – 24)	
Наблюдение в Центре СПИДа более 10 лет	6	9,5%	115	53,7%
Путь инфицирования:				
половой	36	57%	97	45,3%
парантеральный	27	43%	117	54,7%
Хронические гепатиты:				
С	23	36,5%	79	36,9%
В	5	7,9%	13	6,1%
В + С	4	6,4%	11	5,1%
Всего	24	38,1%	81	37,9%
Стадия ВИЧ-инфекции:				
2Б	3	4,8%	2	0,93%
3	5	7,9%	5	2,34%
4А	30	47,6%	125	58,41%
4Б	6	9,5%	25	11,68%
4В	19	30,2%	57	26,64%
СПИД-индикаторные заболевания				
Лимфома	10	15,8%	19	23,2%
Туберкулез	5	7,9%	26	31,7%
Микобактериоз	4	6,4%	12	14,6%
Токсоплазмоз головного мозга	1	1,6%	7	8,5%
Пневмоцистная пневмония	1	1,6%	6	7,3%
Саркома Капоши	1	1,6%	1	1,2%
Рак шейки матки			3	3,7%
Энцефалит			2	2,4%
Микозы			5	6,1%
Сопутствующие заболевания:				
Сердечно-сосудистые заболевания	33	52,4%	124	57,9%

Окончание таблицы 6

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Сахарный диабет	9	14,3%	11	5,1%
Хроническая болезнь почек	7	11,1%	15	7%
Остеопороз	4	6,4%	11	5,1%
Ревматологические заболевания	3	4,8%	2	0,9%
Онкологические заболевания	3	4,8%	10	4,7%
Бронхиальная астма	2	3,2%	3	1,4%
Эпилепсия	1	1,6%		
Цирроз печени	1	1,6%	6	2,8%
Заболевания щитовидной железы	1	1,6%	2	0,9%
Среднее количество CD4 ⁺ -лимфоцитов, клеток/мкл	280,33 ± 207,08 (от 0 и до 978)		282,455 ± 209,705 (4 – 972)	
Среднее количество ВН, копий/мл:	571 352 ± 1 645 444 (82 – 10 000 000) 5,8 log10		562 230,6352 ± 162 175,317 (от 121 и до 14 000 000) 5,74 log10	
Количество пациентов с ВН более 100000, коп/мл	49	77,8%	94	43,9%

В скобках — значения min — max.

В 2020 г. на момент исследования из первой группы продолжают принимать схему, содержащую RAL, 44 пациента (69,8%). В среднем схему с RAL в данной группе получают 5,1 лет (от 3 и до 9 лет). Из них доля пациентов с вирусологической супрессией (ПЦР РНК ВИЧ менее 50 коп/мл) составила 97,7%. Средний уровень CD4-лимфоцитов увеличился на 407 кл/мкл и составил $687,4 \pm \text{кл/мкл}$ (от 57 до 1858 кл/мкл).

Доля пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов >500 клеток/мкл увеличилась на 51,4% и составила 70,5% (n = 31) (рис. 10, 11).

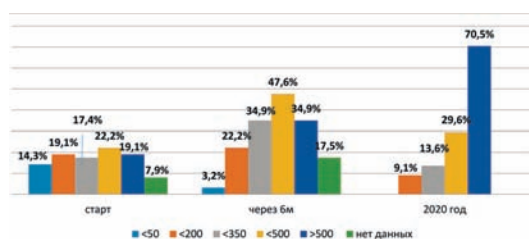


Рис. 10. Доля пациентов с CD4 лимфоцитами более 500 кл/мкл в первой группе на старте, через 6 месяцев и в 2020 г.

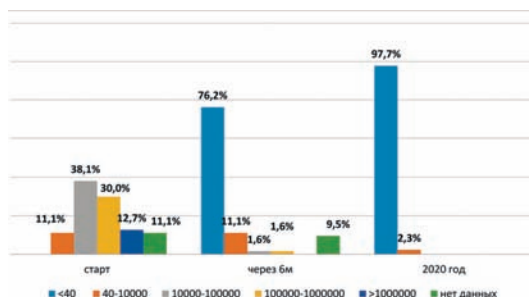


Рис. 11. Доля пациентов с подавленной вирусной нагрузкой через 6 месяцев от начала терапии и на момент исследования

На момент исследования в 2020 г. 19 пациентов первой группы (30,2%) прекратили прием препарата RAL по различным причинам. Из них 7 пациентов (11,1%) умерли, 6 человек (9,5%) прекратили прием АРТ самостоятельно, 6 пациентам (9,5%) произведена замена схемы АРТ. Причиной замены у 5 пациентов (7,9%) явилась оптимизация схемы: перевод на однократный приём и уменьшение количества таблеток. 1 пациент (1,6%) был переведен на ди-терапию (долутеграви́р с ламивуди́ном) из-за необходимости отмены тенофовира в связи с уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин. Обращает на себя внимание тот факт, что не было переключений в связи с нежелательными побочными реакциями на ралтегравир.

У пациентов второй группы через 6 месяцев после переключения средний уровень CD4-лимфоцитов увеличился на 217 кл/мкл и составил 499,9 кл/мкл. Доля пациентов с вирусологической супрессией (ВН менее 50 коп/мл) составила 70,6%. Кроме того, уже через 6 месяцев после переключения доля пациентов с тяжелым иммунодефицитом (менее 200 кл/мкл) уменьшилась на 12,6% (рис. 12, 13).

В 2020 г. продолжают принимать схему с RAL 75,2% пациентов второй группы. Доля пациентов с вирусологической супрессией (ВН менее 50 коп/мл) составила 97,5%. В среднем схему с RAL пациенты второй группы получают 5,03 лет. Доля пациентов с количеством CD4-лимфоцитов > 500 клеток/мкл увеличилась на 41,1% и составила 69,6%.

53 пациента (24,8%) прекратили прием схемы АРТ, содержащей RAL. Из них 12 человек (5,1%) умерли, 11 (5,1%) прекратили приём самостоя-

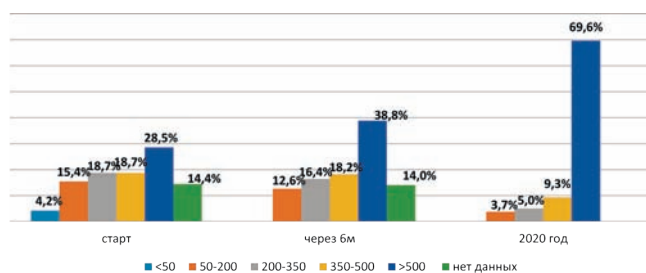


Рис. 12. Доля пациентов с CD4-лимфоцитами более 500 кл/мкл пациентов второй группы на старте, через 6 месяцев и в 2020 г.

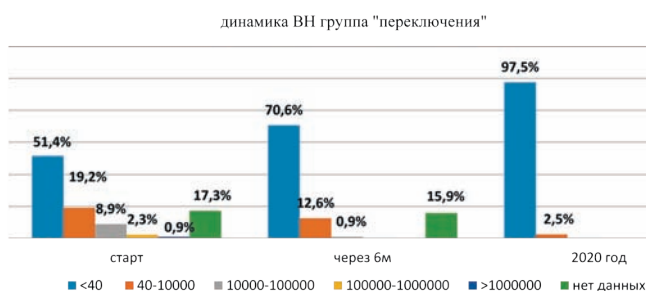


Рис. 13. Доля пациентов с подавленной вирусной нагрузкой через 6 месяцев от начала терапии и на момент исследования

тельно, 1 пациент (0,5%) переехал в другой регион. У 4 пациентов (1,9%) выявлена резистентность ВИЧ. 25 пациентам (47,17%) произведена замена в связи с оптимизацией (однократный приём и уменьшение количества таблеток), удешевлением, наличием сопутствующей патологии, требующей отмены НИОТ в связи со снижением СКФ, снижением минеральной плотности костей. Так же, как и у пациентов первой группы, не было отмены в связи с нежелательными явлениями ралтегравира.

При сравнении эффективности схем, содержащих RAL, можно сделать вывод, что вирусологическая эффективность одинакова у пациентов как без опыта лечения, так и с опытом АРТ. Иммунологическая эффективность выше у пациентов без опыта лечения, что можно объяснить меньшим сроком инфицирования и персонифицированной терапией на старте АРТ.

Вирусологическая и иммунологическая эффективность представлены на рисунке 14.

Заключение

Результаты этого исследования подтверждают, что схемы на основе RAL обеспечивают высокий уровень эффективности с хорошим профилем переносимости в рутинной клинической практике, как у наивных пациентов, так и пациентов с опытом лечения сопутствующей патологии. Основные причины прекращения лечения в этих группах не были связаны с нежелательными явлениями

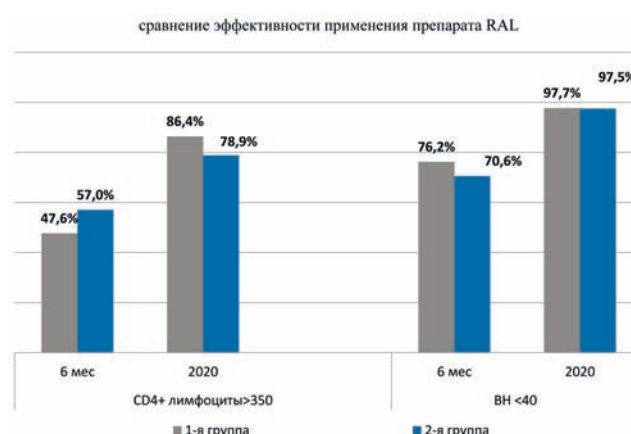


Рис. 14. Сравнение эффективности применения препарата ралтегравир у пациентов первой и второй группы

RAL. Лишь у 4 пациентов второй группы развилась вирусологическая неэффективность в связи с формированием лекарственной устойчивости ВИЧ, что составило 1,9% в группе с «опытом лечения» и 1,4% от пациентов обеих групп. Прекратили самостоятельно приём 9,5% пациентов первой группы, только начавших АРТ. Обычно этот процент составляет 11–13% от начинающих АРТ. Переключение со схем, содержащих RAL, было связано с оптимизацией (однократный приём и уменьшение количества таблеток), удешевлением, наличием сопутствующей патологии, требующей отмены НИОТ в связи со снижением СКФ, снижением минеральной плотности костей.

Сегодня общая популяция ВИЧ стареет [2, 7, 8]. В настоящее время ВИЧ-инфекция считается хроническим заболеванием, и ожидается, что ВИЧ-инфицированные люди доживут до глубокой старости [6, 7], и поэтому требуются схемы АРТ, совместимые с несколькими сопутствующими лекарствами. RAL является привлекательным вариантом для лечения ВИЧ-инфицированных людей с различной сопутствующей патологией [8].

Литература

1. Инструкция по применению препарата Исентресс® (Isentress)
2. Гусев, Д.А. Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД) / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, № 1. — С. 62–69.
3. Malika Sharma · Sharon L Walmsley «Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS» Expert Opin Pharmacother. 2014 Feb;15(3):395-405
4. Buchacz K, Wiegand R, Armon C, et al. Long-term immunologic and virologic responses on raltegravir-containing regimens among ART-experienced participants in the HIV Outpatient Study. *HIV Clin Trials* 2015; 16: 139–146
5. Squires K, Bekker L-G, Eron JJ, et al. Safety, tolerability, and efficacy of raltegravir in a diverse cohort of HIV-infected

patients: 48-week results from the REALMRK study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 859–870

6. D B Nugent, M Chowdhury, L J Waters «The changing face of an epidemic: healthy old age with HIV» *Br J Hosp Med (Lond)* 2017 Sep 2;78(9):516-522

7. L Calza, V Colangeli, E Magistrelli, L Bussini, M Conti, E Ramazzotti, R Mancini, P Viale Plasma trough concentrations of darunavir/ritonavir and raltegravir in older patients with HIV-1 infection *HIV Med* 2017 Aug;18(7):474-481

8. Giovanni Guaraldi, Jovana Milic, Cristina Mussini «Aging with HIV» *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019 Dec;16(6):475-481

References

1. Instrukciya po primeneniyu preparata Isentress® (Isentress)
2. Gusev D.A., Sizova N.V., Majorova S.O. i dr. «Sovremennyy pacient s VICH-infekciej: kompleksnaya harakteristika i vybor antiretrovirusnoj terapii» (po materialam Sankt-Peterburgskogo Centra SPID). *Zhurnal infektologii.* — 2018, T.10 — №1, -S.62-69

3. Malika Sharma, Sharon L Walmsley «Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS» *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Feb;15(3):395-405

4. Buchacz K, Wiegand R, Armon C, et al. Long-term immunologic and virologic responses on raltegravir-containing regimens among ART-experienced participants in the HIV Out-patient Study. *HIV Clin Trials* 2015; 16: 139–146

5. Squires K, Bekker L-G, Eron JJ, et al. Safety, tolerability, and efficacy of raltegravir in a diverse cohort of HIV-infected patients: 48-week results from the REALMRK study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 859–870

6. D B Nugent, M Chowdhury, L J Waters «The changing face of an epidemic: healthy old age with HIV» *Br J Hosp Med (Lond)* 2017 Sep 2;78(9):516-522

7. L Calza, V Colangeli, E Magistrelli, L Bussini, M Conti, E Ramazzotti, R Mancini, P Viale Plasma trough concentrations of darunavir/ritonavir and raltegravir in older patients with HIV-1 infection *HIV Med* 2017 Aug;18(7):474-481

8. Giovanni Guaraldi, Jovana Milic, Cristina Mussini «Aging with HIV» *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019 Dec;16(6):475-481

Авторский коллектив:

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)246-70-68, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Обижаева Елена Сергеевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-71, e-mail: oes-doc@yandex.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-58; email: svetmaj@yandex.ru



- Исентресс® показал долгосрочную эффективность в клинических исследованиях в течение 5 лет¹.
- Применение Исентресса® способствовало быстрому снижению вирусной нагрузки у ВИЧ+ женщин во время беременности².
- Риск развития врожденных дефектов плода при применении Исентресса® женщиной во время беременности был сравним с общепопуляционным^{3,4}.
- Исентресс® имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий с препаратами для лечения вирусного гепатита С, гормональными контрацептивами, психотропными препаратами⁵.
- Исентресс® показал низкую частоту отмены АРВ терапии из-за нейropsychиатрических нежелательных явлений⁵.

ИСЕНТРЕСС® ВКЛЮЧЕН В РОССИЙСКИЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН^{6,7}

Ключевая информация по безопасности препарата Исентресс®

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) – таблетки покрытые пленочной оболочкой. Дозировка 400 мг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** • Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата. • Детский возраст до 6 лет. • Масса тела до 25 кг. • Период лактации. • Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозо-галактозы. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию. • Печеночная недостаточность тяжелой степени. • Одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТТА1 (рифампицин). • Одновременное применение препарата Исентресс® с антиаidsами, содержащими алюминий и магний. • Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. • Пожилой возраст (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет). Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) – таблетки жевательные. Дозировка 25 мг, 100 мг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** • Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. • Детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг. • Период лактации. • Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. • Фенилкетонурия. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию. • Печеночная недостаточность тяжелой степени. • Одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТТА1 (рифампицин). • Одновременное применение препарата Исентресс® с антиаidsами, содержащими алюминий и магний. • Депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Исентресс® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

* 400 мг 2 раза в сутки

1. Rockstroth JK, DeJesus E, Lennox JL, et al; for the STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63(1):77–85. 2. Brites C et al. 9th IAS Conference 2017. July 23–26 in Paris, France. Abstract A-854-0187-02574. 3. The Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim report for 1 January 1989 through 31 July 2018. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. 2018. 4. Для детей от 2 до 6 лет – инструкция по применению препарата Исентресс, таблетки жевательные 25 мг и 100 мг; для взрослых и детей от 6 лет – Исентресс таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг. 5. C. Hoffmann et al. HIV Medicine. Volume 18, Issue 1; January 2017; Pages 56–63. 6. European AIDS Clinical Society. Guidelines 9.1. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Updated October 2018. Accessed 4 January 2019. 7. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека». МЗ РФ, 2017. <http://childhiv.ru/primenenie-antiretrovirusnykh-preparat/>.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

А.С. Набиева^{1,2}, Б.И. Асланов², В.Н. Тимченко¹, Н.А. Пономарев¹

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

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

Review article

Epidemiological features of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery

A.S. Nabieva^{1,2}, B.I. Aslanov², V.N. Timchenko¹, N.A. Ponomarev¹

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

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

Резюме

Врожденные пороки сердца диагностируются в мире в 4–5 случаях на 1000 новорожденных. Часть пороков развития требует хирургических методов коррекции. В связи с высокой подверженностью данной категории пациентов различным факторам риска у них могут развиваться инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Они являются значимой причиной увеличения продолжительности срока пребывания пациентов как в отделении реанимации и интенсивной терапии, так и стационаре в целом, а также играют существенную роль в увеличении количества летальных исходов. В развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, важную роль играют следующие факторы риска: длительность послеоперационной искусственной вентиляции легких, возраст менее 30 дней, низкая масса тела ребенка при рождении, наличие сопутствующей патологии, в том числе пороки развития других систем организма.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, детская кардиохирургия, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

Abstract

4–5 congenital heart defect cases per 1000 newborns are diagnosed worldwide. Some malformations require surgical methods of correction. Various risk factors contribute to the development of healthcare associated infections (HAIs). The HAIs are one of the leading causes of the prolongation of hospitalization length both in intensive care unit and in the inpatient departments, and they also play a significant role in increasing the number of lethal outcomes. A number of risk factors play an important role in the development of HAIs: the duration of post-operative mechanical ventilation, neonatal age, low birth weight, co-morbidities, including malformations of other body systems.

Key words: congenital heart defect, pediatric cardiac surgery, healthcare associated infection.

Введение

Врожденные пороки развития сердца (ВПС) являются одними из наиболее частых пороков развития. В настоящее время ВПС регистрируется в 4–10 случаях на 1000 живорожденных детей [7]. Подобная вариабельность обусловлена различиями в критериях оценки, при этом распространенность патологии значимо увеличивается при учете детей с малыми ВПС (такими как двустворчатый аортальный клапан, малый открытый артериальный проток).

Анализ мировых данных показывает географические различия распространенности ВПС среди живорожденных детей. Самые высокие по-

казатели наблюдаются в странах Азии и составляют 9,3 на 1000 новорожденных. В России частота тяжелых ВПС составляет приблизительно 5,4 на 1000 новорожденных в год [8].

Большая часть ВПС требует хирургических методов лечения, послеоперационного наблюдения и реабилитации. В большинстве случаев после оперативного вмешательства пациенты переводятся в отделение реанимации в связи с необходимостью в продленной инфузии опиоидных анальгетических препаратов для защиты от операционной травмы и в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Экспозиция к микроорганизмам, циркулирующим в отделениях реанимации, существенно

повышает риск развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Развитие ИСМП у таких пациентов оказывает неблагоприятное влияние на клинические исходы лечения и реабилитации в педиатрических стационарах, что может привести к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения и росту смертности [1, 9]. Одной из ведущих причин летальных исходов в послеоперационном периоде у детей, перенёвших хирургическую коррекцию ВПС, являются ИСМП. К наиболее частым ИСМП у таких пациентов относятся: вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК), инфекции мочевыводящих путей (ИМП), инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), генерализованная форма инфекции [1, 4, 7, 8].

Цель исследования — по данным опубликованной литературы провести сравнительный анализ частоты развития ИСМП в послеоперационном периоде у детей с пороками сердечно-сосудистой системы в разных странах; провести эпидемиологическую оценку, установить факторы риска развития ИСМП у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проведен анализ публикаций в иностранных источниках литературы, посвященных вопросам развития ИСМП в педиатрической кардиохирургии, в том числе анализ структуры возбудителей ИСМП. Ряд опубликованных исследований описывают ситуацию в Японии, США, Испании, Китае и опираются на данные педиатрических стационаров этих стран. В число проанализированных публикаций входит масштабное исследование авторов из США, включавшее данные из 16 стран: Индия, Пакистан, Бангладеш, Бразилия, Доминиканская Республика, Колумбия, Перу, Вьетнам, Гватемала, Россия, Аргентина, Украина, Мексика, Беларусь, Уганда, Китай. Анализ результатов опубликованных исследований включал данные кардиохирургических операций у детей от первых дней жизни до 18 лет. По причине отсутствия в России полноценных публикаций об эпидемиологии ИСМП в детской кардиохирургии, включающей сведения об интенсивности, структуре, динамике, этиологии и факторах риска их развития, отечественные данные не использовались в анализе.

Результаты и обсуждение

Авторами масштабного исследования по оценке риска развития ИСМП после кардиохирургических вмешательств в педиатрической практике в США и 15 других странах использовались алгоритмы Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) для оценки показателей физического развития детей [2, 4]. Учитывалось наличие сопутствующей патологии, хромосомных aberrаций, показатели гематокрита, предоперационная подготовка пациента, сатурация до и в ходе операции, RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery), длительность послеоперационной ИВЛ. В исследовании представлены исходы кардиохирургических операций у 14 545 детей за период с января 2010 г. по декабрь 2012 г.

Результаты исследования показали, что в послеоперационном периоде у 793 (5,5%) оперированных детей развился сепсис, у 306 детей (2,1%) была выявлена инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ). В качестве факторов риска развития ИСМП авторы отмечают возраст на момент операции (<30 дней или от 31 дня до 1 года жизни), категорию риска RACHS от 2 до 6, наличие генетических дефектов, пороки развития других систем организма, показатель сатурации ниже 85% и патологический индекс массы тела (ИМТ).

В ситуациях, когда развивались ИСМП, дети нуждались в более продлённой послеоперационной ИВЛ (80 ч против 14 ч у пациентов без ИСМП), также внутрибольничное инфицирование увеличивало длительность пребывания ребёнка в ОРИТ (216 ч против 68 ч). Кроме того, данные пациенты чаще подвергались дополнительным операциям по причине развития кровотечения (5,3% против 1,2%) [2].

Анализ результатов другого масштабного исследования, проведенного в Китае с начала 2012 г. по конец 2018 г., в которое вошел 11 651 пациент отделений кардиохирургического профиля (85 новорожденных, 6183 детей грудного возраста и 5383 ребёнка в возрасте до 10 лет), установил, что общая частота развития ИСМП составила 10,8% (1259 случаев) [5]. У новорожденных, детей грудного возраста и подростков с ВПС данный показатель составил 32,9%, 15,4% и 5,2% соответственно. Анализ с использованием метода логистической регрессии позволил установить, что грудной возраст (<30 дней на момент операции), ИМТ <5-го перцентиля и >95-го перцентиля, длительное время искусственного кровообращения, длительное пережатие аорты достоверно повышали риск развития ИСМП у детей с ВПС.

В ходе данного исследования было выявлено, что сепсис, развивающийся после пункции и катетеризации центральных вен, обуславливался несоблюдением техники выполнения манипуляции в стерильных условиях, нарушением техники ухода за местом пункции и асептической повязкой либо нарушением целостности асептической повязки.

Послеоперационное время вентиляции легких и пребывание в отделении интенсивной терапии значительно увеличивались у пациентов с инфек-

цией. Недоношенность, высокая хирургическая сложность, недостаточное питание, исходная десатурация и связанные с ней некардиальные аномалии, предоперационные процедуры, сопутствующие заболевания и повторные операции по поводу кровотечений также идентифицированы в качестве факторов риска ИСМП.

Из общего числа (1259 случаев) ИСМП было зарегистрировано 989 случаев ВАП (78,55%), 188 случаев ИМП (14,93%), 71 случай генерализированных инфекций (5,6%), 10 случаев КАИК (0,794%), 1 случай ИВДП (0,0794%) (табл.).

КАИК возникали в среднем спустя 193,3 ч (диапазон от 137,9 ч до 267,0 ч) после окончания операции; для ВАП среднее значение времени составило 24,5 ч (21,0 – 48,8); для ИМП, ИВДП и генерализованной инфекции – 96,2 ч (87,2 – 120,7), 21,9 ч (21,9 – 21,9) и 46,6 ч (14,0 – 98,5) соответственно. Частота летальных исходов у пациентов с ВАП составила 3,03%; у детей с ИМП летальные исходы были зафиксированы в 1,06%; летальные исходы у детей с генерализованной формой инфекции были выявлены в 4,23%. Длительность пребывания в ОРИТ у пациентов с ИСМП составила 8 – 17,5 дней.

В данном исследовании среди 6183 детей грудного возраста с ВПС (средний возраст 188 дней, диапазон 122 – 250 дней) было выявлено 952 случая ИСМП. Дети без ИСМП составили контрольную группу. Среди оцениваемых характеристик в сравниваемых группах было время проведения искусственного кровообращения (69 мин у больных с ИСМП против 51 мин у детей контрольной группы) и время пережатия аорты (42 мин против 31 мин). Возраст детей с ИСМП был достоверно меньше (138 дней против 196 дней). ИМТ, уровень креатинина, лимфоцитов, нейтрофилов, отношение лимфоцитов/лейкоцитов, нейтрофилов/лейкоцитов существенно различались между пациентами с ИСМП и контрольной группы. Срок го-

спитализации и частота летальных исходов также существенно различались – более высокие значения наблюдались в группе пациентов с ИСМП.

Авторы другого крупного исследования (Осака, Япония) в ходе своей работы провели эпидемиологическую оценку исходов 526 оперативных вмешательств у 394 пациентов за период с начала 2013 г. до конца 2015 г. [3]. Авторы провели многофакторный анализ значимости пре-, интра- и ранних послеоперационных факторов риска развития ИСМП. Среди общего числа детей, подвергшихся кардиохирургическим оперативным вмешательствам, был выявлен 81 случай ИСМП (15,4%). После 71 операции (13,5%) была выявлена, по крайней мере, одна ИСМП. Структура ИСМП распределялась следующим образом: инфекции кровотока ($n = 30$), ИОХВ ($n = 30$), ИМП ($n = 13$), ВАП ($n = 8$). В ходе многофакторного анализа было выявлено, что продлённая ИВЛ (более 3 дней после операции), инфузии допамина в послеоперационном периоде, генетические аномалии и отложенное закрытие грудины после стернотомии являются ведущими факторами риска развития ИСМП [7, 9].

Анализ этиологических характеристик ИСМП у детей после кардиохирургических операций в одном из описанных исследований выявил прямую зависимость между возбудителями ИСМП и циркулирующими в конкретных отделениях внутрибольничными штаммами микроорганизмов [6]. Ведущими возбудителями ИСМП были *Acinetobacter* spp. (25%), *S. aureus* (23%), *Klebsiella* spp. (20%), *E. coli* (18%), *Streptococcus* spp. (14%).

Необходимо отметить, что с ростом резистентности у бактерий к антибактериальным препаратам усложняется терапия ИСМП после кардиохирургических операций. Глобальное эпидемическое распространение полирезистентных микроорганизмов – возбудителей ИСМП вносит

Таблица

Развитие ИСМП в педиатрической кардиохирургии (г. Шанхай, Китай)

Типы инфекции	Количество инфекций (абс.)	Время от окончания операции (часы) (среднее/диапазон)	Летальные исходы (абс./%)	Продолжительность послеоперационного пребывания в ОРИТ (дни) (среднее/диапазон)
КАИК	10	193,3 (137,9 – 267,0)	0 (0%)	17,5 (11,0, 42,0)
ВАП	989	24,5 (21,0 – 48,8)	30 (3,03%)	11 (8,0, 14,0)
ИМП	188	96,2 (87,2 – 120,7)	2 (1,06%)	12 (10,0, 15,0)
ИВДП	1	21,9	0 (0%)	8
Генерализованная инфекция	71	46,6 (14,0 – 98,5)	3 (4,23%)	13 (7,0, 16,0)
Итого:	1259	40,2 (21,9, 74,9)	35 (2,78%)	12 (9,0, 15,0)

существенный негативный вклад в рост числа летальных исходов [7–9].

Заключение

Развитие ИСМП и их последствия носят серьёзный характер и являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения. В педиатрической кардиохирургии эти инфекции занимают лидирующие места в структуре причин смертности после оперативных вмешательств. В числе самых тяжёлых ИСМП – сепсис, ВАП, ИМП и КАИК. Все ИСМП в детской кардиохирургии существенно влияют на увеличение срока пребывания пациента как в ОРИТ, так и в стационаре в целом [1, 3, 5].

Новорожденные дети и дети грудного возраста, у которых в послеоперационном периоде развивается ИСМП, имеют почти в два раза больший риск летального исхода, чем дети, у которых нет подобных инфекций, даже после корректировки на другие факторы риска [3].

Послеоперационный сепсис и ИОХВ являются самыми угрожающими состояниями для жизни и здоровья пациента. Риск летального исхода в результате этих ИСМП достоверно выше, чем в случае других инфекций [1, 2, 5, 6].

Все ИСМП приводят к значительному росту времени послеоперационной принудительной ИВЛ, а соответственно, и к продлению пребывания в ОРИТ [4, 6].

Среди ведущих факторов риска развития ИСМП авторами изученных публикаций отмечаются следующие: возраст менее 30 дней, высокая хирургическая сложность операции, низкий нутритивный статус, исходная десатурация, сопутствующие патологии других органов, низкий либо высокий ИМТ, послеоперационное время ИВЛ, пребывание в ОРИТ. Кроме того, некоторые предоперационные процедуры и повторные операции в связи с кровотечениями также способствуют развитию ИСМП [6].

Выводы:

1. ИСМП являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения и, в частности, в детской кардиохирургии. Развитие ИСМП оказывает неблагоприятное влияние на исход лечения и реабилитации в педиатрических стационарах, что приводит к существенной дополнительной нагрузке на систему здравоохранения и росту смертности.

2. Полноценные данные об эпидемиологии ИСМП в детской кардиохирургии ограничиваются исследованиями в лимитированном числе стран.

3. Результаты ряда исследований показали достоверную значимость ряда факторов риска развития ИСМП после кардиохирургических операций у детей. Информация о факторах риска является

фундаментом для построения адекватной системы профилактики ИСМП в детской кардиохирургии.

Литература

1. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. / Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(11):725–730. doi: 10.1086/501572.
2. Postoperative Infection in Developing World Congenital Heart Surgery Programs / Amitabh Chanchal Sen, Debra Forbes Morrow, Rakhi Balachandran, Xinwei Du, Kimberlee Gauvreau, Byalal R. Jagannath, Raman Krishna Kumar // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017. №10.
3. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery / Hatachi, Takeshi MD, Tachibana, Kazuya MD; Inata, Yu MD1; Tominaga // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018. №19.
4. Mortality trends in pediatric and congenital heart surgery: An analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery database. / Jacobs JP, He X, Mayer JE Jr, et al. // *Ann Thorac Surg* 2016; 102:1345–1352.
5. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease / Yu, X., Chen, M., Liu, X. et al. // *BMC Infect Diseases*. 2020. №20.
6. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors / I. Levy, B. Ovadia, E. Erez // *Journal of Hospital Infection*. 2003. №53.
7. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Форт П.Р., Марченко С.П., Суворов В.В. Прогнозирование вероятности развития стерильной инфекции у кардиохирургических пациентов / Г.Г. Хубулава [и др.] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2018. — № 1.
8. Косовцова, Е.В. Лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей при экстрастерильной эктопии сердца / Е.В. Косовцова [и др.] // *Педиатр*. — 2017. — № 4 (8). — С. 92–98.
9. Попов, Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии / Д.А. Попов // *Анналы хирургии*. — 2013. — № 5. — С. 15–21.

References

1. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. / Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20 (11):725–730. doi: 10.1086/501572.
2. Postoperative Infection in Developing World Congenital Heart Surgery Programs / Amitabh Chanchal Sen, Debra Forbes Morrow, Rakhi Balachandran, Xinwei Du, Kimberlee Gauvreau, Byalal R. Jagannath, Raman Krishna Kumar // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017. №10.
3. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery / Hatachi, Takeshi MD, Tachibana, Kazuya MD; Inata, Yu MD1; Tominaga // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018. №19.
4. Mortality trends in pediatric and congenital heart surgery: An analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery database. / Jacobs JP, He X, Mayer JE Jr, et al. // *Ann Thorac Surg* 2016; 102:1345–1352.
5. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease / Yu, X., Chen, M., Liu, X. et al. // *BMC Infect Diseases*. 2020. №20.
6. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors / I. Levy, B. Ovadia, E. Erez // *Journal of Hospital Infection*. 2003. №53.

7. Khubulava G. G., Shikhverdiev N. N., Vogt P. R., Marchenko S. P., Suvorov V. V. Predicting the probability of developing sternal infection in cardiac patients / / Bulletin of surgery named After I. I. Grekov. 2018. №1.

8. Kosovtsova E.V., Pozdnyakov A.V., Pilyugov N.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. Radiation Diagnosis of Congenital

Heart Defects in Children in Extrasternal Heart Ectopia (Pentology of Cantrell). Pediatrician. 2017; 8 (04): 92-98. DOI: 10.17816/PED8492-98.

9. D. A. Popov. Postoperative infectious complications in cardiac surgery// Annals of surgery. № 5. 2013. pp. 15-21.

Авторский коллектив:

Набиева Анна Сергеевна — заведующая эпидемиологическим отделом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ассистент кафедры общей гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)542-63-44, e-mail: hamatum@bk.ru

Асланов Батырбек Исмаилович — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; тел./факс: 8(812)543-13-21, e-mail: batyra@mail.ru

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

Пономарев Николай Алексеевич — лаборант кафедры общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-911-013-28-60, e-mail: nikolai.al.ponomarev@gmail.com

ФАКТОРЫ РИСКА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЕ РЕГИОНА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ПОРАЖЕННОСТИ ВИЧ

С.Е. Кондратова^{1,2}, А.Н. Марченко¹, А.А. Бельтикова¹

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Медицинская санитарная часть № 72 ФСИН России, Тюмень, Россия

Risk factors influencing the expansion of the epidemic process of hiv infection in the penitentiary system of the region with a high level of HIV prevalence

S.E. Kondratova^{1,2}, A.N. Marchenko¹, A.A. Beltikova¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Medical and sanitary part № 72 of the Federal penitentiary service of Russia, Tyumen, Russia

Резюме

Тюменская область — территориально самая большая в Уральском федеральном округе, имеет высокий уровень пораженности ВИЧ, особенно среди заключенных под стражу лиц. В обозначенной группе максимально сосредоточены потребители инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, работники коммерческого секса. Все приобретенные заболевания или заболевания, усугубившиеся в условиях отбывания наказания, становятся проблемой не только освободившихся заключенных, но и всего гражданского общества. Важным, с эпидемиологической точки зрения, является поиск факторов риска, действующих в среде заключенных, отбывающих срок наказания на территории области, способствующих прогрессированию ВИЧ до летального исхода с учетом их неравноценного значения среди заключенных и гражданского населения.

Объект исследования. Определены 365 умерших ВИЧ-инфицированных, из них: исследуемая группа — 222 заключенных, умерших ВИЧ-инфицированных на базе Областной больницы ФСИН города Тюмени за период 2008–2018 гг.; контрольная группа — 143 гражданских (законпослушных) умерших ВИЧ-инфицированных пациентов на базе Областной инфекционной больницы за период 2011–2018 гг.

Цель: выявление и оценка факторов риска, определяющих развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в зоне высокой концентрации группы риска.

Методы исследования. В работе использованы методы эпидемиологического исследования, методы математического моделирования и прогнозирования, метод логистической регрессии пошагового включения с проведением ROC-анализа.

Результаты. Для оценки эпидемиологической ситуации в отношении пораженности ВИЧ-инфекцией в местах лишения свободы изучена многолетняя и внутригодовая динамика развития эпидемического процесса с оценкой приоритетных факторов риска, тенденций, прогнозирования развития эпидемического процесса

Abstract

The Tyumen Region, being the largest one in the Ural Federal District in terms of territory, has a high level of HIV prevalence, particularly among those taken into custody. This group of people involves the maximum number of injecting drug users, men having sexual encounters with other men and sex workers. All acquired diseases including the diseases aggravated during the service of sentence become the problem of the ex-convicts as well as the entire civil society. From an epidemiological perspective it is important to search for the risk factors which are active among the prisoner population serving their sentence in the region and which cause HIV progression with fatal outcome, taking into account their unequal significance among the prisoner population and the civilians.

Object of research. 365 HIV-infected deaths were identified, including: the study group — 222 prisoners, HIV-infected and died at the regional hospital of the Federal penitentiary service of Tyumen for the period 2008-2018; the control group — 143 civil (law-abiding) patients, HIV-infected and died at the Regional infectious diseases hospital for the period 2011-2018.

Purpose of research. Identification and assessment of priority risk factors for the expansion of the epidemic process of HIV infection with a fatal outcome in the zone of high concentration of the risk group.

Methods of research. The following methods have been used in this work: methods of epidemiological research, methods of mathematical modeling and forecasting, as well as the method of logistic regression of step-by-step inclusion with ROC analysis.

Results. To assess the epidemiological situation in terms of the HIV infection prevalence in the prison area a long-term and intra-annual dynamics of the epidemic process expansion in the region have been studied along with assessment of the priority risk factors, trends, forecasting of the HIV infection expansion in the penitentiary system specifying the social significance and risks to the civilian population over a long period.

ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе с установлением социальной значимости и риска для гражданского населения за многолетний период.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД, эпидемический процесс, пенитенциарная система, заключенные, вольные, группа риска, факторы риска, прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Введение

С точки зрения общества, ВИЧ-инфицированный — это асоциальный человек, нигде не работающий, с девиантным поведением, употребляющий наркотические вещества и практикующий свободное сексуальное поведение [1–3]. Наиболее подвержены инфицированию ВИЧ наркоманы, работники коммерческого секса и мужчины, имеющие половую связь с мужчинами [5, 6]. Одной из самых многочисленных, сочетающих в себе обозначенные характеристики, является группа лиц, находящаяся в местах заключения [7–9]. Нельзя отрицать, что ситуация, обусловленная ВИЧ-инфекцией, в местах лишения свободы в значительной степени определяется особенностями эпидемиологической ситуации в конкретном регионе [10–12].

Тюменская область — самая территориально большая область Уральского федерального округа — уже несколько лет подряд находится в первой «десятке» по уровню заболеваемости и пораженности ВИЧ населения в Российской Федерации, несмотря на снижение темпов распространения инфекции. На фоне достигнутых успехов в сфере здравоохранения в регионе в 2019–2020 гг. уровень пораженности ВИЧ составил более 1% от совокупного населения, живущего на территории области. С момента регистрации в области первого случая ВИЧ-инфекции в 1997 г. среди заключенных этот контингент в течение 26 лет занимает одну из лидирующих позиций в группе ВИЧ-инфицированных.

Цель исследования — выявление и оценка факторов риска, определяющих развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в зоне высокой концентрации группы риска.

Задачи исследования

1. Анализ проявления эпидемического процесса (ЭП) ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ и влияние проявлений ЭП ВИЧ в местах лишения свободы на популяцию населения за пределами пенитенциарной системы.

2. Выявление и оценка приоритетных факторов риска, определяющих наблюдаемый характер

Key words: HIV/AIDS, epidemic process, penitentiary system, prisoners, ex-convicts, risk group, risk factors, progression of HIV infection.

проявлений ЭП ВИЧ-инфекции в местах лишения свободы.

3. Установление связи развития летального исхода у ВИЧ-положительных с группой выявленных факторов риска.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в соответствии с программой исследования нами обработаны и проанализированы первичная медицинская документация регионального Центра по борьбе со СПИДом и Областной инфекционной клинической больницы г. Тюмени, статистические материалы Управления Роспотребнадзора по Тюменской области, Федерального казенного учреждения здравоохранения на базе Федеральной службы исполнения наказания.

В работе использованы методы эпидемиологического исследования: аналитический и описательно-оценочный, метод статистического наблюдения и расчета интенсивных и экстенсивных показателей, расчет корреляционных связей, сплошное наблюдательное ретроспективное эпидемиологическое исследование в объеме генеральной совокупности. Для прогнозирования развития ЭП ВИЧ-инфекции использовали модели временных рядов. При моделировании учитывалась наилучшая точность прогноза каждой модели по коэффициенту детерминации R-квадрат (значение которого, приближающееся к 1, считалось наилучшим), средней абсолютной ошибке прогноза MAPE/MAE, минимального значения BIC (Bayesian information criterion). Для оценки факторов риска, ассоциированных с исследуемой группой, использовали логистическую регрессию с проведением ROC-анализа для оценки качества прогностической значимости модели с расчетом отношения шансов и доверительного интервала (ДИ = 95%).

Результаты и обсуждение

К началу 2019 г. в области зарегистрировано 16 928 живущих ВИЧ-инфицированных (1,2% от населения области). Показатель пораженности достиг 1129,5 на 100 тыс. населения, что превысило в 1,7 раза аналогичный показатель по РФ (679,5 на 100 тыс. населения). Социальная структура ВИЧ-

инфицированных в области представлена тремя основными группами риска: неработающие (46,1%), работающие (35,6%), осужденные (16,3%). Таким образом, заключенные вносят свой определенный вклад в устойчиво высокий показатель заболеваемости и пораженности населения области и заслуживают не менее пристального внимания, чем другие социальные группы. Рискованное поведение в рамках одной социальной группы заключенных, с учетом усугубляющего фактора высокой плотности зараженных, не только способствует росту заболеваемости в системе, но и поддерживает высокие темпы распространения инфекции, а после — выход инфекции за пределы указанной группы риска [21,22]. Многие из заключенных до помещения под стражу находились вне поля зрения представителей здравоохранения и узнавали о своем диагнозе только при освидетельствовании на ВИЧ-инфекцию медицинской службой в исправительном учреждении.

Корреляционный анализ показал, что между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения области и ВИЧ-инфицированными заключенными имеется прямая, сильной степени связь по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,8$). По результатам двухфакторного анализа критерия χ^2 Пирсона в отношении влияния на показатель заболеваемости ВИЧ одновременно года регистрации заболевания и наличия факта судимости, установлено отсутствие значимой взаимосвязи между наличием судимости и фактом заражения ВИЧ у заключенных в любой год регистрации ($p > 0,05$) (рис. 1). Важно отметить, что если в начальной фазе развития инфекция была занесена в места лишения свободы с воли, то на современном этапе ЭП ВИЧ-инфекции в Тюменской области поддерживается за счет активной миграции заключенных, условно-досрочно освобожденных или освобожденных в связи с заболеванием и по окончании срока отбывания наказания.

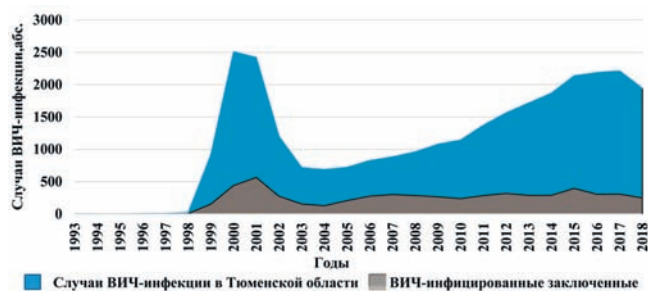


Рис. 1. Регистрария случаев ВИЧ-инфекции в Тюменской области среди гражданского населения и заключенных в 1993 – 2018 гг. (абс.)

Особого рассмотрения заслуживает неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в УИС в 2008–2018 гг. В этот период

среднегодовой показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди заключенных составил 3113,2 на 100 тыс. контингента, превысив аналогичный показатель среди населения области (96,5 на 100 тыс. населения) в 32,3 раза. К окончанию 2018 г. в исправительных учреждениях области кумулятивно зарегистрировано 5707 случаев ВИЧ-инфекции среди заключенных, из них 2335 ($40,6 \pm 0,65\%$) случаев среди не зарегистрированных в области, среди заключенных с регистрацией в регионе — 3372 ($59,4 \pm 0,65\%$), среднегодовой темп прироста ВИЧ составил +102,1% и +158,3% соответственно. Несмотря на ряд проводимых профилактических мероприятий, к началу 2019 г. был достигнут максимальный показатель пораженности ВИЧ среди этого контингента — 15 447,3 на 100 тыс. заключенных, превысив региональный показатель (1129,5 на 100 тыс. населения) в 13,7 раз. Основная доля ВИЧ-положительных заключенных — это возрастная группа 25–39 лет (не менее 72% последние 10 лет), что соответствует среднегодовым данным областного масштаба. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции у лиц, находящихся в местах лишения свободы, существенно опаснее, чем среди гражданского населения (рис. 2). Доля умерших в 2008–2018 гг. ВИЧ-инфицированных в стационаре Медицинской санитарной части № 72 ФСИН России составляла не менее 19% от общего числа умерших заключенных в стационаре.

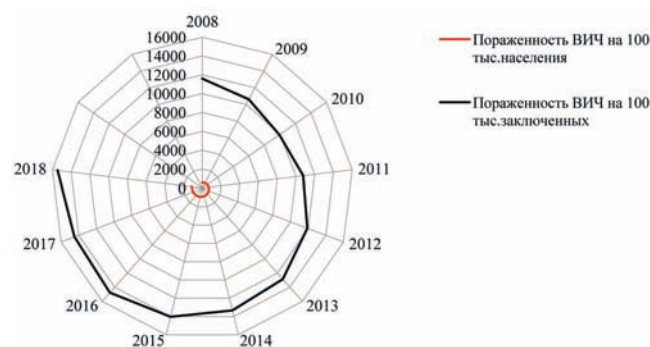


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей пораженности ВИЧ-инфекцией области среди населения и заключенных Тюменской области в 2008 – 2018 гг.

На современном этапе обратный отток носителей ВИЧ поддерживается за счет освобождаемых ВИЧ-инфицированных, заключенных-рецидивистов, а также ситуаций, которые позволяют заключенным находиться за территорией отбывания срока наказания в течение длительного времени. Заключенные уезжают на побывку, принимают посетителей, посещают длительные свидания, ходят на работу или посещают учреждения здра-

вохранения за пределами тюрьмы, постоянно перемещаются между местами лишения свободы и своими общинами. В конечном итоге подавляющее большинство заключенных покинут тюрьму и реинтегрируются в общество.

Полученные результаты прогнозирования эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в учреждениях пенитенциарной системы до 2023 г. констатируют рост числа ВИЧ-инфицированных заключенных, отбывающих срок наказания на территории области, что, в свою очередь, может неблагоприятно сказаться на эпидемиологической ситуации и среди гражданского населения (рис. 3, табл. 1).

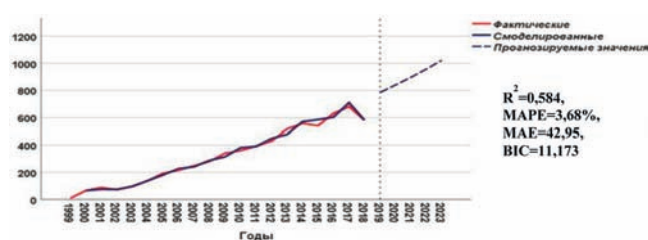


Рис. 3. Прогнозирование временного ряда живущих с ВИЧ-инфекцией заключенных в Тюменской области (модель ARIMA, абс.)

С учетом прогнозирования, в перспективе ВИЧ-обстановка в местах лишения свободы в последующие годы будет ухудшаться. Правоммерно предположить, что ухудшению будут подлежать не только показатели заболеваемости и пораженности, но и смертности ВИЧ-инфицированных.

В ходе анализа нами проведена оценка значимости приоритетных факторов риска прогрессирования ВИЧ-инфекции до летального исхода в зоне высокой концентрации группы риска на ограниченной территории. Результаты исследований показали, что среди умерших заключенных (УЗ) кумулятивно 213 мужчин и 9 женщин, а среди умерших вольных (УВ) — кумулятивно 87 мужчин, 56 женщин. Средний возраст УЗ на момент смерти составил $35,1 \pm 0,9$ лет (диапазон возраста 20–64 года), средний возраст УВ — $38,0 \pm 1,5$ лет (диапазон возраста 18–70 лет), что превышает возраст большинства умирающих ВИЧ-инфицированных пациентов области. Медиана (Me) возраста смерти УЗ — 34 года, мода (Mo) возраста смерти УЗ —

35 лет ($n=21$). Ме возраста смерти УВ — 37 лет, Мо возраста смерти УВ — 41 год ($n=11$). Среди УВ есть лица до 18 лет — 1,7% ($n=2$) — женского пола (возраст 3 года), мужского пола (возраст 9 лет).

Ретроспективный анализ показал, что в ЭП ВИЧ-инфекции в группу УЗ вовлечена, в основном, группа людей с парентеральным употреблением наркотических веществ в анамнезе — $94,1 \pm 0,8\%$ ($n=209$) от всех умерших заключенных в период 2008–2018 гг. ($p<0,001$). В группе УВ парентеральное употребление наркотических средств имело место в $51,7 \pm 0,6\%$ ($n=74$) случаев умерших, информация о половом контакте с ВИЧ-позитивным половым партнером подтверждена анамнезом жизни УВ в $46,9 \pm 1,2\%$ ($n=67$) случаев, вертикальный путь передачи ВИЧ зарегистрирован в $1,4 \pm 1,1\%$ ($n=2$).

Основной причиной смерти в 98,2% случаев умерших в заключении и 92,3% вольных ВИЧ-инфицированных является ВИЧ-инфекция с тяжелыми проявлениями сопутствующих заболеваний ($p<0,001$), при этом в группе УЗ преобладают такие сопутствующие состояния, как генерализованный туберкулез (80,2%), заболевания органов грудной клетки (9%), онкологические заболевания (4,1%) со статистически значимым влиянием фактора судимости на формирование обозначенных состояний.

Модель логистической регрессии позволила установить независимые факторы риска и оценить их связь с летальным исходом, как в исследуемой группе, так и в контрольной группе ВИЧ-инфицированных с помощью отношения шансов. В логистическую регрессию были включены показатели, статистически значимо различающиеся в группах УЗ и УВ, — пол ($\chi^2=73,24$; $p<0,001$), возраст выявления заболевания (табл. 2), путь передачи ВИЧ ($p<0,001$), стадии ВИЧ-инфекции, объединенные в категории: 1 — стадии 3, 4А, 4Б; 2 — 4В, 5 ($\chi^2=195,75$; $p<0,001$) (табл. 3); сопутствующие заболевания: вирусный гепатит ($\chi^2=34,41$; $p<0,001$), заболевания центральной нервной системы ($\chi^2=42,03$; $p<0,001$), генерализованный туберкулез ($\chi^2=127,12$; $p<0,001$), заболевания органов грудной клетки ($\chi^2=72,78$; $p<0,001$), длительность болезни до момента смерти, количество CD4-клеток, разделенное на категории: 1 — менее 200, % (абс.), 2 — 200–350, % (абс.), 3 — более 350, % (абс.) ($\chi^2=10,7$; $p<0,001$).

Таблица 1

Прогнозирование числа живущих с ВИЧ-инфекцией заключенных в Тюменской области

Годы	2020	2021	2022	2023
Прогнозируемые значения	1518,56	1700,84	1857,84	1937,21
UCL	1768,91	1951,44	2133,63	2222,29
LCL	1268,21	1450,25	1582,05	1652,13

*UCL — верхняя граница доверительного интервала (ДИ); **LCL — нижняя граница ДИ

По результатам логистической регрессии определено, что для оценки шансов в отношении риска развития летального исхода ВИЧ-инфекции, значимо связаны с группой УЗ показатели, определенные в таблице 4.

Таким образом, вероятность развития летального исхода у ВИЧ-положительных в группе заключенных ассоциирована с совокупностью параметров, таких как: мужской пол, парентеральный (наркотический) путь заражения ВИЧ, наличие сопутствующего заболевания — вирусного гепатита и заболевания органов грудной клетки. При этом вероятность развития летального исхода в популяции ВИЧ-инфицированных мужчин в пенитенциарной системе выше, чем в аналогичной популяции за пределами системы, в 4,7 раза, в 14,6 раз выше при передаче ВИЧ парентеральным (наркотическим) путем, в 4,8 раза выше при наличии сопутствующего вирусного гепатита и в 20 раз — при наличии заболевания органов грудной клетки в качестве сопутствующих состояний. С помощью ROC-анализа проведена оценка качества прогностической значимости модели (рис. 4).

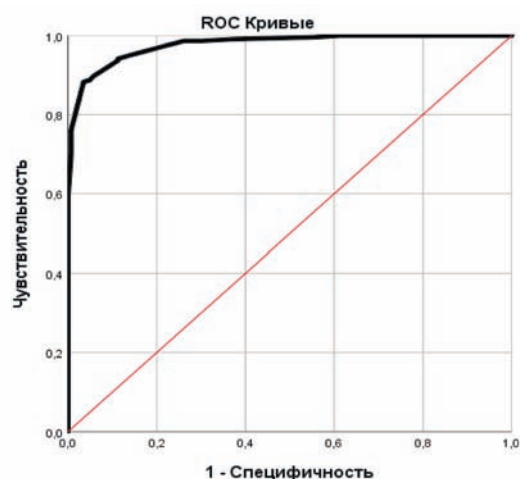


Рис. 4. ROC-кривая оценки логистической регрессионной модели прогноза летального исхода у ВИЧ-инфицированных заключенных

Площадь под ROC-кривой — 0,977 ($p < 0,001$), чувствительность — 93,6%, специфичность — 86,9%, общая предсказывающая точность — 92,1%,

Таблица 2

Характеристика группы умерших заключенных и умерших вольных ВИЧ-инфицированных по возрасту выявления ВИЧ

Группа	Возраст выявления ВИЧ, лет					
	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75	Достоверность различий ($p < 0,05$)
УВ	33,1	11,67	32,00	23,00	41,00	$p < 0,001$
УЗ	28,3	7,77	27,00	23,00	33,00	$p < 0,001$

Таблица 3

Категории умерших заключенных и вольных ВИЧ-инфицированных по стадиям ВИЧ-инфекции

Показатель		Группы				Критерий Пирсона (χ^2)	Достоверность различий (p<0,05)
		УВ (n = 143)		УЗ (n = 222)			
		Абс.	%	Абс.	%		
Стадия ВИЧ-инфекции	3,4А,4Б	3	2,1	171	77,0	195,75	<0,001
	4В,5	140	97,9	51	23,0		

Таблица 4

Совокупность параметров, значимо связанных с группой умерших заключенных в отношении развития летального исхода ВИЧ-инфекции

Зависимые переменные	Отношение шансов	ДИ = 95%	Достоверность различий ($p < 0,05$)
Пол (мужской)	4,68	1,26 — 17,13	0,022
Парентеральный путь заражения ВИЧ	14,64	3,93 — 54,53	<0,001
Наличие сопутствующего вирусного гепатита	4,75	1,85 — 12,22	0,001
Наличие заболевания органов грудной клетки	20,03	7,74 — 51,80	<0,001

что свидетельствует об отличном качестве прогностической модели.

Полученная информация позволяет сконцентрировать профилактическую работу в отношении ВИЧ-инфекции на выявленных проблемах, которые остаются нерешенными в УИС, создавая платформу для риска заражения ВИЧ и гражданского населения области.

Заключение

Между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения области и ВИЧ-инфицированными заключенными имеется прямая сильная корреляционная связь, сильной степени по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,8$), установлено отсутствие статистически значимой взаимосвязи между наличием судимости и фактом заражения ВИЧ у заключенных в любой год регистрации (по результатам двухфакторного анализа критерия χ^2 Пирсона при $p>0,05$). Максимальный показатель пораженности ВИЧ среди этого контингента к 2019 г. достиг 15 447,3 на 100 тыс. заключенных, превысив региональный показатель в 13,7 раз. Прогнозирование эпидемиологической ситуации до 2023 г. в отношении распространения ВИЧ-инфекции в местах лишения свободы показало ухудшение ситуации. Правоммерно предположить, что ухудшению будут подлежать показатели заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией не только в пенитенциарной системе, но и за ее пределами.

В ходе ретроспективного исследования нами было установлено, что среди умерших заключенных (УЗ) кумулятивно 213 мужчин и 9 женщин в возрасте $35,1 \pm 0,9$ лет, а среди умерших вольных (УВ) — кумулятивно 87 мужчин, 56 женщин, в возрасте $38,0 \pm 1,5$ лет. Основной причиной смерти в 98,2% случаев умерших в заключении и 92,3% вольных ВИЧ-инфицированных является ВИЧ-инфекция с тяжелыми проявлениями сопутствующих заболеваний ($p<0,001$). Проведенное исследование, направленное на выявление приоритетных факторов риска, определяющих характер проявлений ЭП ВИЧ-инфекции и высокую вероятность летального исхода среди заключенных в зоне их постоянного воздействия, методом логистической регрессии показало, что статистически значимыми в группах УЗ и УВ ($p<0,001$) являются следующие факторы риска: пол, возраст выявления заболевания, путь передачи ВИЧ, стадии ВИЧ-инфекции, длительность болезни до момента смерти, количество CD4-клеток, сопутствующие заболевания: вирусный гепатит, заболевания центральной нервной системы, генерализованный туберкулез, заболевания органов грудной клетки. С помощью отношения шансов было определено, что вероятность развития летального исхода у ВИЧ-положительных мужчин, отбывающих срок

наказания, выше в 4,7 раза, чем среди гражданских мужчин, при этом в 14,6 раз выше при заражении ВИЧ парентеральным (наркотическим) путем заражения, в 4,8 раз выше при сопутствующем вирусном гепатите и в 20 раз выше при наличии заболеваний органов дыхания.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, очевидна необходимость оптимизации мероприятий по профилактике и противодействию распространения ВИЧ-инфекции, усиление санитарно-просветительских мер среди заключенных на основе установленных особенностей проявления эпидемического процесса в группе контингента, приоритетных факторов риска развития наблюдаемого эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с летальным исходом в зоне высокой концентрации группы риска. Требуется оптимизации противоэпидемических мер и стратегических управленческих решений в системе эпидемиологического надзора за распространением ВИЧ внутри зоны заключения и выносом инфекции за ее пределы. Комплекс организационных и профилактических мер по предупреждению распространения ВИЧ среди заключенных на современном этапе должен быть усилен именно с акцентом на группы повышенного риска заражения инфекцией.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Решетников, А.В. Социально — конструированный образ ВИЧ-инфицированного / А.В. Решетников, С.В. Павлов, Н.В. Присяжная // Социологические исследования. — 2018. — № 6. — С. 134–140. — URL: <https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0132162518060120> (дата обращения: 28.07.2020 г.). DOI: 10.7868/S0132162518060120.
2. Иванец, Н.Н. Социальная стоимость наркомании в Уральском Федеральном округе / Н.Н. Иванец, А.А. Куклин; под ред. Е.А. Кошкиной — М.: Институт экономики УрО РАН, Екатеринбург, 2005.
3. Broz D., Pham H., Spiller M., et al. Prevalence of HIV infection and risk behaviors among younger and older injecting drug users in the United State // AIDS Behav. — 2014 Apr; 18 (Suppl. 3). — P. 284–296. DOI: 10.1007/s10461–013–0660–4.
4. Мазус, А.И. Социально — экономическая характеристика лиц с рискованным поведением в контексте угрозы распространения ВИЧ/СПИД / А.И. Мазус, В.В. Зеленев, И.И. Левен // Проблемы управления здравоохранением. — 2008. — № 5. — С. 78–81.
5. Сидоров, П.И. Системный мониторинг социальных недугов / П.И. Сидоров, И.А. Новикова // Наркология. — 2007. — № 8. — С. 11–20.
6. Duff P., Shoveller J., Dobrer S., et al. The relationship between social, policy and physical venue features and social cohesion on condom use for pregnancy prevention among sex workers: a safer indoor work environment scale. J Epidemiology Community Health. — 2015. — Vol. 69, № 7. — P. 666–672. DOI: 10.1136/jech–2014–204427.

7. Голиусов, А.Т. Результаты социологических исследований по проблеме ВИЧ/СПИД среди осужденных, отбывающих наказание в Ямало-Ненецком АО / А.Т. Голиусов [и др.] // Микробиология. — 2011. — № 5. — С. 89–93.

8. Михайлова, Н.Р. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: особенности эпидемического процесса в пенитенциарных учреждениях / Н.Р. Михайлова, Т.Н. Ермак // Инфекционные болезни. — 2013. — Т.11. — № 4. — С. 52–59.

9. Рафиев, Х.К. ВИЧ-инфекция в пенитенциарных учреждениях Республики Таджикистан / Х.К. Рафиев, М.М. Рузиев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011. — № 1. — С. 15–17.

10. Информационный бюллетень ООН. Управление по наркотикам и преступности. Профилактика ВИЧ/СПИДа, уход, лечение и поддержка в условиях тюрем. Нью-Йорк, 2006 [Электронный ресурс]. — URL: www.unodc.org/russia/ru/publications/hiv-aids.html (дата обращения: 15.09.2020 г.)

11. Boily M.C., Baggally R.F., Wang L., et al. Heterosexual risk of HIV – 1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies [Электронный ресурс] // Lancet Infect Dis. — 2009 Feb. — Vol. 9, № 2. — P. 118–129. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.

12. Адылин, Д.М. Особенности содержания в местах лишения свободы ВИЧ-инфицированных осужденных / Д.М. Адылин // Вестник Самарского юридического института. — 2015. — № 4 (18). — С. 121–124.

References

1. Reshetnikov A.V., Pavlov S. V., Prisyazhnaya N. V. Sotsial'no-konstruirovannyi obraz VICH-infitsirovannogo [Socio-economic image of HIV-infected]. Sotsiologicheskie issledovaniya, 2018, no. 6, pp. 134–140. Available at: <https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0132162518060120>

(accessed: 28.07.2020). DOI: 10.7868 / s0132162518060120. (In Russ).

2. Ivanec N.N., Kuklin A.A., Koshkina E.A. (red.). Social'naya stoimost' narkomanii v Ural'skom Federal'nom okruge. M.: Institut ekonomiki UroRAN [Social cost of drug addiction in the Ural Federal district. M.: Institute of Economics UroRAN]. Ekaterinburg, 2005 (in Russ).

3. Broz D., Pham H., Spiller M. et al. The prevalence of HIV infection and risk behaviors among younger and older injecting drug users in the United States. AIDS Behavior, 2014, Apr.18 (Suppl. 3), pp. 284-296. DOI: 10.1007/s10461-013-0660-4.

4. Mazus A. I., Zelenov V. V., Leven I. I. Social'no – ekonomicheskaya harakteristika lic s riskovannym povedeniem v kontekste ugrozy rasprostraneniya VICH/SPID [Socio-economic

characteristics of persons with risk behaviour in the context of the threat of HIV/AIDS]. Problemy upravleniya zdравоохранением, 2008, no. 5, pp. 78–81 (in Russ).

5. Sidorov P. I., Novikova I. A. Sistemnyj monitoring social'nyh nedugov [System monitoring of social diseases]. Narkologiya, 2007, no. 8, pp. 11–20 (in Russ).

6. Duff P., Shoveller J., Dobrer S. et al. The relationship between social, political, and physical characteristics of the venue and social cohesion when using condoms to prevent pregnancy among sex workers: a scale for a safer indoor work environment. J Public Health Epidemiology, 2015, vol. 69, no. 7, pp. 666-672. DOI: 10.1136/jech-2014-204427.

7. Goliusov A. T., Volova L. Yu., Grigoriev O. V., and others. Rezul'taty sociologicheskikh issledovaniy po probleme VICH/SPID sredi osuzhdennykh, otbyvayushchikh nakazanie v Yamalo-Nenetskom AO [Results of sociological research on the problem of HIV/AIDS among convicts serving sentences in the Yamalo-Nenets Autonomous district]. Microbiology, 2011, no. 5, pp. 89-93 (in Russ).

8. Mikhailova N. R., Ermak T. N. Vtorichnye zabolevaniya u bol'nykh VICH infekciy: osobennosti epidemicheskogo processa v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh [Secondary diseases in patients with HIV infection: features of the epidemic process in penitentiary Institutions // Infectious diseases]. Infekcionnye bolezni, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 52-59 (in Russ).

9. Rafiev H.K., Ruziev M.M. VICH – infekciya v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh Respubliki Tadzhikistan [HIV infection in penitentiary institutions of the Republic of Tajikistan // Epidemiology and infectious diseases]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni, 2011, no. 1, pp. 15-17 (in Russ).

10. Informacionnyj byulleten' OON. Upravlenie po narkotikam i prestupnosti. Profilaktika VICH/SPIDa, uhod, lechenie i podderzhka v usloviyakh tyurem. N'yu – York [Newsletter of the United Nations. Office on drugs and crime. HIV/AIDS prevention, care, treatment and support in prison settings]. New York, 2006 [Elektronnyj resurs]. URL: www.unodc.org/russia/ru/publications/hiv-aids.html (data obrashcheniya: 15.09.2020 g.)

11. Boiley M. S., Baggally R. F., van L. et al. Heterosexual risk of HIV – 1 infection per sexual act: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Electronic resource]. Lancet Infect Dis., 2009, feb., vol. 9, no. 2, pp. 118-129. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.

12. Aдылин Д.М. Особенности содержания в местах лишения свободы ВИЧ – инфицированных осужденных [Features of keeping HIV – infected convicts in places of deprivation of liberty]. Vestnik Samarskogo yuridicheskogo instituta, 2015, no. 4 (18), pp. 121 – 124 (in Russ).

Авторский коллектив:

Кондратова Светлана Евгеньевна — ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета, врач-инфекционист высшей категории Медицинской санитарной части № 72 ФСИН России; тел.: 8(3452)24-02-09, e-mail: sardykosvetlana@mail.ru

Марченко Александр Николаевич — заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3452)24-02-09, e-mail: marchenkoan@tyumsmu.ru

Бельтикова Анна Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3452) 25-20-07, e-mail: anna_beltikova@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.В. Рудакова, С.М. Харит, И.В. Бабаченко, Л.Н. Коновалова, С.В. Рычкова, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин

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

Cost effectiveness analysis of universal varicella vaccination in the Russian Federation

A.V. Rudakova, S.M. Kharit, I.V. Babachenko, L.N. Konvalova, S.V. Rychkova, A.N. Uskov, Yu.V. Lobzin

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

Резюме

Ветряная оспа представляет собой существенное бремя для общества и системы здравоохранения.

Цель: анализ эффективности затрат на вакцинацию детей против ВО.

Материал и методы. Анализ проводили с позиции системы здравоохранения и с позиции общества в целом на основе эпидемиологических данных по Российской Федерации. Учитывали эффект только в вакцинированной популяции. Временной горизонт исследования — 10 лет. Величину прямых медицинских затрат рассчитывали на основе тарифов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу в 2020 г. Затраты на лекарственную терапию в амбулаторных условиях рассчитывали на основе средневзвешенной розничной цены назначаемых препаратов. Прямые немедицинские и непрямые затраты рассчитывались с учетом статистических данных по Российской Федерации и длительности временной нетрудоспособности членов семьи пациента вследствие заболевания ветряной оспой.

Затраты и среднюю продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты. Средние затраты, обусловленные случаем заболевания ветряной оспой в Российской Федерации, составляют 43 139 руб./пациента, из которых 8,5 % — прямые медицинские затраты.

Вакцинация 100 000 детей позволит за 10 лет предотвратить 38 551 случай заболевания ветряной оспой. При анализе с позиции общества в целом вакцинация обеспечит снижение затрат по сравнению с ее отсутствием, причем экономия составит 10,1 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного.

При охвате вакцинацией, равном 90 %, с учетом того, что когорта детей в Российской Федерации в возрасте 1 года составляет около 1,9 млн чел., затраты на вакцинацию составят ежегодно около 8,1 млрд руб. При этом уже через 6 лет после вакцинации объем предотвращенных бюджетных затрат превысит затраты на вакцинацию.

Заключение. Вакцинация детей против ветряной оспы позволит снизить заболеваемость и обеспечит снижение издержек бюджета, обусловленных данным заболеванием.

Ключевые слова: ветряная оспа, вакцинация, эффективность затрат.

Abstract

Varicella is a significant burden on society and the healthcare system.

Objective: to analyze the cost effectiveness of universal vaccination of children against varicella.

Material and methods. The analysis was carried out from the perspective of the healthcare system and societal perspective, based on epidemiological data for the Russian Federation. The effect was taken into account only in the vaccinated population. The time horizon of the study is 10 years. The amount of direct medical costs for treatment of varicella was calculated based on the rates of compulsory medical insurance in St. Petersburg in 2020. The cost of drug therapy in outpatient settings was calculated based on the weighted average retail price of prescribed drugs. The analysis of direct nonmedical and indirect costs was carried out taking into account statistical data on the Russian Federation and duration of temporary disability of family members of sick children. Costs and quality-adjusted life expectancy were discounted by 3.5 % per year.

Results. The average cost due to the disease in the Russian Federation is 43,139 rubles / patient, of which 8.5 % is direct cost. Vaccination of 100,000 children will prevent 38,551 cases of varicella in 10 years. When analyzing from a social perspective, vaccination provides a reduction in costs compared to no vaccination, and the savings will amount to 10.1 thousand rubles per 1 vaccinated person.

If vaccination coverage is 90 %, taking into account the fact that the cohort of children in the Russian Federation at the age of 1 year is about 1.9 million people, the cost of vaccination will amount to about 8.1 billion rubles annually. At the same time, already 6 years after vaccination, the volume of averted budgetary costs will exceed the costs of vaccination.

Conclusion. Universal varicella vaccination of children will reduce the incidence of the disease and reduce the budget costs associated with this disease.

Key words: varicella, vaccination, cost effectiveness/s.

Введение

Ветряная оспа (ВО), являясь одним из самых распространенных заболеваний, несмотря на относительно благоприятный прогноз, представляет собой существенное бремя для общества и системы здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует включить вакцинацию против ВО в национальные календари профилактических прививок, и многие страны уже длительное время используют рутинную вакцинацию детей, обеспечивая снижение социально-экономического бремени заболевания [1, 2]. Важно, что вакцинация против ВО должна использоваться при приемлемой клинико-экономической эффективности, что подчеркивает целесообразность осуществления соответствующего анализа в Российской Федерации [3].

В Российской Федерации в 2019 г. вакцинировано около 110 тыс. человек (в 2018 г. — более 50 тыс. человек), из них 62 тыс. детей (57%). Вакцинация детей дошкольного возраста в Москве в период до 2018 г. привела к снижению заболеваемости ветряной оспой и продемонстрировала преимущество плановой вакцинации по сравнению с выборочной. Однако отсутствие надлежащего охвата двукратной иммунизацией дошкольников не позволило в полной мере контролировать инфекцию, и в 2019 г. наступил очередной эпидемический подъем заболеваемости. В г. Санкт-Петербурге, где проводится только выборочная вакцинация (в 2019 г. привито 6577 человек), заболеваемость ВО не снизилась и даже приобрела тенденцию к росту [4].

В Германии вакцинация против ВО была введена в 2004 г. у детей до 2 лет, а с 2009 г. был рекомендован режим, включающий введение 2 доз вакцины. Исследования, в которых оценивалась целесообразность введения 2-й дозы вакцины, показали существенное повышение эффективности при использовании двухдозовой схемы. Данные эпиднадзора в Германии показали, что после 1-й дозы вакцины заболеваемость ВО у детей в возрасте от 1 до 4 лет снижается на 86,6% (95% ДИ: 85,2–87,9), а после повторного введения вакцины — на 97,3% (95% ДИ: 97,0–97,6) [5].

Исследование, проведенное в 8 регионах Италии, также показало существенное снижение заболеваемости при вакцинации 2 дозами [6, 7].

В Израиле универсальная вакцинация 2 дозами вакцины была введена в 2008 г. При этом ретроспективное исследование, в которое были включены данные из 3 центров, позволило сделать вывод об уменьшении числа госпитализаций на 75% у детей в возрасте 1–6 лет [8].

Метаанализ, включивший 42 исследования эффективности вакцин против ВО в США, Китае, Германии, Израиле, Италии, Испании, Тайване,

Австралии, Турции и Уругвае, показал, что эффективность вакцинации против ВО при применении 1 дозы вакцины варьирует от 81% (95% ДИ: 78–84%) в отношении всех случаев заболевания до 98% (95% ДИ: 97–99%) в отношении тяжелых случаев заболевания и случаев средней степени тяжести, причем эффективность не зависит от типа вакцины и дизайна исследования ($P > 0,1$). Эффективность вакцинации с введением 2 доз вакцины составляет 92% (95% ДИ 88–95%) в отношении всех случаев заболевания [9].

Еще один мета-анализ, посвященный анализу клинической эффективности вакцинации 2 дозами, показал, что эффективность 2-дозового режима превышает эффективность вакцинации 1 дозой в рандомизированных контролируемых исследованиях, когортных исследованиях и в исследованиях типа «случай — контроль» [10].

Сопоставимые результаты были получены и в опубликованном позже рандомизированном исследовании, включавшем в том числе пациентов из России [11].

Весьма важно обеспечить широкий охват вакцинацией для развития популяционного эффекта. Так, например, анализ, проведенный в Германии, показал, что у невакцинированных детей в регионах с низким охватом вакцинацией риск заболеть ВО в 2 раза выше, чем в регионах с максимальным охватом [12].

Длительность эффекта вакцины с введением 2 доз составляет минимум 10 лет [11].

Цель исследования — анализ эффективности затрат на вакцинацию детей против ВО.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения и с позиции общества в целом на основе эпидемиологических данных по Российской Федерации, в соответствии с которыми заболеваемость ВО у детей в возрасте 1–2 лет составляет 2,88%, в возрасте 3–6 лет — 6,70%, а в возрасте 7–14 лет — 1,39%. При этом частота госпитализации детей с ВО соответствует 1%.

С учетом результатов мета-анализа клинических исследований, эффективность вакцинации при расчете составляла 92% [9]. При проведении анализа чувствительности результатов к изменению параметров модели оценивали эффективность затрат на вакцинацию при варьировании показателя эффективности вакцинации в пределах 95% ДИ.

Учитывали эффективность только в вакцинированной популяции. Временной горизонт исследования — 10 лет.

Величину прямых медицинских затрат на терапию ветряной оспы в амбулаторных условиях

рассчитывали на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу в 2020 г. [13], с учетом предоставления медицинских услуг с частотой, рекомендуемой в проекте клинических рекомендаций оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой, разработанном Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом (СПбГПМУ) и Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней (ДНКЦИБ). Затраты на лекарственную терапию в амбулаторных условиях рассчитывали на основе средневзвешенной розничной цены назначаемых препаратов на 11.05.2020 г. (www.pharmindex.ru).

Анализ прямых медицинских затрат на терапию ВО в условиях стационара оценивали на основе тарифа ОМС по Санкт-Петербургу в 2020 г. При проведении анализа было сделано допущение, что частота осложнений у госпитализированных пациентов составляет 40% [18], из них 25% — инфекции кожи и мягких тканей, 10% — неврологические нарушения, 17% — инфекции дыхательных путей [19, 20]. Затраты на терапию осложнений при расчете соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2020 г. Предполагали, что прямые медицинские затраты на терапию прочих осложнений соответствуют средневзвешенной величине затрат на терапию инфекций кожи и мягких тканей, неврологических нарушений и инфекций дыхательных путей.

Предполагали, что длительность заболевания ВО при лечении в амбулаторных условиях и в условиях стационара — 10 дней. В случае развития осложнений учитывалась продолжительность их лечения в соответствии с тарифами ОМС по г. Санкт-Петербургу.

Прямые немедицинские затраты рассчитывались на основе средней заработной платы в Российской Федерации в августе 2020 г. (47 649 руб.), показателя занятости населения трудоспособного возраста и длительности временной нетрудоспособности вследствие заболевания ребенка ВО [14–16].

Анализ непрямых затрат проводили с учетом ВВП Российской Федерации в 2019 г. в расчете на гражданина, занятого в экономике, доли занятых в данной возрастной группе и длительности нетрудоспособности члена семьи, осуществляющего уход за пациентом [14–16].

В базовом варианте при расчете прямых немедицинских и непрямых затрат предполагали, что уход за пациентом с ВО в 80% случаев осуществляется гражданами трудоспособного возраста (как занятыми, так и не занятыми в экономике), в 20% случаев — гражданами нетрудоспособного возраста. При проведении анализа чувствительности оценивали также варианты, предполагающие, что уход за пациентом с ВО осуществляется гражданами трудоспособного возраста в 50% и 100% случаев.

Затраты на вакцинацию рассчитывались, исходя из средневзвешенной розничной цены 1 дозы вакцины в Санкт-Петербурге в октябре 2020 г. — 2371 руб. Предполагали, что вакцинация осуществляется 2 дозами вакцины, причем вакцина вводится одновременно с другими вакцинами, входящими в Национальный календарь профилактических прививок, в связи с чем затраты на осмотр пациента перед вакцинацией не учитывались. Таким образом, расчетные затраты на вакцинацию составили 4742 руб.

Влияние ВО на качество жизни пациентов рассчитывалось, исходя из ранее опубликованных данных. В частности, учитывали, что заболевание ВО, не потребовавшее госпитализации, влечет за собой снижение продолжительности жизни с учетом качества на 0,004 QALY, а при терапии в стационаре — на 0,017 QALY [17].

Затраты и среднюю продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Прямые медицинские затраты на терапию ВО в амбулаторных условиях представлены в таблице 1.

Таблица 1

Затраты на терапию ВО в амбулаторных условиях

Наименование медицинской услуги	Затраты в расчете на 1 пациента с учетом частоты назначения, руб.
Затраты на осмотры и консультации	1703,11
Затраты на лабораторные методы исследования	350,13
Затраты на инструментальные методы исследования	196,08
Затраты на лекарственные препараты	922,22
Все прямые медицинские затраты	3171,54

Из таблицы 1 видно, что прямые медицинские затраты при терапии ВО в амбулаторных условиях составляют 3171,54 руб., из них 29% — затраты на лекарственные препараты, 54% — затраты на прием и консультацию специалистов и 17% — затраты на лабораторные и инструментальные исследования.

Прямые медицинские затраты при терапии ВО в стационаре без учета осложнений составляют 31 044,00 руб., а с учетом вероятных осложнений — 51 313,96 руб. Общие прямые медицинские затраты на терапию 1 случая заболевания ВО с учетом частоты госпитализации составляют 3652,96 руб.

Величина прямых немедицинских затрат составила при расчете 9989 руб., величина непрямых затрат — 29 497 руб.

Таким образом, средние затраты, обусловленные 1 случаем заболевания ВО в Российской Федерации, составят 43 139 руб./пациента, из которых 8,5% — прямые медицинские затраты, 23,2% — прямые немедицинские затраты, 68,3% — не прямые затраты.

Проведенный анализ показал, что за 10 лет вакцинация позволит предотвратить 38 551 случай заболевания ВО в расчете на 100 000 вакцинированных детей.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что при анализе с позиции системы здравоохранения инкрементные затраты в расчете на 1 дополнительный QALY составят 2452,6 тыс. руб. При анализе с позиции общества в целом вакцинация обеспечивает снижение затрат по сравнению с ее отсутствием, причем экономия составляет 10,1 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного при дисконтировании на 3,5% в год.

Если охват вакцинацией составит 90%, то с учетом того, что когорта детей в Российской Федерации в возрасте от 1 до 2 лет, подлежащих вакцинации, составляет около 1,9 млн чел., затраты на вакцинацию составят ежегодно около 8,1 млрд руб. При этом уже через 6 лет после вакцинации объем предотвращенных бюджетных затрат в вакцинированной когорте составит 9,5 млрд руб., т.е. превысит затраты на вакцинацию.

Надежность полученных результатов оценивалась при анализе их чувствительности к изменению параметров модели в реальных пределах. Ре-

зультаты анализа чувствительности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Анализ чувствительности результатов оценки эффективности затрат к изменению параметров модели (анализ с позиции общества в целом)

Вариант	Коэффициент «Затраты/эффективность», тыс. руб./QALY
Базовый	Вакцинация доминирует (экономия 10,1 тыс. руб./вакцинированного)
Увеличение частоты госпитализации в 2 раза	Вакцинация доминирует (экономия 12,6 тыс. руб./вакцинированного)
Снижение цены вакцины в 2 раза	Вакцинация доминирует (экономия 12,5 тыс. руб./вакцинированного)
Эффективность вакцины в соответствии с нижней границей 95% ДИ (88%)	Вакцинация доминирует (экономия 9,5 тыс. руб./вакцинированного)
Эффективность вакцины в соответствии с верхней границей 95% ДИ (95%)	Вакцинация доминирует (экономия 10,6 тыс. руб./вакцинированного)
Осуществление ухода за пациентом гражданами трудоспособного возраста в 100% случаев	Вакцинация доминирует (экономия 13,5 тыс. руб./вакцинированного)
Осуществление ухода за пациентом гражданами трудоспособного возраста в 50% случаев	Вакцинация доминирует (экономия 5,0 тыс. руб./вакцинированного)

Таблица 2

Эффективность затрат на вакцинацию детей против ВО

Параметры	Величина	
	Дисконтирование — 0%	Дисконтирование — 3,5%/год
Затраты на вакцинацию, руб./пациента	4742,00	4742,00
Предотвращенные прямые медицинские затраты на терапию ВО при вакцинации, руб./пациента	1408,24	1256,85
Предотвращенные прямые немедицинские затраты, обусловленные заболеванием ВО, при вакцинации, руб./пациента	3850,84	3436,85
Предотвращенные не прямые затраты, обусловленные заболеванием ВО, при вакцинации, руб./пациента	11371,82	10148,83
Общая величина предотвращенных затрат, обусловленных заболеванием ВО, при вакцинации, руб./пациента	16630,40	14842,53
Инкрементные прямые медицинские затраты на вакцинацию, руб./пациента	3333,76	3485,15
Снижение общих затрат, обусловленных заболеванием ВО, при вакцинации, руб./пациента	11888,40	10100,53
Увеличение продолжительности жизни с учетом качества, QALY/пациента	0,0016	0,0014
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	2093,9	2452,6
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный QALY (анализ с позиции общества в целом)	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует

Как видно из таблицы 3, полученные результаты надежны, поскольку при всех проанализированных изменениях параметров вакцинация обеспечивает снижение бюджетных затрат.

Заключение

Вакцинация детей против ветряной оспы в Российской Федерации позволит снизить заболеваемость и обеспечит снижение издержек бюджета, обусловленных данным заболеванием.

Литература

1. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, et al. Varicella vaccination — the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669.
2. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June. *Recommendations. Vaccine*. 2014; 2016(34):198–199. WHO positions paper on vaccination against varicella and herpes.
3. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(3):645-657. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525. Epub 2018 Dec 10.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
5. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong additional effect of a second Varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:202–206.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.040.
6. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy: experiences from eight Italian Regions. *Hum Vaccines Immunother*. 2015 Jan;11(1):63–71. doi:10.4161/hv.34311.
7. Boccalini S, Bonanni P, Bechini A. Preparing to introduce the varicella vaccine into the Italian immunisation programme: varicellarelated hospitalisations in Tuscany, 2004–2012. *Eurosurveillance* [Internet]. 2016 Jun 16;21(24) [Accessed 2018 Aug 8]. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22507>.
8. Elbaz M, Paret G, Yohai AB, et al. Immunisation led to a major reduction in paediatric patients hospitalised because of the varicella infection in Israel. *Acta Paediatr*. 2016 Apr;105(4):e161–6. doi:10.1111/apa.13407.
9. Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741
10. Yin M, Xu X, Liang Y, Ni J. Effectiveness, immunogenicity and safety of one vs. two-dose varicella vaccination a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Apr;17(4):351-362.
11. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19(3):287-97.
12. Rieck T, Feig M, Van der Heiden M, et al. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(17):pii = 30521.
13. Генеральное тарифное соглашение на 2020 год. www.spboms.ru
14. Федеральная служба государственной статистики www.gks.ru

15. Приказ Минэкономразвития России N 192, Минздравсоцразвития России N 323н, Минфина России N 45н, Росстата N 113 от 10.04.2012 Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения

16. Омеляновский, В.В. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов / В.В. Омеляновский [и др.]. — ЦЭКМП, 2017. — 24 с.

17. Bilcke J, van Hoek AJ, Beutels P. Childhood varicella-zoster virus vaccination in Belgium: cost-effective only in the long run or without exogenous boosting? *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(4):812-822. doi:10.4161/hv.23334

18. Мазанкова, Л.Н. Клинические варианты осложнений ветряной оспы у детей / Л.Н. Мазанкова [и др.] // Практика педиатра. — 2019. — № 3. — С. 13–16.

19. Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value in Health*. 2005;8:209-222.

20. Bonmarin I, Ndiaye B, Serigne E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2005;8:30.

References

1. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, et al. Varicella vaccination — the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669.
2. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June. *Recommendations. Vaccine*. 2014; 2016(34):198–199. WHO positions paper on vaccination against varicella and herpes.
3. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(3):645-657. doi: 10.1080/21645515.2018.1546525. Epub 2018 Dec 10.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
5. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong additional effect of a second Varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:202–206.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.040.
6. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy: experiences from eight Italian Regions. *Hum Vaccines Immunother*. 2015 Jan;11(1):63–71. doi:10.4161/hv.34311.
7. Boccalini S, Bonanni P, Bechini A. Preparing to introduce the varicella vaccine into the Italian immunisation programme: varicellarelated hospitalisations in Tuscany, 2004–2012. *Eurosurveillance* [Internet]. 2016 Jun 16;21(24) [Accessed 2018 Aug 8]. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22507>.
8. Elbaz M, Paret G, Yohai AB, et al. Immunisation led to a major reduction in paediatric patients hospitalised because of the varicella infection in Israel. *Acta Paediatr*. 2016 Apr;105(4):e161–6. doi:10.1111/apa.13407.
9. Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741
10. Yin M, Xu X, Liang Y, Ni J. Effectiveness, immunogenicity and safety of one vs. two-dose varicella vaccination a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Apr;17(4):351-362.
11. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent

varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19(3):287-97.

12. Rieck T, Feig M, Van der Heiden M, et al. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(17):pii = 30521.

13. General'noe tarifnoe soglashenie na 2020 god. www.spboms.ru

14. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki www.gks.ru

15. Priказ Minekonomrazvitiya Rossii N 192, Minzdrav-socrazvitiya Rossii N 323n, Minfina Rossii N 45n, Rosstata N 113 ot 10.04.2012 Ob utverzhdenii Metodologii rascheta ekonomicheskikh poter' ot smernosti, zabo-levaemosti i invalidizacii naseleniya

16. Omel'yanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Ivahnenko O.I. Me-todicheskie rekomendacii po raschetu zaratrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovanij lekarstvennykh preparatov. CEKKMP.- 2017.- 24 s.

17. Bilcke J, van Hoek AJ, Beutels P. Childhood varicella-zoster virus vaccination in Belgium: cost-effective only in the long run or without exogenous boosting? *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(4):812-822. doi:10.4161/hv.23334

18. Mazankova L.N. Klinicheskiye varianty oslozhneniy vetryanoy ospy u detey / L.N. Mazankova, E.R. Samitova, S.G. Gorbunov i dr. // *Praktika pediatria*. — 2019. — №3. — С. 13-16.

19. Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value in Health.* 2005;8:209-222.

20. Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2005;8:30.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.фарм.н, профессор; e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; e-mail: kharit-s@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Коновалова Любовь Николаевна — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: stepanova-work@mail.ru

Рычкова Светлана Владиславовна — руководитель отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-37-18, + 7-921-310-65-81, e-mail: rychkova.sv@list.ru

Усков Александр Николаевич — и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., главный внештатный специалист ФМБА России по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

HBV-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ГЕПАТИТА В

И.В. Шилова¹, Ю.В. Останкова², Л.Г. Горячева^{1,3}, А.В. Семенов^{2,4}

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

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

HBV – infection in children with perinatal infection. Clinical report of familial hepatitis B

I.V. Shilova¹, Yu.V. Ostankova², L.G. Goryacheva^{1,3}, A.V. Semenov^{2,4}

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

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Гепатит В, несмотря на то, что сегодня он относится к управляемым инфекциям, является одним из самых распространенных гепатитов в мире. Согласно экспертным оценкам, в нашей стране насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В. Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения подразумевает элиминацию вирусных гепатитов к 2030 г.

Принятая программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного федерального округа привела к снижению заболеваемости благодаря широкому охвату вакцинацией детей и ежегодному увеличению охвата иммунизацией взрослого населения. Однако актуальность HBV-инфекции у детей сохраняется, что связано с высокой инфицированностью вирусным гепатитом В женщин детородного возраста и возможностью передачи инфекции от матери к ребенку. При перинатальном инфицировании формирование хронического гепатита В у детей достигает 90 %. Естественное течение хронического гепатита В характеризуется сменой патогенетически обусловленных фаз, к которым в 2009 г. была добавлена HBsAg-негативная, являющаяся скрытым (оккультным) гепатитом. Оккультный гепатит В представляет эпидемиологическую опасность, в том числе и для ребенка, в случае если мать переносит эту форму хронического гепатита В. Мониторинг беременности беременных женщин часто ограничивается определением только HBsAg, что недостаточно для выявления оккультного гепатита В. Вовремя не диагностированная оккультная HBV-инфекция может стать источником инфекции для ребенка, особенно в тех случаях, когда по тем или иным причинам имеются нарушения схемы вакцинации против гепатита В после рождения. В статье представлен интересный клинический случай семейного гепатита В.

Abstract

Hepatitis B, despite of being a controlled infection today, is one of the most common form of hepatitis in the world. According to the experts' evaluation there are about 3 million patients with chronic hepatitis B in our country. The global strategy of the World Health Organization includes the elimination of viral hepatitis by 2030.

The program used in the North-West Federal District to eliminate acute hepatitis B has reduced the incidence rate due to the widespread vaccination coverage of children and the annual increase in adult immunization coverage.

However, the relevance of HBV-infection in children still remains high which is associated with a high infection by hepatitis B virus in women of childbearing age and the possibility of the transmission of the infection from mother to her child. In case of perinatal infection the formation of chronic hepatitis B in children reaches up to 90 %. The natural course of chronic hepatitis B is characterized by a change in pathogenetically determined phases, and HBsAg-negative infection, which is a latent (occult) form of hepatitis, was added to them in 2009. Occult hepatitis B is an epidemiological danger, for the child as well, if the mother suffers from this form of chronic hepatitis B. Monitoring of pregnant women is often limited to identifying only HBsAg, which is not enough to detect occult hepatitis B. Lately diagnosed occult HBV-infection can become a source of the infection for the baby, especially in cases when due to some reasons there are disorders in hepatitis B vaccination schedule after birth. The article presents an interesting clinical case of family hepatitis B.

Ключевые слова: *гепти, HBV-инфекция, перинатальное инфицирование, оккультный гепатит В.*

Key words: *children, HBV-infection, perinatal infection, occult hepatitis B.*

Гепатит В (ГВ) в настоящее время относится к управляемым инфекциям, но, несмотря на это, он остается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Согласно экспертным оценкам, в нашей стране насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», касающуюся ликвидации вирусных гепатитов в развитых странах как проблемы общественного здравоохранения, сокращения новых случаев инфицирования вирусным гепатитом на 90%, сокращения случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65% к 2030 г. [1]. В России принята программа элиминации острого ГВ на территории Северо-Западного федерального округа (2013–2022 г.), которая привела к снижению заболеваемости в 2019 г. среди детского населения острым ГВ до 0,09 и ХГВ до 0,18 на 100 000 населения [2]. По данным ВОЗ, доля детей в возрасте до 5 лет с ГВ уменьшилась с 4,7% до 0,9%.

Учитывая высокий риск перинатального инфицирования ГВ, в большинстве стран введено обязательное обследование беременных на наличие HBsAg. Инфицированность женщин детородного возраста ГВ достаточно высока [3]. Заболеваемость детей HBV-инфекцией в Санкт-Петербурге составляет 0,4% по отношению к числу беременных женщин с HBsAg [4].

Следуя клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) и Российского общества по изучению печени (РОПИП), профилактика вертикальной передачи ГВ включает в себя два этапа: назначение в третьем триместре беременности противовирусной терапии женщинам с HBV-инфекцией, имеющим высокую вирусную нагрузку [3–5], введение новорожденным специфического иммуноглобулина и вакцинацию против ГВ в первые 12 ч после рождения [3–5]. Следует отметить, что частота выявления HBsAg среди беременных женщин в 1,4 раза выше, чем показатели заболеваемости ХГВ у лиц детородного возраста (405 против 282,4 на 100 тыс. населения) от 18 до 39 лет [4].

Несмотря на то, что методы иммунопрофилактики могут снизить риск инфицирования, частота перинатального инфицирования детей от матерей, больных ХГВ, остается на уровне 0,04 на 100 тыс. населения. По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), на учете на 2020 г. состоит 56 больных ХГВ, из них в 91% случаев (51 человек) источником инфицирования являлась мать [5]. Из неблагоприятных

факторов, определяемых у беременных женщин с HBV-инфекцией, наиболее актуальными были обострение урогенитальных инфекций (микоплазмоз, хламидиоз) во время беременности, сопутствующие вирусные инфекции (ХГС, ВИЧ), наличие HBeAg и ДНК HBV более 10^6 МЕ/мл, эти показатели в 85–90% случаев предрасполагают к перинатальной передаче ребенку HB-вируса, с возможной последующей хронизацией процесса в 90% случаев [5]. Факторами, определяющими возможность инфицирования со стороны ребенка, могут быть: отсутствие введения иммуноглобулина против ГВ, отсутствие проведения вакцинации против ГВ и оккультный или HBsAg-негативный гепатит у матери, вызванный мутантным штаммом, при котором могут не определяться HBsAg и ДНК HBV в сыворотке.

Согласно классификации Европейской ассоциации изучения печени (EASL), естественное течение ХГВ проходит 5 стадий, 2 из которых протекают с наличием HBeAg, 2 при отсутствии HBeAg и 1 может быть как с наличием, так и с отсутствием HBeAg. В 2009 г. к ним была добавлена HBsAg-негативная, являющаяся скрытым, «оккультным» гепатитом (ОкГВ) [6,7].

В настоящее время в литературе встречаются сведения как о клинической, так и о эпидемиологической значимости ОкГВ [8–10]. ОкГВ может быть ответственен за передачу инфекции при переливании крови, при гемодиализе, за реактивацию патологического процесса при иммуносупрессии, в том числе развившейся на фоне химиотерапии, при использовании кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов [8]. Также при ОкГВ в 62% случаев возможно формирование цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Он может приводить к неудачам при противовирусной терапии у пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, развитию криптогенных заболеваний печени [8].

В настоящее время проявлением ОкГВ считают обнаружение ДНК HBV в ткани печени / сыворотке крови в отсутствие HBsAg. HBsAg-негативный гепатит принято подразделять на два варианта:

- 1) серопозитивный (HBsAb + HBcAb +);
- 2) серонегативный (HBsAb – HBcAb +).

Единственным маркером ОкГВ могут быть суммарные антитела к ядерному (core) белку вируса – anti-HBcore. Золотым стандартом в постановке диагноза ОкГВ является выявление ДНК HBV в биоптате печеночной ткани и образце крови (периферические моноциты) [8].

Развитие ОкГВ обусловлено подавлением внутриядерной транскрипции субгеномных РНК HBV

с матрицы кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК HBV (ккз ДНК). Репликация вируса и экспрессия генов при этом могут быть подавлены настолько, что вирусная нагрузка в периферической крови пациента крайне низка, вплоть до невозможности выявить ДНК HBV стандартными методами, но элиминации вируса не происходит. Также причиной ОжВБ может быть интеграция ДНК ВГВ в хромосомы клеток хозяина [9, 10, 13].

Однако причиной отсутствия в крови HBsAg могут быть эскейп-мутации, они же мутации ускользания, часть из них можно также охарактеризовать как мутации вакцинного бегства (вакцинного избегания). Из-за мутации в регионе HBsAg происходит замена аминокислоты в точках, значимых для формирования и функций белка HBsAg. Белок приобретает частично новую структуру, что позволяет вирусу «избежать антител». Поэтому может не срабатывать вакцинация, а диагностические наборы могут не выявлять такие штаммы.

В статье приведен интересный клинический случай семейного гепатита В. Пациент Т. 22.12.2017 г.р. (при поступлении в клинику 4 мес.). Мать пациента А. 37 лет. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. У матери ХГВ с 14 лет, со слов, в дебюте заболевания HBsAg положительный. Противовирусную терапию не получала, обследовалась редко. Родилась и выросла в г. Набережные Челны. В 2012 г. переехала в Санкт-Петербург. Обследовалась во время беременности в женской консультации — HBsAg положительный при постановке на учет, впоследствии 2 раза отрицательный, на другие маркеры ГВ обследование не проводилось. Течение беременности на фоне хориоамнионита. Роды на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения (длительный безводный период, слабость родовой деятельности). Вес ребенка при рождении — 3770 г. Рост — 55 см. В роддоме проведена пассивная иммунопрофилактика V1 против ГВ в течение 12 ч после рождения (вакцина Регевак), иммуноглобулин человека против гепатита В не вводился. Выписан на 5-й день в удовлетворительном состоянии. До 3 месяцев жизни не обследовался. Вакцинацию по схеме, предусмотренной для детей, рожденных от матерей с ХГВ (0 — 1 — 2 — 12), не получил из-за медотвода в связи с затяжной желтухой. Обследован в 4 месяца жизни перед вакцинацией в поликлинике по месту жительства, выявлена гиперферментемия до 500 ед/л, госпитализирован в клинику ДНКЦИБ.

При поступлении жалобы на снижение аппетита, срыгивания. Пальпаторно определялась гепатомегалия до 2 см ниже реберной дуги. Результаты лабораторного обследования показали: общий анализ крови в пределах возрастной нормы, гиперферментемия (АЛТ 870 ед/л (0 — 55 ед/л), АСТ 783 ед/л (0 — 70 ед/л)), белково-синтетическая

функция печени не нарушена (общий белок 72 г/л, альбумин 42%, γ -глобулин 8,6%), пигментный обмен в норме (общий билирубин 18,3 мкмоль/л), признаки умеренного холестаза (щелочная фосфатаза 984 ед/л (210 — 830 ед/л), ГГТП 80 ед/л (0 — 50 ед/л)), ЛДГ 890 ед/л (195 — 450 ед/л), фибриноген 1,8 г/л (2,0 — 4,0 г/л), протромбин 75% (70 — 100%). Маркеры HBV-инфекции методом ИФА: HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcAg суммарные положительные, ДНК HBV в ПЦР положительная, ВН 52000 МЕ/мл, генотип D2. Антитела к ВГД отрицательные. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия.

Одновременно с ребенком мы обследовали мать. Жалоб у нее не было, при объективном осмотре клинических симптомов, указывающих на поражение печени, не выявлено. Биохимические анализы крови: минимальная гиперферментемия АЛТ 63 ед/л, АСТ 60 ед/л, протеинограмма в норме, белково-синтетическая функция печени не нарушена, пигментный обмен не нарушен, холестаза нет, серологические показатели HBV-инфекции сходны с таковыми у ребенка — HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcAg суммарные положительные, ДНК HBV в ПЦР положительная, ВН 48000 МЕ/мл, генотип D2. Антитела к ВГД отрицательные. На биопсию печени пациентка не согласилась. УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения печени. Эластография печени — 8,1 кПа — F-II METAVIR. Проведено секвенирование полной нуклеотидной последовательности генома HBV, полученного из крови матери. При анализе нуклеотидной последовательности участка гена Pol генома ВГВ, ответственного за развитие лекарственной устойчивости вируса, не выявлены мутации фармакорезистентности, однако в позициях, известных как сайты лекарственной устойчивости, показаны естественные полиморфные мутации H126R, N337T. Соответственно, выявлены естественные полиморфные мутации на участке, кодирующем малый белок SHB — T118V, W199L. В S-регионе среди ряда естественных мутаций показаны замены T114S, P127T, характерные для пациентов со скрытым (окультным) ВГВ. В регионе Core выявлены мутации E40D, N74V, N87S, I97F, E113D, D153., R154. Отметим, что для мутации I97F показана ассоциация с гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с ВГВ генотипа С [11], но также может быть значима при генотипе D. Мутации в точках 87 и 90 гена Core относятся к так называемым горячим точкам замещения, играющим роль в иммуномодуляции при ХГВ. Мутации в гене Core способны изменять структуру и функцию HBeAg и HBcAg, что может приводить к ускользанию иммунного клиренса для HBV, это может создавать новые проблемы для профилактики, диагностики и лечения ГВ.

Диагноз матери предполагал ХВГВ, HBeAg-негативный, фаза иммунного контроля, F-II по METAVIR. В связи с тем, что обследовалась она редко, уровни ДНК HBV в крови могли колебаться от низких до подъема в период реактивации вируса, так же, как и уровни АЛТ. Отсутствие HBeAg может быть связано с мутацией в области «пресеге» вируса. Считается, что выявление HBeAg в крови свидетельствует об активной репликации вируса в гепатоцитах, высокой инфекциозности крови и высоком риске перинатального инфицирования. Однако даже в отсутствие HBeAg в нашем случае ребенок все равно был инфицирован.

С учетом клинико-лабораторных данных, также рассматривался диагноз: ХВГВ, HBsAg-негативный (серонегативный ОкГВ) (HBsAg (-), ДНК HBV (+), HBcorIgG (+).

Возможно, это вариант ложного HBsAg(-)ГВ, для которого характерны более высокие уровни ДНК ВГВ и HBsAg, но последний не может быть определен из-за эскейп-мутаций. И большое количество мутаций, выявленных у матери, действительно может это подтверждать. Но среди общего количества мутаций выявлены замены, характерные для больных с ОкГВ. Также считается, что иммунологические факторы оказывают основное воздействие, подавляющее вирусную активность. Изменение иммунного статуса у пациентов с длительно текущим ХВГВ, а в нашем примере это перестройка работы иммунной системы, связанная с беременностью, могло привести к появлению мутаций, делающих невозможным выявление HBsAg, что объясняет однократное определение HBsAg при первичном обследовании в женской консультации. При скрытом течении заболевания вполне возможно воспаление ткани печени. Более того, при ОкГВ вероятность развития цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы выше, чем при его отсутствии. У пациентки F-II по METAVIR, следовательно, воспалительный процесс в печени у нее есть, что можно было бы подтвердить проведением биопсии.

Геном вируса, выявленный при исследовании, отправлен и внедрен в международную базу данных Genbank: BankIt 2272022 HBV_occult_SPbDem MN560188.

Учитывая то, что у пациента ГВ был выявлен впервые, диагноз ребенка формулировался как острый ГВ без дельта-агента, безжелтушная форма, средней степени тяжести, прогрессивное (затяжное) течение.

Так как у ребенка наблюдалась высокая цитолитическая активность в дебюте болезни, была назначена противовирусная терапия, сначала вифероном, затем в лечение добавлен ламивудин. В 7 месяцев жизни ребенка, после 3-месячной терапии, трансаминазы снизились до АЛТ 240 ед/л,

АСТ 160 ед/л, спектр маркеров ГВ оставался прежним: HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcorAB суммарные положительные, однако ДНК HBV в крови выявлялась, ВН 20000 МЕ/мл. Таким образом, имелись все основания расценивать течение данного заболевания как хроническое (длительностью более 6 месяцев). Комбинированная терапия (виферон + ламивудин) была продолжена, в результате лечения через 9 месяцев зарегистрировано исчезновение ДНК HBV, полная нормализация трансаминаз, в крови выявлялись только суммарные HBcorAB. Последнее обследование у пациента было в 2 года жизни, из маркеров HBV-инфекции у него сохраняются только HBcorAB суммарные.

Рассмотренный клинический пример представляет интерес как редкое наблюдение перинатального инфицирования ребенка матерью с той же формой заболевания, развитием острого гепатита с последующей хронизацией и достижением биохимической ремиссии и полного вирусологического ответа (исчезновение ДНК HBV из крови) в результате своевременно начатой противовирусной терапии.

Выводы

1. При первичной постановке на учет беременной женщины в женской консультации целесообразно обследование не только на HBsAg, но и на HBcorAB.
2. Детям, рожденным от матерей с HBV-инфекцией, рекомендуется в 2–3 месяца проводить анализ как можно более широкого спектра маркеров (HBsAg, HBcorAB, HBeAg, HBeAB, ДНК HBV).
3. При развитии у ребенка манифестной формы гепатита своевременно начатая противовирусная терапия дает положительный эффект с возможным выходом в ремиссию (полная нормализация биохимических показателей и длительное отсутствие ДНК HBV в крови).

Литература

1. Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/70/1 — Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. URL http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E. [The resolution of the General Assembly United Nations A/RES/70/1 — Transformation of our world: an Agenda for sustainable development for the period up to 2030. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (as of October 30, 2015) (In Russ.)].
2. Программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного округа Российской Федерации. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. 20 с. Hepatitis B vaccines. WHO position paper July 2017 / 7 July 2017, 92th year. — No 27, 2017, 92, 369—392 <http://www.who.int/wer>
3. Горяева, Л.Г. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с HB-вирусной инфекцией /

Л.Г. Горячева, И.В. Шилова, С.М. Харит // Детские инфекции. — 2015. — Т.14, № 2. — С. 22–24.

4. Белопольская, М.А. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин / М.А. Белопольская, Т.В. Волокобинская // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 4 (5). — С. 46–50.

5. Шилова, И.В. Возможности обследования детей и матерей с хроническим гепатитом В / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева // Журнал инфектологии. — 2017. — № 4. — Т. 9. Прил. 2. — С.123.

6. Эсауленко Е.В. Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 66–72.

7. Семенов, А.В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики / А.В. Семенов, Ю.В. Останкова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 61–69.

8. Улюкин, И.М. Оккультный гепатит «В» в свете обеспечения инфекционной безопасности гемотрансфузий и контроля противовирусной терапии заболевания / И.М. Улюкин, Е.С. Орлова, Ю.И. Буланьков // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2015. — Сер. 11. — Вып. 4. — С. 156–173.

9. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы (обзор) / А.Г. Рахманова [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2015. — № 3. — С. 78–87.

10. Скрытая («оккультная») HBV-инфекция (клинический случай) / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 107–109.

11. Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. - 2015.- 21(6).- P.1794-803

12. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J Viral Hepat. - 2002.- 9(4).- P.243-57.

13. Зайцев, И.А. Оккультная HBV-инфекция / И.А. Зайцев // Актуальная инфектология. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 132–140.

14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98.

References

1. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E. [The resolution of the General Assembly United Nations A/RES/70/1 — Transformation of

our world: Agenda for sustainable development for the period up to 2030. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (as of October 30, 2015) (In Russ.)].

2. Programma eliminatii ostrogo hepatita B na teritorii Severo-Zapadnogo okruga Rossijskoj Federacii. SPb.: FBUN NIIEM imeni Pastera, 2016. 20 s.

3. Goryacheva L.G. Techenie hronicheskogo hepatita B u detej, rozhdennyh ot materej s HB-virusnoj infekciej. L.G. Goryacheva, I.V. Shilova, S.M. Harit // Detskie infekcii. 2015. T.14, №2. S. 22-24.

4. Belopol'skaya M.A., Volokobinskaya T.V. Hronicheskie virusnye gepatity B i C u beremennyh zhenshchin // VICH-infekciya i immunosupressii. 2017. № 4 (5). С. 46–50.

5. Shilova I.V., Goryacheva L.G. Vozmozhnosti obsledovaniya detej i materej s hronicheskim gepatitom B // ZHurnal infektologii. 2017. № 4. Tom 9. Pril 2. S.123.

6. Esaulenko E.V., Suhoruk A.A., Ponyatishina M.V. i soavt. Kliniko-laboratornaya harakteristika okkul'tnogo hepatita. // ZHurnal infektologii. 2016. №1. Tom 8. S. 66-72.

7. Semenov A.V. Okkul'tnyj (skrytyj) gepatit B: problemy laboratornoj diagnostiki / A.V. Semenov, YU.V. Ostantkova // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. - 2019.- T. 8.- № 3.- S. 61-69

8. Ulyukin I.M. Okkul'tnyj gepatit «B» v svete obespecheniya infekcionnoj bezopasnosti gemotransfuzij i kontrolya protivovirusnoj terapii zabolevaniya / I. M. Ulyukin, E. S. Orlova, YU. I. Bulan'kov // Vestnik sankt-peterburgskogo universiteta. - 2015.-Ser. 11.-Vyp. 4.-S. 156-173

9. Okkul'tnyj gepatit B, ego rol' v rasprostranении infekcii i razvitii gepatocellyulyarnoj karcinomy (obzor) /A.G. Rahmanova [i dr.] // Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. - 2015.- № 3.- S. 78-87

10. Skrytaya («okkul'tnaya») HBV-infekciya (klinicheskij sluchaj) / I.A. Gabdrahmanov [i dr.] // ZHurnal infektologii. -2017.- T. 9.- № 1.- S. 107-109

11. Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. - 2015.- 21(6).- P.1794-803

12. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J Viral Hepat. - 2002.- 9(4).- P.243-57.

13. Zajcev I.A. Okkul'tnaya HBV-infekciya / I.A. Zajcev // Aktual'naya infektologiya. - 2018.- T. 6.- No 3.-C. 132-140

14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98.

Авторский коллектив:

Шилова Ирина Васильевна — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

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

Семенов Александр Владимирович — заместитель директора по инновационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(812)232-66-92, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com

СЛУЧАЙ СИНДРОМА КАВАСАКИ, АССОЦИИРОВАННОГО С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е.А. Козырев¹, К.Д. Ермоленко¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, И.В. Раздьяконова¹, Е.В. Шарипова¹

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

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

Case of Kawasaki syndrome associated with Mycoplasma infection

E.A. Kozyrev¹, K.D. Ermolenko¹, I.V. Babachenko^{1,2}, I.V. Razd'jakonova¹, E.V. Sharipova¹

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

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

Резюме

На основании литературных источников даны современные представления о синдроме Kawasaki, его диагностических критериях и возможной триггерной роли *M. pneumoniae*. Представлено описание собственного наблюдения синдрома Kawasaki, вероятно, ассоциированного с микоплазменной инфекцией, у мальчика 4 лет 8 месяцев. Особенностью случая также являлось наличие сочетанной микоплазменно-энтеровирусной инфекции, что объясняло волнообразное течение заболевания, а также отсроченное развитие респираторного синдрома.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, *M. pneumoniae*, микоплазменная пневмония у ребенка с синдромом Kawasaki.

Abstract

Based on the literature sources, modern ideas about Kawasaki syndrome, its diagnostic criteria and the possible trigger role of *M. pneumoniae* are given. The author describes his own observation of Kawasaki syndrome, probably associated with mycoplasma infection, in a boy of 4 years and 8 months. A special feature of the case was also the presence of a combined mycoplasma-enterovirus infection, which explained the wave-like course of the disease, as well as the delayed development of the respiratory syndrome.

Key words: Kawasaki syndrome, *M. pneumoniae*, mycoplasma pneumonia in a child with Kawasaki syndrome.

Введение

Синдром Kawasaki (СК, слизисто-кожный лимфодулярный синдром, МКБ-10 М30.3) является одним из наиболее распространенных васкулитов детского возраста неуточненной этиологии, который при отсутствии своевременного адекватного лечения может приводить к развитию жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений, включая аневризмы коронарных артерий, кардиомиопатию со снижением сократительной способности миокарда, инфаркт миокарда, аритмии, окклюзию периферических артерий и др. Болезнь Kawasaki — это острое системное заболевание с преимущественным поражением средних и мелких артерий. Наиболее часто СК поражает детей младше 5 лет (85—90% случаев), причем пик заболеваемости приходится на грудных детей 6—11 мес. [1].

Клинические критерии для диагностики СК включают наличие лихорадки ≥ 5 дней в сочетании с 4 из 5 клинических проявлений: двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы; воспаление слизистой губ и ротовой полости (сухость, эритема, трещины губ, малиновый/клубничный язык, диффузная эритема ротоглотки); изменения периферических отделов конечностей (эритема ладоней/подошв, плотный

отек тыльной поверхности кистей/стоп в острую фазу; шелушение пальцев в подострую фазу); диффузная полиморфная сыпь; шейная лимфаденопатия (как минимум один лимфатический узел $> 1,5$ см в диаметре). Диагностические критерии впервые были предложены японским педиатром Т. Kawasaki в 1967 г. и первоначально не предназначались для выявления детей с риском развития аномалий коронарных артерий, что было установлено позднее. До 10% детей не отвечают полностью указанным диагностическим критериям и трактуются как «неполный» синдром Kawasaki [2]. Неполный СК преимущественно встречается у детей до 1 года и чаще, по сравнению с полным СК, приводит к аневризмам коронарных артерий. Помимо указанных симптомов, отмечают артралгии/полиартрит мелких суставов кистей и стоп, гастроинтестинальные симптомы (диарея, рвота, боли в животе), гепатомегалию, острое акалькулезное увеличение желчного пузыря, стерильную моноцитарную лейкоцитурию, асептический менингит, инфаркты мозга, синдром активации макрофагов. Лишь у половины больных возникают поражения сердечно-сосудистой системы, из которых наиболее характерны коронарит с дальнейшим развитием после 7—10-го дня болезни анев-

ризм венечных артерий. Аневризмы возникают у четверти детей, не получивших в течение 7–10 дней болезни адекватной терапии, в то же время раннее назначение высоких доз внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) снижает этот риск до 3–9%. Методом выбора для оценки состояния миокарда, клапанов сердца, коронарных артерий является эхокардиография (ЭхоКГ). Типичные для СК изменения гемограммы включают: нейтрофильный лейкоцитоз ($>15 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево, нормохромную нормоцитарную анемию, тромбоцитоз, увеличение СОЭ. Наряду с этим, повышаются белки-маркеры острой фазы воспаления с тенденцией к гиперкоагуляции (СРБ, ПКТ, ферритин, фибриноген), кардиоферменты (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропонины), может выявляться кратковременная гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия, гипопроотеинемия. В анализах мочи часто обнаруживаются незначительная протеинурия и стерильная лейкоцитурия [2].

Открытым остается вопрос о возможной связи СК с инфекционными патогенами, в том числе с парвовирусом В19, бокавирусом человека, вирусом Эпштейна – Барр, ретровирусами, срептококками, стафилококками, иерсиниями, спирохетами, атипичными бактериями [3].

Одним из возможных триггеров СК считают *M. pneumoniae* [4]. Микоплазменная инфекция клинически проявляется как поражением различных отделов дыхательных путей (от ринофарингита до бронхита и двусторонней пневмонии), так и внелегочными симптомами (диспептические явления, экзантема и энантема, узловатая эритема, менингоэнцефалит, артрит, кардит и др.). Микоплазмы представляют собой мелкие свободноживущие бактерии 0,3–0,8 мкм, которые являются мембранными паразитами эукариот, поскольку плотно сливаются с клетками реснитчатого эпителия дыхательных путей и извлекают из них необходимые для жизнедеятельности субстанции. Микоплазмы обладают множеством факторов патогенности, в том числе комплексом адгезинов (НМW1, НМW2, НМW3, P90, P1, P40, P30) и токсических субстанций (перекись водорода, супероксид, CARDS-токсин), способствующих иммуноопосредованному повреждению тканей в процессе аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и выраженной гиперреактивности дыхательных путей. В ряде случаев происходит неспецифическая активация Т-клеток с развитием «цитокинового шторма». Установлено сходство аминокислотных последовательностей адгезинов микоплазм с тканевыми рецепторами макроорганизма, что служит основой для развития аутоиммунных реакций, которые вовлечены в патогенез внелегочных проявлений микоплазмоза [5, 6].

Описанные иммунопатологические процессы с развитием дисбаланса цитокинов и системного

воспаления, по мнению ряда авторов, могут являться основой патогенеза СК. Имеющиеся публикации противоречивы: ряд из них демонстрирует, что выявляемая при СК инфекция *M. pneumoniae* лишь сопутствует ему [7, 8, 9], в то же время другие описывают патоген как вероятный триггер системного васкулита [10, 11]. Однако все работы ограничены небольшой выборкой пациентов, что не позволяет делать надежные выводы о связи микоплазменной инфекции с СК.

Цель исследования — описание собственного наблюдения синдрома Кавасаки, вероятно, ассоциированного с микоплазменной инфекцией.

Клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением находился мальчик А., 4 лет 8 месяцев, поступивший 20.08.2020 г. в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с жалобами на фебрильную лихорадку, боли в животе и появление мелкоточечной сыпи. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с 16.08.2020 г., когда появились периодические схваткообразные боли в животе в околопупочной области, снижение аппетита, лихорадка до $37,3^{\circ}\text{C}$. 17.08 боли в животе сохранялись, отмечался подъем температуры тела (t) до $38,3^{\circ}\text{C}$, 18.08–19.08 — до $39,0^{\circ}\text{C}$, в связи с чем родители самостоятельно дважды обращались в приемные отделения детских городских стационаров 17.08 и 19.08. Дважды ребенок осматривался хирургом, была исключена острая хирургическая патология, ребенок оставлен на амбулаторном лечении. 20.08 (на 5-й день болезни) мальчик продолжал фебрильно лихорадить, сохранялись боли в животе при отсутствии диспептических проявлений, появилась мелкоточечная сыпь на коже туловища, после чего родители самостоятельно обратились в приемный покой ДНКЦИБ.

Из анамнеза жизни установлено, что антенатальный и перинатальный анамнез не отягощены. Находился на грудном вскармливании до 1 года. Физическое и психомоторное развитие, а также прививочный статус соответствовали возрасту. Перенес ветряную оспу, болел острыми респираторными инфекциями, осложнявшимися острым гайморитом и острым средним отитом. Состоял на диспансерном учете у гастроэнтеролога с хроническими запорами. Семейный анамнез: у отца врожденный порок сердца и мерцательная аритмия. Аллергологический анамнез спокойный. Материально-бытовые условия жизни семьи удовлетворительные.

При поступлении состояние расценено как тяжелое: $t 38,7^{\circ}\text{C}$ (после введения «литической смеси» внутримышечно отмечали снижение температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$); сознание ясное, однако ребенок капризный, на осмотр реагирует негативно. Телосложе-

ние правильное, физическое развитие среднее (длина тела в 4 зоне центильных таблиц), состояние питания среднее (масса тела по росту в 4 зоне центильных таблиц; $\sigma = 0,35$). Кожные покровы обычной окраски, на туловище и конечностях мелкоточечная сыпь со сгущением в области ладоней и стоп, пастозность ладоней и стоп. Отмечалась двусторонняя гиперемия конъюнктив и инъекция сосудов склер. Задняя стенка глотки гиперемирована, язык малиновый с выраженными сосочками; небные миндалины гипертрофированы до 1 степени, без налетов. Носовое дыхание не затруднено. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. ЧДД 25 в мин, при аускультации дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы легких, хрипов нет; перкуторно — ясный легочный звук. ЧСС 122 в мин; тоны сердца звучные, ясные, ритмичные; перкуторно границы относительно сердечной тупости не расширены. Менингеальные симптомы отрицательные. Живот доступен глубокой пальпации, умеренно вздут, безболезненный во всех отделах; перитонеальные симптомы отрицательные. Печень мягко-эластичной консистенции, пальпируется на 1 см ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. Ребенок при поступлении был осмотрен отоларингологом и офтальмологом, диагностированы острый двусторонний катаральный средний отит и острый конъюнктивит.

Учитывая жалобы и данные анамнеза (острое начало заболевания, фебрильная лихорадка в течение 5 дней с плохим эффектом на антипиретики, абдоминальный болевой синдром, появление сыпи), физикальные данные (изменения слизистой полости рта, языка, конъюнктив, экзантему, пастозность ладоней и стоп), результаты лабораторных тестов (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, ускорение СОЭ; гипертрансаминаземия с АЛТ — 214,9 ед/л и АСТ — 121 ед/л; СРБ — 227,3 мг/л,

ПКТ — 0,76 нг/мл; фибриноген — 9,3 г/л), лейкоцитирию (30–40 в поле зрения) и протеинурию (0,5 г/л), поставлен предварительный диагноз: «Синдром Кавасаки». По тяжести состояния и для интенсивного наблюдения ребенок переведен в ОРИТ. Лечение включало: антибактериальную терапию (цефтриаксон из расчета 55 мг/кг/сут в/в), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) из расчета 2 г/кг в/в однократно, дезагреганты (аспирин из расчета 40 мг/кг/сут первые 5 дней, затем снижение дозы до 5 мг/кг/сут в 3 приема внутрь), пробиотики (аципол внутрь), десенсибилизирующую терапию (цетиризин 5 мг/сут внутрь), антисекреторную терапию (омепразол 10 мг/сут в/в) для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дезинтоксикационную инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

После начала комплексной терапии (через 12 ч после старта инфузии ВВИГ) лихорадка была стойко купирована, явления интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита) уменьшились. Через 24 ч отмечалось побледнение мелкоточечной экзантемы, уменьшение пастозности кистей и стоп, которые, постепенно угасая, сохранялись до 6-го дня. Боли в животе беспокоили пациента в течение 3 дней лечения. Более длительно наблюдались изменения со стороны слизистых оболочек: яркая гиперемия задней стенки глотки сохранялась до 12-го дня госпитализации; язык «малиновый» «сосочковый», явления двусторонних конъюнктивита и склерита отмечались до 11–12 дней. Динамика основных лабораторных показателей отражена в таблицах 1 и 2.

При поступлении ребенка в стационар на 5-е сутки болезни на фоне умеренно выраженного нейтрофильного лейкоцитоза отмечалась максимально высокая СОЭ (см. табл. 1) и наибольшая выраженность биохимических маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, АСТ, АЛТ) и фибриногена (см. табл. 2).

Таблица 1

Динамика основных показателей гемограммы

Показатель	Норма, единица измерения	20.08 5 д.б.	26.08 11 д.б.	30.08 15 д.б.	05.09 21 д.б.	14.09 30 д.б.
Лейкоциты	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л	12,1	14,36	13,6	6,2	6,3
Эритроциты	3,50–4,50 × 10 ¹² /л	4,25	4,13	4,46	4,43	4,28
Гемоглобин	110–140 г/л	122	113	128	127	121
Тромбоциты	160–390 × 10 ⁹ /л	331	505	758	581	444
Нейтрофилы п/я	0,0–6,0%	4	—	2	2	1
Нейтрофилы с/я	30–55%	66	65	61	59	27
Лимфоциты	30–55%	21	20	29	31	56
Моноциты	2,0–12,0%	5	9	3	8	9
Эозинофилы	0,0–6,0%	4	3	5	—	6
Атипичные моноциты	0,0%	1	—	—	—	—

Окончание таблицы 1

Показатель	Норма, единица измерения	20.08 5 д.б.	26.08 11 д.б.	30.08 15 д.б.	05.09 21 д.б.	14.09 30 д.б.
Базофилы	0,0 – 1,0%	—	1	—	—	1
Миелоциты	0,0%	—	2	—	—	—
Токсическая зернистость нейтрофилов	0	—	1	—	—	—
СОЭ	2 – 10 мм/ч	54	48	4	35	21

д.б. — день болезни.

Таблица 2

Динамика изменений биохимических показателей

Показатель	Норма, единица измерения	20.08 5 д.б.	26.08 11 д.б.	30.08 15 д.б.	05.09 21 д.б.	14.09 30 д.б.
СРБ	0,00 – 5,00 мг/л	257	75,6	14,2	2	2,3
ПКТ	0 – 0,046 нг/мл	0,76	0,17			
АЛТ	0,00 – 41,00 ед/л	214,9	48	21	25	
АСТ	0,00 – 40,00 ед/л	121	33	37	56	28,5
КФК-МВ	0,0 – 25,0 ед/л		28	46	76	19
ЛДГ	195,00 – 450,00 ед/л		475	625	494	226,4
Фибриноген	2,0 – 4,0 г/л	9,3			4,4	4,01

С 11-го дня болезни стали нарастать тромбоциты и кардиоферменты (КФК-МВ и ЛДГ), достигнув максимальных значений к 15-му дню, несмотря на проводимую терапию, с дальнейшей постепенной нормализацией к 30-му дню, хотя количество тромбоцитов продолжало несущественно превышать референсные значения.

21.08 на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки отмечались расширение и потеря структуры корней легких, выраженное усиление интерстициального компонента легочного рисунка и участки неравномерного снижения пневматизации в верхней доле левого легкого, что трактовалось как проявление системного васкулита и требовало наблюдения в динамике. С 23.08 (8-го дня болезни) у ребенка появился редкий непродуктивный кашель; 24.08 отмечались усиление кашля и повторный подъем t до 38,5°C; аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание, данных за синдром локальных изменений не было. Учитывая вторую волну лихорадки, появление кашля, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, абдоминальный синдром в анамнезе, лабораторные признаки поражения печени, 25.08 была выполнена спиральная компьютерная томография (КТ) органов брюшной и грудной полостей для исключения наличия в них скрытых очагов инфекции; обнаружены КТ-признаки единичных очагов в S2 и S5 сегментах правого легкого и в S3 и S6 сегментах левого лёгкого воспалительного характера (по типу бронхопневмонии).

Комплексное этиологическое обследование на иерсиниозы, герпес-вирусы, сальмонеллезы, ши-

геллезы, стрептококковую и стафилококковую, клещевые инфекции, респираторный хламидиоз и новую коронавирусную инфекцию SARS-Cov-2 было отрицательным. 25.08 в сыворотке методом ИФА крови были обнаружены антитела классов IgM и IgG к *M. pneumoniae*; методом мРСК в крови обнаружены антигены вируса ЕСНО 6 типа.

В терапию с 26.08 добавлен азитромицин (из расчета 10 мг/кг/сут в течение 7 дней) с последующей положительной динамикой. С 28.08 лихорадка стала субфебрильной, кашель — реже, продуктивного характера. С 1.09 клинические проявления купированы. На контрольной обзорной рентгенограмме органов грудной полости от 5.09 прослеживалась положительная динамика: разрешились участки неравномерного снижения пневматизации, уменьшилась выраженность легочного рисунка, корни легких стали более структурными.

Эхокардиография и электрокардиография патологии не выявили.

С 1.09 у мальчика вновь возникли периодические боли в животе в околопупочной области, отмечались повторные эпизоды рвоты и жидкого стула без патологических примесей с развитием эксикоза 1 степени, что потребовало проведения регидратационной инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами. В ходе дополнительного комплексного обследования 07.09. были выявлены водянка желчного пузыря с синдромом холестаза, незначительный выпот в брюшной полости (при проведении УЗИ и КТ органов брюшной полости). Установлена вторичная постинфекционная карди-

опатия обменного характера, дисфункция синусового узла. При двукратном проведении ЭхоКГ патологии не выявлено. При ЭКГ исследовании установлена склонность к брадикардии, удлинение интервала QT, умеренные обменные нарушения процессов реполяризации. При холтеровском мониторировании сердечного ритма отмечена брадикардия 72% времени, паузы на фоне предсердного ритма мах 2440 мс ночью, что требует динамического наблюдения ребенка кардиологом. Данных за тромбозы, поражение периферических сосудов и офтальмологическую патологию не получено.

Обсуждение клинического случая

Учитывая важную триггерную роль инфекционного фактора, можно предполагать, что им явилась микоплазменная инфекция. С учетом сроков формирования антител класса IgM к *M. pneumoniae* (через 1 – 3 недели от начала заболевания []), которые были обнаружены при обследовании на 10-й день болезни, можно предположить, что микоплазменная инфекция явилась триггером СК. Особенностью микоплазмоза у мальчика явилось позднее присоединение поражения дыхательной системы: первые жалобы на кашель возникли на 3-й день госпитализации по поводу СК, а на 7-й день была диагностирована микоплазменная пневмония при проведении компьютерной томографии легких. Триггерная роль энтеровирусной инфекции в генезе СК у ребенка представляется менее вероятной, поскольку в данном случае доминировала клиническая картина микоплазменной инфекции, дебютировавшей с внелегочных проявлений, с последующей клинической картиной респираторного микоплазмоза, подтвержденного данными КТ и серологического обследования. Однако имеющиеся публикации о возможной роли энтеровирусов в развитии СК [–] требуют дальнейшего изучения их вклада в развитие системных иммунопатологических процессов как в моно-, так и в сочетанных вариантах.

Особенностью данного случая являлось волнообразное течение гастроинтестинального синдрома, что могло быть связано с сопутствующей энтеровирусной инфекцией. Нетипичным является позднее выявление акалькулезного увеличения желчного пузыря (водянка), более характерного для первых 2 недель СК, а также отсутствие характерного пластинчатого шелушения в дистальных отделах конечностей в динамике. Благоприятным прогностическим признаком явилось отсутствие вовлечения венечных артерий сердца в патологический процесс по данным ЭхоКГ на протяжении 4 недель от начала заболевания. Это, вероятно, обусловлено ранним введением ВВИГ в рекомендованных дозах, а также своевременной диагностикой и лечением микоплазменной инфекции.

Заключение

M. pneumoniae, обладая уникальными факторами патогенности, может запускать у генетически предрасположенных лиц сложный иммунопатологический процесс с развитием СК. При наличии характерного синдрома комплекса необходимо проводить этиологическую верификацию широкого спектра возбудителей, включающего микоплазменную инфекцию даже при отсутствии выраженного респираторного синдрома. Недостаточная чувствительность рентгенологического исследования легких при заражении вирусами и атипичными бактериями требует КТ-исследования органов грудной клетки для уточнения характера, а в ряде случаев и динамики поражений.

В случае обнаружения микоплазменной инфекции у больного СК рекомендовано применение макролидных антибиотиков для предотвращения персистенции микоплазм, предрасполагающих к неадекватному иммунному ответу, составляющему основу патогенеза синдрома.

Литература

1. Sundel R. Kawasaki disease: Epidemiology and etiology [Internet]. Harvard Medical School; c2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://storage.googleapis.com/a2p-v2-storage/5885563d-c595-4b80-8273-4c711620fa99>.
2. Sundel R. Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis [Internet]. Harvard Medical School [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://storage.googleapis.com/a2p-v2-storage/3307efab-a0ba-4e69-8dba-eb72241bdd36>.
3. Nakamura A, Ikeda K, Hamaoka K. Aetiological Significance of Infectious Stimuli in Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:244.
4. Yeol-Ryoon W. A Study on the Association between Kawasaki Disease and Mycoplasma pneumoniae Infection. *Asian Journal of Pharmacy, Nursing and Medical Sciences*. 2016;4(3). Available from: <https://www.ajouronline.com/index.php/AJPNMS/article/view/3793/2132>.
5. Кошкарина, Е.А. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор) / Е.А. Кошкарина, Д.В. Квашнина, И.Ю. Широкова // Журнал МедиАль. — 2019. — Т. 23, № 1. — С. 7 – 18.
6. Meyer Sauter P.M., van Rossum A.M., Vink C. Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(3):220-7.
7. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2001;54(3):123-7.
8. Lee SM, Park SE, Kim YW, et al. A case of Kawasaki disease with mycoplasma pneumonia. *Korean J Pediatr*. 2005;48(4):438-42.
9. Tang Y, Yan W, Sun L, et al. Kawasaki disease associated with Mycoplasma pneumoniae. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):83.
10. Wang JN, Wang SM, Liu CC, et al. Mycoplasma pneumoniae infection associated with Kawasaki disease. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):594-5.
11. Ebrahim M., Gabay M., Rivas-Chacon RF. Evidence of acute mycoplasma infection in a patient with incomplete and atypical Kawasaki disease: a case report. *Case Rep Med*. 2011. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2011/606920/>.

12. Зайцева С.В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева // ПМЖ. — 2017. — № 5. — С. 327–334.

13. Chang LY, Lu CY, Shao PL, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. J Formos Med Assoc. 2014;113(3):148-54.

14. Huang SM, Huang SH, Weng KP, et al. Update on association between Kawasaki disease and infection. Journal of the Chinese Medical Association. 2019;82(3):172-74.

15. Rigante D, Cantarini L, Piastra M, et al. Kawasaki syndrome and concurrent Coxsackie virus B3 infection. Rheumatology International. 2012;32(12):4037-40.

16. Vallejo JG. Mycoplasma pneumoniae infection in children [Internet]. Baylor College of Medicine; c2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-pneumoniae-infection-in-children?search=Mycoplasma%20pneumoniae%20infection%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1-137&usage_type=default&display_rank=1.

References

1. Sundel R. Kawasaki disease: Epidemiology and etiology [Internet]. Harvard Medical School; c2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://storage.googleapis.com/a2p-v2-storage/5885563d-c595-4b80-8273-4c711620fa99>.

2. Sundel R. Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis [Internet]. Harvard Medical School [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://storage.googleapis.com/a2p-v2-storage/3307efab-a0ba-4e69-8dba-eb72241bdd36>

3. Nakamura A, Ikeda K, Hamaoka K. Aetiological Significance of Infectious Stimuli in Kawasaki Disease. Front Pediatr. 2019;7:244.

4. Yeol-Ryoon W. A Study on the Association between Kawasaki Disease and Mycoplasma pneumoniae Infection. Asian Journal of Pharmacy, Nursing and Medical Sciences. 2016;4(3). Available from: <https://www.ajournalonline.com/index.php/AJPNMS/article/view/3793/2132>

5. Koshkarina E.A., Kvashnina D.V., Shirokova I.Yu. Medi-Al'. 2019; 23(1):7-18 (in Russian).

6. Meyer Sauter P.M., van Rossum A.M., Vink C. Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance. Curr Opin Infect Dis. 2014;27(3):220-7.

7. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in patients with Kawasaki disease. Korean J Pediatr. 2001;54(3):123-7.

8. Lee SM, Park SE, Kim YW, et al. A case of Kawasaki disease with mycoplasma pneumonia. Korean J Pediatr. 2005;48 (4):438-42.

9. Tang Y, Yan W, Sun L, et al. Kawasaki disease associated with Mycoplasma pneumoniae. Ital J Pediatr. 2016;42(1):83.

10. Wang JN, Wang SM, Liu CC, et al. Mycoplasma pneumoniae infection associated with Kawasaki disease. Acta Paediatr. 2001;90(5):594-5.

11. Ebrahim M., Gabay M., Rivas-Chacon RF. Evidence of acute mycoplasma infection in a patient with incomplete and atypical Kawasaki disease: a case report. Case Rep Med. 2011. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2011/606920/>.

12. Zaytseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazayeva O.A. RMZh. 2017;5:327–334 (in Russian).

13. Chang LY, Lu CY, Shao PL, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. J Formos Med Assoc. 2014;113(3):148-54.

14. Huang SM, Huang SH, Weng KP, et al. Update on association between Kawasaki disease and infection. Journal of the Chinese Medical Association. 2019;82(3):172-74.

15. Rigante D, Cantarini L, Piastra M, et al. Kawasaki syndrome and concurrent Coxsackie virus B3 infection. Rheumatology International. 2012;32(12):4037-4040.

16. Vallejo JG. Mycoplasma pneumoniae infection in children [Internet]. Baylor College of Medicine; c2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-pneumoniae-infection-in-children?search=Mycoplasma%20pneumoniae%20infection%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1-137&usage_type=default&display_rank=1.

Авторский коллектив:

Козырев Евгений Александрович — аспирант отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-911-260-23-88, e-mail: kozyrev_zhenya@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела — ведущий научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Шарипова Елена Витальевна — старший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

ОСТРАЯ COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ ДВУСТОРОННЯЯ НЕВРОПАТИЯ ОТВОДЯЩЕГО НЕРВА У РЕБЁНКА

В.Б. Войтенков^{1,2}, Е.Ю. Горелик¹, Н.В. Скрипченко¹, Н.В. Марченко¹, А.В. Климкин¹, М.А. Бедова¹

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

²Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Acute COVID-19-associated bilateral neuropathy of the abducens nerve in a child

V.B. Voitenkov^{1,2}, E.Yu. Gorelik¹, N.V. Scripchenko¹, N.V. Marchenko¹, A.V. Klimkin¹, M.A. Bedova¹

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

²Academy of postgraduate education under Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Резюме

Нами представлено первое описание острой двусторонней невропатии отводящего нерва у ребёнка, ассоциированной с COVID-19.

У мальчика в возрасте 2 лет 2 месяцев остро развилось двустороннее сходящееся косоглазие с последующим присоединением вялости, сонливости, однократной рвоты, не связанной с приемом пищи. Проводился дифференциальный диагноз между энцефалитом стволовой локализации, иным органическим (невоспалительным) поражением ствола головного мозга, идиопатической двусторонней нейропатией отводящих нервов. По лабораторным данным выявлен незначительный относительный лимфоцитоз, легкая эозинофилия, по данным полимеразной цепной реакции ДНК вируса герпеса ½ типа, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа, Эпштейна — Барр, клещевого энцефалита, боррелий, анаплазм, РНК эрлихий не обнаружено. IgM и IgG к клещевому энцефалиту не обнаружены. Нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование не выявило патологии. На 6-е сутки заболевания методом полимеразной цепной реакции отделяемого носо- и ротоглотки была выявлена РНК SARS-CoV-2. Был сформулирован окончательный диагноз — двусторонняя невропатия отводящих нервов. Двустороннее паралитическое сходящееся косоглазие. Сопутствующий диагноз: COVID-19, субклиническая форма (методом ПЦР в отделяемом из зева и носа РНК коронавирусов 2019-nCoV (SARS-CoV-2) положительно). На фоне проводимой терапии в динамике отмечалось снижение выраженности косоглазия.

Клиницистам, имеющим дело с данной инфекцией, необходимо уделять внимание также и офтальмологическим её проявлениям и учитывать, что она может дебютировать именно ими, как и произошло в нашем случае.

Ключевые слова: COVID-19, невропатия отводящего нерва, магнитно-резонансная томография.

Abstract

We have presented the first description of acute bilateral neuropathy of the abducens nerve associated with COVID-19 in a child.

A boy aged 2 years 2 months acutely developed bilateral convergent strabismus, the next day fatigue, drowsiness, and a single vomiting not associated with food intake, were joined. A differential diagnosis was performed between brainstem encephalitis, other organic (non-inflammatory) lesions of the brain stem, and idiopathic bilateral neuropathy of the abducens nerves. According to laboratory data, mild lymphocytosis, mild eosinophilia were detected, according to polymerase chain reaction DNA of the herpes virus type 1/2, cytomegalovirus, herpes virus type 6, Epstein-Barr, tick-borne encephalitis, borrelia, anaplasma, RNA ehrlichia were not detected. IgM and IgG to tick-borne encephalitis were not detected. Neurophysiological and neuroimaging examinations did not reveal any pathology. On the 6th day of the disease, SARS-CoV-2 RNA was detected by polymerase chain reaction of the nasopharynx and oropharynx discharge. The final diagnosis was formulated — bilateral neuropathy of the abducens nerves. Bilateral convergent paralytic strabismus. Concomitant diagnosis: new coronavirus infection, subclinical form (positive by polymerase chain reaction in the discharge from the throat and nose of the 2019-nCoV coronavirus (SARS-CoV-2) RNA). Decrease in the severity of strabismus was noted over time against the background of the therapy.

Clinicians dealing with the COVID-19 should also pay attention to its ophthalmological manifestations and take into account that it can debut with them, as was in our case.

Key words: COVID-19, abducens nerve palsy, magnetic resonance tomography.

Введение

Отводящий нерв (лат. *nervus abducens*) является VI парой черепно-мозговых нервов. Он иннервирует латеральную прямую мышцу глаза (лат. *m. rectus lateralis*). Ядро нерва расположено в каудальной части варолиева моста. Функция данного нерва — отведение глазного яблока кнаружи. Невропатия отводящего нерва редко встречается в повседневной клинической практике у взрослых (11,3 на 100 тыс. населения ежегодно), у детей изолированное поражение отводящих нервов относится к крайне редкой патологии [1]. Это состояние может возникнуть при широком спектре патологических состояний, в частности, при наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления (генетическом заболевании, характеризующемся развитием рецидивирующих демиелинизирующих мононевропатий, обусловленных повышенной чувствительностью периферических нервов к сдавлению или другим вариантам травматизации); тромбозах поперечного синуса; двусторонняя невропатия чаще отражает дисметаболические, нейродегенеративные либо параинфекционные процессы [2–5]. Вирусная этиология играет роль в развитии невропатии VI пары черепно-мозговых нервов в 1–10% случаев [6, 7]. Несмотря на хорошую изученность данной патологии, сообщений о её развитии на фоне заболевания, обусловленного новым коронавирусом (COVID-19), в литературе мало [6, 8]; в педиатрической практике описаний данного состояния в доступном нам объёме литературы мы не нашли. В связи с этим мы представляем данные пациента 2 лет с COVID-19 и двусторонним остро развившимся сходящимся косоглазием.

Материалы истории болезни

Пациент, мальчик, возраст 2 года 2 месяца. Ранний анамнез без особенностей. Заболел остро — на фоне нормальной температуры и самочувствия ребенка родители заметили появление сходящегося косоглазия. На следующий день развились вялость, сонливость, однократная рвота, не связанная с приемом пищи; перечисленная симптоматика сохранялась на 3-й день болезни. На 4-й день болезни присоединилось нарушение походки, что послужило причиной перевода в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с предположительным диагнозом «Энцефалит». На момент поступления состояние расценено как тяжелое по выраженности и характеру неврологических нарушений (признаки дисфункции ствола головного мозга на уровне моста, вероятность прогрессирования стволовых нарушений с угрозой нарушения деятельности жизненно важных центров продолговатого мозга).

При объективном осмотре: ребенок в ясном сознании, поведение адекватное, идет на контакт. Соматически без особенностей. Не лихорадит. В неврологическом статусе отмечалось двустороннее паралитическое сходящееся косоглазие, ребенок не мог отвести глазные яблоки кнаружи от средней линии; в остальном без очаговых неврологических нарушений. Проводился дифференциальный диагноз между энцефалитом стволовой локализации, иным органическим (невоспалительным) поражением ствола головного мозга, идиопатической двусторонней нейропатией отводящих нервов.

При клиническом и биохимическом анализе крови отмечался незначительный относительный лимфоцитоз (61% при норме до 60%), увеличение содержания эозинофилов (11% при норме до 6%). При исследовании крови с помощью полимеразной цепной реакции ДНК вируса герпеса ½ типа, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа, Эпштейна — Барр, клещевого энцефалита, боррелий, анаплазм, РНК эрлихий не обнаружено. IgM и IgG к клещевому энцефалиту не обнаружены. По данным ЭЭГ был зарегистрирован вариант возрастной нормы.

Для уточнения диагноза, исключения органической патологии (новообразования) задней черепной ямки / ствола головного мозга, определения тактики дальнейшего лечения на 5-е сутки заболевания была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. По данным МРТ не было выявлено участков структурного патологического изменения интенсивности МР-сигнала в белом и сером веществе головного мозга, а также признаков нарушения гематоэнцефалического барьера. При получении диффузионно-тензорных изображений отмечалось диффузное понижение значений фракционной анизотропии до 0,2 в нижнем отделе правой гемисферы мозжечка, что косвенно может свидетельствовать о дезорганизации проводящих путей и наличии минимально выраженного отека по ходу нервных волокон [9]. При этом на других импульсных последовательностях и при контрастировании патологических изменений в мозжечке не определялось. Значения коэффициента фракционной анизотропии в контралатеральном отделе левой гемисферы мозжечка 0,43, что соответствует средним значениям в неизмененных отделах белого вещества. Миндалины мозжечка были расположены выше уровня большого затылочного отверстия. Срединные структуры не смещены. Препонтинная цистерна и области прохождения цистернальных сегментов 6-й пары черепно-мозговых нервов, без особенностей. Структуры ствола мозга, в которых расположены ядра 6-й пары черепно-мозговых нервов также не изменены, в том числе и при анализе морфофункциональных последовательностей мультипараметрической МРТ. Дополнительно, в

единичных наружных ячеек правого сосцевидного отростка имеется минимальное скопление жидкости воспалительного характера. Данных за наличие объёмного процесса, ОНМК и его последствия, травматических изменений и демиелинизирующего заболевания, в том числе прицельно в структурах ствола мозга, не получено (рис.).

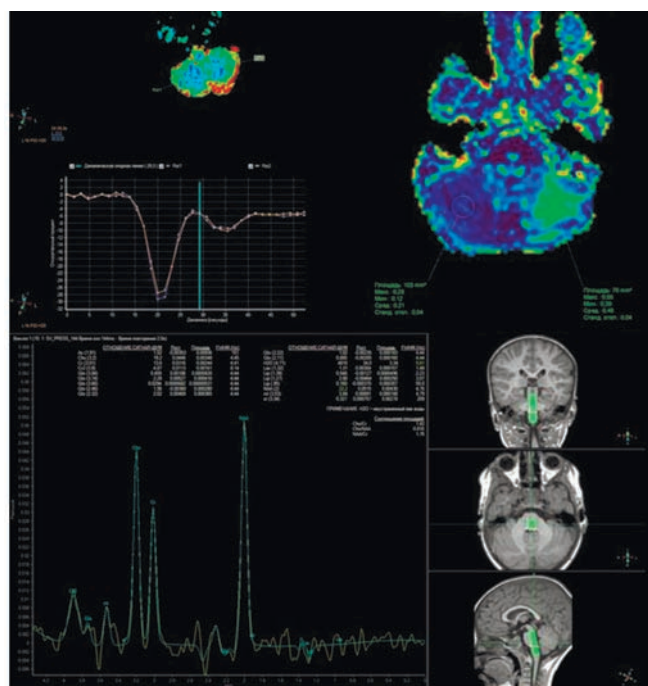


Рис. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 2 лет с острым двусторонним сходящимся косоглазием (описание в тексте)

На 6-й день болезни у пациента с помощью ПЦР отделяемого из носа был выявлен вирус SARS-CoV-2. Был сформулирован окончательный диагноз — двусторонняя невропатия отводящих нервов. Двустороннее паралитическое сходящееся косоглазие. Сопутствующий диагноз: COVID-19, субклиническая форма (методом ПЦР в отделяемом из зева и носа РНК коронавирусов 2019-nCoV (SARS-CoV-2) положительно). С поступления проводилось лечение: пульс-терапия глюкокортикостероидами 10 мг/кг/сутки, нейрометаболическая терапия — цитофлавин 0,6 мл/кг/сут, дегидратационная тера-

пия — диакарб, противовирусная терапия — виферон; симптоматическая и посиндромная терапия, интенсивное наблюдение и общий уход.

В дальнейшем пациенту проводилась терапия в стационаре, оказывающем специализированную помощь пациентам с новой инфекцией COVID-19; на фоне терапии существенного клинического улучшения не наступило; в дальнейшем за период 6 месяцев на фоне назначения симптоматической терапии с ношением корригирующих очков имел место частичный регресс симптоматики с уменьшением выраженности сходящегося косоглазия на 30–40%.

Обсуждение

Ранее описаны случаи офтальмоплегии на фоне синдрома Миллера — Фишера у пациентов с COVID-19 [10, 11]. В нашем случае развитие сходящегося косоглазия у ранее здорового пациента в сочетании с симптомами интоксикации (вялость, нарушение самочувствия, аппетита, повторные рвоты), негативными результатами нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования позволяет предполагать инфекционно-опосредованную природу этого состояния. Нейроинвазивность и нейротропизм нового коронавируса хорошо известны; существует ряд обоснованных предположений о непосредственном механизме его проникновения в нервную систему [12].

Поскольку на настоящий момент нет возможности напрямую атрибутировать развитие той или иной неврологической патологии непосредственному повреждающему действию коронавируса на нервную ткань (для этого необходимо проведение соответствующих патоморфологических исследований, что в нашем случае было неприменимо), данный случай следует рассматривать как ассоциированный с COVID-19. Непосредственные механизмы, обуславливающие изолированное поражение при инфекционном процессе той или иной структуры нервной системы, изучены не до конца и нуждаются в дальнейшем клиническом и экспериментальном исследовании.

Заключение

Нами представлено первое описание острой невропатии отводящего нерва у ребёнка с COVID-19. В будущем клиницистам, имеющим дело с данной инфекцией, необходимо уделять внимание также и офтальмологическим её проявлениям и учитывать, что она может дебютировать именно ими, как и произошло в нашем случае.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проходило без финансовой поддержки третьих сторон.

Литература

1. Elder C., Hainline C., Galetta S.L., Balcer L.J., Rucker J.C. Isolated abducens nerve palsy: update on evaluation and diagnosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:69.
2. Байдина, Т.В. Идиопатическая рецидивирующая множественная невропатия краниальных нервов / Т.В. Байдина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2019. — № 13 (181). С. 5–7.
3. Яхно, Н.Н. Церебральный венозный тромбоз / Н.Н. Яхно [и др.] // Боль. — 2005. — № 2 (7). — С. 28–35.
4. Парфенов, В.А. Двусторонний горизонтальный паралич взора при обострении рассеянного склероза / В.А. Парфенов [и др.] // Неврологический журнал. — 2010. — № 15 (3). — С. 15–18.
5. Lee M.S., Galetta S.L., Volpe N.J., Liu G.T. Sixth nerve palsies in children. *PediatrNeurol.* 1999;20:49–52.
6. Falcone M.M., Rong A.J., Salazar H., Redick D.W., Falcone S., Cavuoto K.M. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *J AAPOS.* 2020;24(4):216-217. doi:10.1016/j.jaapos.2020.06.001
7. Park K.A., Oh S.Y., Min J.H., Kim B.J., Kim Y. Cause of acquired onset of diplopia due to isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies in patients aged 20 to 50 years in Korea: A high resolution magnetic resonance imaging study. *J Neurol Sci.* 2019;407:116546.
8. Douglas K.A.A., Douglas V.P., Moschos M.M. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo.* 2020;34(3 Suppl):1619-1628. doi:10.21873/invivo.11952.
9. Марченко, Н.В. Магнитно-резонансная томография как инструмент дифференциальной диагностики при поражении ствола головного мозга у детей / Н.В. Марченко [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — № 11(1). — С. 81–91.
10. Dinkin M., Gao V., Kahan J. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95(5):221-223. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700.
11. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020 Aug 4;95(5):e601-e605. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
12. Войтенков, В.Б. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов / В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева // Клиническая практика. — 2020. — № 11 (2). — С. 81–86.

References

1. Elder C., Hainline C., Galetta S.L., Balcer L.J., Rucker J.C. Isolated abducens nerve palsy: update on evaluation and diagnosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:69.
2. Baydina T.V., Danilova M.A., Ozhgibesova T.V., Karakulova Yu.V., Shishkina E.S. Idiopathic recurrent multiple neuropathy of the cranial nerves. *Ural Medical Journal.* 2019;13(181):5-7.
3. Yakhno N.N., Alekseev V.V., Yanakaeva T.A., Shvareva I.S. Cerebral venous thrombosis. *Pain.* 2005;2(7):28-35.
4. Parfenov V.A., Isaikin A.I., Shchapova A.A., Balaeva S.V. Bilateral horizontal gaze paralysis with exacerbation of multiple sclerosis. *Neurological Journal.* 2010; 15 (3): 15-18.
5. Lee M.S., Galetta S.L., Volpe N.J., Liu G.T. Sixth nerve palsies in children. *PediatrNeurol.* 1999;20:49–52.
6. Falcone M.M., Rong A.J., Salazar H., Redick D.W., Falcone S., Cavuoto K.M. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *J AAPOS.* 2020;24(4):216-217. doi:10.1016/j.jaapos.2020.06.001
7. Park K.A., Oh S.Y., Min J.H., Kim B.J., Kim Y. Cause of acquired onset of diplopia due to isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies in patients aged 20 to 50 years in Korea: A high resolution magnetic resonance imaging study. *J Neurol Sci.* 2019;407:116546.
8. Douglas K.A.A., Douglas V.P., Moschos M.M. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo.* 2020;34(3 Suppl):1619-1628. doi:10.21873/invivo.11952.
9. Marchenko N.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Kurzantseva O.O. Magnetic resonance imaging as a tool of differential diagnostic in the brainstem damage in children. *Clinical practice.* 2020;11(1):81-91. doi: 10.17816/clin-pract16531
10. Dinkin M., Gao V., Kahan J. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95(5):221-223. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700.
11. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020 Aug 4;95(5):e601-e605. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
12. Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. On the neurotropy and neuroinvasiveness of coronaviruses. *Clinical practice.* 2020;11(2):81-86.

Авторский коллектив:

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vlad203@inbox.ru

Горелик Евгений Юрьевич — и.о. руководителя отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: e.gorelik@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; e-mail: snv@niidi.ru

Марченко Наталья Викторовна — заведующая отделением лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: gmv2006@mail.ru

Климкин Андрей Васильевич — и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Бедова Мария Алексеевна — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; e-mail: dr.bedova@yandex.ru

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПЕРИТОНИТ И СПЛЕНИТ, ВЫЗВАННЫЕ МАС-ИНФЕКЦИЕЙ, У ПАЦИЕНТА С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Д.В. Плоткин^{1,2}, М.Н. Решетников¹, М.В. Синицын¹, Ю.Р. Зюзя³

¹Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

Peritonitis and splenitis caused by MAC-infection in an immunosuppressed patient

D.V. Plotkin^{1,2}, M.N. Reshetnikov¹, M.V. Sinitsyn¹, Yu.R. Zyuzya³

¹Moscow Research and Clinical Centre for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Clinical infectious diseases Hospital № 2, Moscow, Russia

Резюме

Первичные (гематогенные) перитониты, вызванные нетуберкулезными микобактериями, чрезвычайно редко встречаются в клинической практике. Основное число зарегистрированных эпизодов первичной интраабдоминальной инфекции связано с *M. tuberculosis* и развитием гранулематозного воспаления брюшины, визуально схожего с карциноматозом. Подавляющее большинство сообщений о перитонитах, ассоциированных с нетуберкулезными микобактериями, связано с хроническим перитонеальным диализом или инородными телами брюшной полости, когда инфицирование осуществляется контактным путем через диализный катетер, протез или устройство для бандажирования желудка. В статье описан клинический случай перитонита и спленита, вызванного *M. avium*, с гематогенным распространением инфекции из первичного легочного очага у молодого пациента с иммуносупрессией. Диагностика такого перитонита на дооперационном этапе чрезвычайно сложна из-за схожести симптоматики с атипичным аппендицитом или инфицированным асцитом. Интраоперационная картина также не позволяла предположить микобактериальную этиологию процесса, а отсутствие источника распространенного перитонита поставило задачу тщательно разобраться в ситуации. Только биопсия брюшины и комплексное лабораторное исследование экссудата позволило верифицировать диагноз, понять патогенетические механизмы развития заболевания и своевременно начать этиотропную терапию.

Ключевые слова: МАС-инфекция, нетуберкулезный микобактериоз, перитонит, спленит, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия.

Abstract

Primary (hematogenic) peritonitis caused by non-tuberculosis mycobacteria is extremely rare in the clinical practice. The main number of reported episodes of primary intraabdominal infection is associated with *M. tuberculosis* and the development of granulomatous inflammation of the peritoneum visually similar to carcinomatosis. The vast majority of reports of peritonitis associated with non-tuberculosis mycobacteria are interlinked with chronic peritoneal dialysis or foreign bodies of the abdominal cavity, when an infection is carried out by the contact through a dialysis catheter, prosthesis or a gastric banding device. The article describes a clinical case of peritonitis and splenitis caused by *M. avium* with hematogenic spread of infection from the primary pulmonary focus in a young patient with immunosuppression. Diagnosis of such peritonitis at the preoperative stage is extremely difficult due to the similarity of symptoms with atypical appendicitis or infected ascites. The intraoperative picture also did not allow us to assume a mycobacterial etiology of the process, and the absence of a focal point of peritonitis made it necessary to thoroughly understand the situation. Only a peritoneal biopsy and a complete laboratory examination of exudate allowed us to verify the diagnosis, to understand the pathogenetic mechanisms of the disease and to start a timely etiotropic therapy.

Key words: MAC-infection, non-tuberculosis mycobacteriosis, peritonitis, splenitis, HIV-infection, immunosuppression.

Введение

Интраабдоминальные инфекции часто встречаются в клинической практике и представляют собой главную причину заболеваемости и смертности среди хирургических больных. Основная

причина вторичных перитонитов — контаминация перитонеального пространства эндогенной микрофлорой вследствие нарушения целостности желудочно-кишечного тракта при воспалении или травме [1, 2]. Напротив, первичный перитонит

расценивается как инфекция без явного внутрибрюшного септического очага и в основном наблюдается у пациентов с нефротическим синдромом, циррозом печени и иммунодефицитными расстройствами [1–3]. При отсутствии этих состояний первичный перитонит является редким заболеванием, и в литературе описано лишь несколько случаев данной патологии, преимущественно у детей до 9 лет [4]. По некоторым оценочным данным, доля первичных перитонитов невысока и составляет не более 1–2% от всех верифицированных случаев перитонита [4, 5].

Патогенез первичных перитонитов до конца не изучен, но ведущая роль в процессе контаминации отводится транслокации кишечных бактерий или лимфогематогенному проникновению инфекционного агента в серозные покровы брюшной полости. Основное число зарегистрированных эпизодов первичной интраабдоминальной инфекции связано с *M. tuberculosis* и развитием гранулематозного воспаления брюшины, имитирующего карциноматоз [6]. Помимо этого, среди взрослого населения описаны случаи первичных перитонитов, связанных, в основном, с грам-отрицательной кишечной флорой: *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella spp.* и др. или *Streptococcus pneumoniae* [1]. И если все перечисленные микробные агенты являются патогенными для человека, то сообщения об инфекциях, вызванных сапрофитной флорой, не имеющей эпидемиологического значения, появились лишь последние 30 лет. Речь идет о нетуберкулезных микобактериях, широко распространенных в окружающей среде, особенно в водопроводной воде, почве, пыли и пищевых продуктах. Считается, что они вызывают явления болезни только при глубоком иммунодефиците (количество CD⁴+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл) [7]. Основное число сообщений о перитонитах, ассоциированных с нетуберкулезными микобактериями (*M. avium*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. abscessus* и т.д.), связано с хроническим перитонеальным диализом или инородными телами брюшной полости, когда инфицирование осуществляется контактным путем через диализный катетер, протез или устройство для бандажирования желудка [8–11]. Эпизоды же первичного перитонита, вызванного сапрофитными микобактериями, чрезвычайно редки, и мы хотим предложить для обсуждения один из таких случаев, который мы наблюдали в нашей клинике.

Клинический случай

Молодой мужчина 28 лет госпитализирован в хирургическое отделение клиники №2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МГНПЦ БТ) с клинической картиной распространенного перитонита. Из

анамнеза известно, что за 4 месяца до госпитализации появились чувство постоянной усталости, периодические головные боли, ночная потливость и ежедневные эпизоды лихорадки с подъемом температуры до фебрильных цифр, снижение массы тела более чем на 15 кг. Пациент обращался в поликлинику по месту жительства, где при рентгенографии органов грудной клетки диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. При дальнейшем амбулаторном обследовании в клиническом анализе крови выявлена анемия (уровень гемоглобина 92 г/л) и лейкопения (2,9 тыс. лейкоцитов в мкл), в связи с этим выполнена серодиагностика основных трансмиссивных инфекций. ИФА на ВИЧ положительный, архивный иммунный блот положительный за 7 лет до описываемого случая. Таким образом, стало известно, что пациент ВИЧ-инфицирован более 7 лет, однако сам больной об этом не знал и антиретровирусную терапию не получал. В связи с ухудшением самочувствия и клинической картиной пневмонии осуществлена госпитализация в инфекционный стационар. На госпитальном этапе при компьютерной томографии грудной клетки высказано предположение о туберкулезе легких (выявлен двусторонний плевральный выпот и двусторонние полисегментарные участки консолидации, увеличение и неоднородность внутригрудных лимфатических узлов), однако в мокроте методом ПЦР ДНК микобактерий туберкулеза не выявлена (рис. 1). В связи с постепенным (в течение 5 суток) появлением болей в животе пациент переведен в хирургическое отделение МГНПЦ БТ с предварительным диагнозом «Перитонит».

Состояние при поступлении тяжелое. Больной в сознании, истощен (рост 175 см, вес 44 кг, ИМТ – 14,4 кг/м²), кожные покровы бледные, сыпи нет,

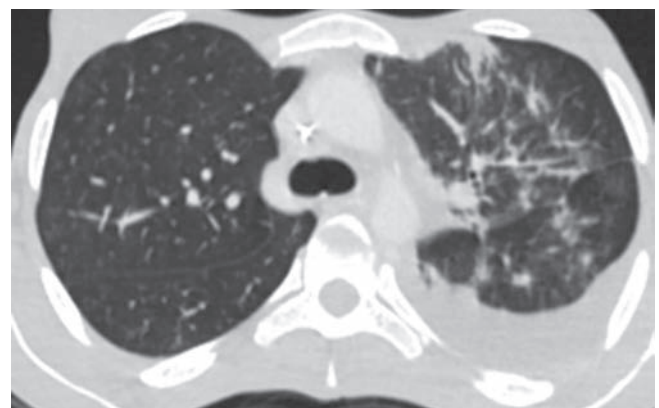


Рис. 1. КТ ОГК, венозная фаза контрастирования, в легочном режиме. В левой плевральной полости визуализируется выпот. В верхней доле левого легкого на фоне утолщенного и деформированного междолькового интерстиция определяются множественные очаги и субплевральные лобулярные участки консолидации

периферические лимфатические узлы не увеличены. При осмотре живота отмечалось увеличение последнего в объеме, вероятно, за счет выпота, напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность в левых мезогастральной и гипогастральной областях, положительные симптомы раздражения брюшины.

Пациенту экстренно выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, при которой визуализирована свободная жидкость в брюшной полости, признаки пареза кишечника с явлениями утолщения стенок отдельных петель тонкой кишки, спленомегалия (201×91×157 мм). При этом структура селезенки описана как неоднородная за счет гиподенсного очага 112×88 мм в верхнем полюсе и области ворот. Также отмечено увеличение мезентериальных лимфатических узлов и слияние их в единый конгломерат 90×40 мм (рис. 2).



Рис. 2. КТ ОБП, венозная фаза контрастирования, фронтальный скан. В селезенке определяется обширная гиподенсная зона (инфаркт) в верхнем полюсе на фоне контрастированной паренхимы (указано стрелками), визуализируются абсцедированные конгломераты лимфоузлов мезентериальной группы (обведены рамкой)

Пациент после предоперационной подготовки в условиях реанимационного отделения оперирован в экстренном порядке. Учитывая явления дыхательной недостаточности на фоне пневмонии, от лапароскопической техники решено воздержаться. При лапаротомии во всех отделах брюшной полости определяется до 1200 мл мутного вы-

пота с хлопьями фибрина, на париетальной брюшине и серозной оболочке петель тонкой кишки пласты фибрина. Селезенка увеличена в размерах (20×15 см), капсула ее покрыта фибрином, верхний полюс представлен серо-зелеными тканями с участками некробиоза (рис. 3, 4). В корне брыжейки тонкой кишки определяется плотный пакет лимфатических узлов, при пункции которого получено до 6 мл гнойного отделяемого с творожистыми включениями. Учитывая некротические изменения в области верхнего полюса селезенки, выполнена спленэктомия, биопсия нескольких участков брюшины. Брюшная полость санирована растворами антисептиков, установлены дренажи в латеральные каналы и малый таз. Интраоперационная картина расценена как инфаркт селезенки, туберкулезный мезаденит, распространенный серозно-фибринозный перитонит с неустановленным источником или туберкулезный перитонит. В дальнейшем при санационной релапаротомии на 3-и сутки после первого оперативного пособия отмечена положительная динамика в виде минимального количества выпота в брюшной полости и появления кишечной перистальтики.



Рис. 3. Макропрепарат удаленной селезенки. Селезенка резко увеличена в размерах — 20×15 см

В послеоперационном периоде пациент получал эмпирическую противотуберкулезную терапию по 1 режиму: изониазид, рифампицин, амикацин, имепенем-целастатин, моксифлоксацин. В дальнейшем определена вирусная нагрузка ВИЧ 5623 тыс. копий в 1 мл венозной крови, иммунный статус — количество CD4⁺ лимфоцитов 5 кл/мкл (1%), CD4/CD8 0.01. T-SPOT.TB — отрицательный.

Трехкратное исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии не выявило наличия кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), при

ПЦР-диагностике ДНК микобактерий туберкулеза также не обнаружено. При макроскопическом исследовании установлено, что селезенка значительно увеличена ($22 \times 16 \times 9$ см), уплотнена, субкапсулярно расположены множественные белесоватые высыпания диаметром $0,1 - 0,2$ см и имеется нечеткий серовато-коричневатый участок паренхимы диаметром около 5 см. На разрезе селезенка красновато-синюшная с множественными милиарными округлыми желтовато-белесоватыми очажками, местами сливающимися в более крупные. Субкапсулярно очаг неправильной треугольной формы $11 \times 9,0 \times 5,0$ см, представленный желтовато-красными массами с очертаниями вышеописанных бугорковых структур (см. рис. 4).



Рис. 4. Макроскопические изменения в селезенке: а) макропрепарат удаленной селезенки — пульпа селезенки на продольном срезе, с множеством белесоватых высыпаний; б) интраоперационная фотография — фибриновый выпот в брюшной полости с пластинами фибрина

Гистологическое исследование выявило лимфоидное истощение селезенки с редукцией фолликулов белой пульпы вплоть до полного их отсутствия. Обнаружены милиарные и более крупные некротические очаги с лейкоцитарной инфильтрацией, в части которых определяются мелкие скопления мноморфных макрофагов со светлой мелкозернистой цитоплазмой. Гистохимическое исследование с окраской по Ван Гизону, позволяющей выявить фиброзные волокна, не выявило признаков организации очагов некроза. Также вокруг центральных артериол имеются периваскулярные гранулемоподобные скопления вышеописанных макрофагов. Гистобактериоскопическое исследование по Цилю — Нильсену показало наличие в цитоплазме макрофагов большого количества кислотоустойчивых бактерий (в количестве, не поддающемся подсчету) (рис. 5). В стенке кровеносных сосудов находили мелкие скопления макрофагов

со светлой цитоплазмой, практически незаметных при обзорной микроскопии. Однако при окраске по Цилю — Нильсену макрофаги содержали большое количество кислотоустойчивых бактерий, что было расценено как микобактериальный васкулит (рис. 6). В селезенке выявлен тромбоз ветвей

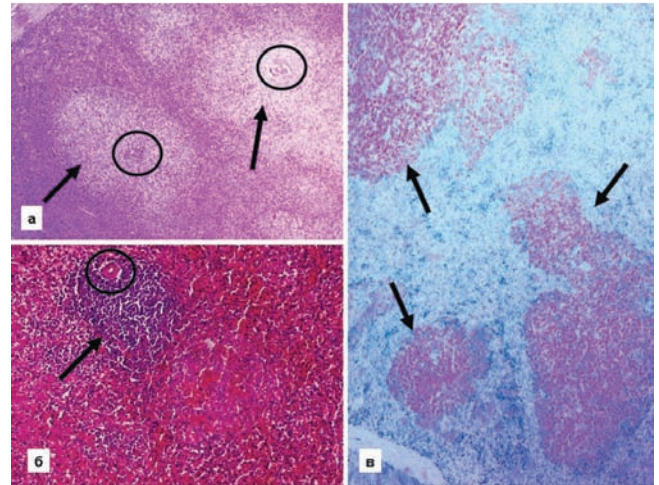


Рис. 5. Микропрепарат. ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз МАС. Селезенка: а) фолликулы селезенки замещены макрофагальными гранулемами со светлой цитоплазмой (гранулемы МАС указаны стрелками, центральные артериолы обведены круглой рамкой); б) для сравнения — редукция фолликулов белой пульпы, мелкий фолликул селезенки без реактивного центра при ВИЧ-инфекции, без МАС (фолликул указан стрелкой, центральная артериола обведена круглой рамкой); в) обилие кислотоустойчивых бактерий в макрофагах гранул в селезенке, что придает очагам поражения красный цвет при исследовании при малом увеличении микроскопа. Очаги поражения указаны стрелками: а, б — окраска гематоксилином и эозином; в — окраска по Цилю — Нильсену. Ув. $\times 100$

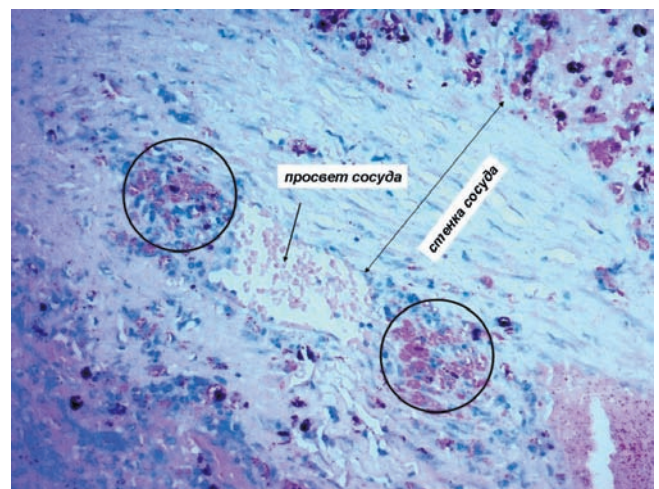


Рис. 6. Микропрепарат. ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз МАС. Селезенка. МАС-васкулит, в стенке кровеносного сосуда скопления макрофагов с возбудителем (обведены круглыми рамками). Окраска по Цилю — Нильсену. Ув. $\times 200$

селезеночной артерии с развитием инфаркта, на капсуле селезенки — очаговые наложения фибрина с диффузной умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, где и выявлены кислотоустойчивые бактерии, то есть признаки микобактериального перитонита. В отдельно взятых биоптатах брюшины установлена аналогичная картина со скоплениями кислотоустойчивых бактерий, но без признаков гранулематозного воспаления. При люминесцентной микроскопии ткани селезенки КУМ обнаружены +++ (ДНК МБТ методом ПЦР не обнаружена).

В дальнейшем при культуральном исследовании (посев на жидкие питательные среды) мокроты, плевральной жидкости, экссудата из брюшной полости, ткани селезенки выявлен рост колоний кислотоустойчивых микобактерий, идентифицированных как нетуберкулезные микобактерии: *M. avium complex* (MAC-инфекция), что достоверно подтвердило развитие микобактериального (MAC) перитонита и спленита.

После проведения морфологического и бактериологического исследования терапия продолжена с учетом чувствительности идентифицированного возбудителя: линезолид, моксифлоксацин, изониазид, рифабутин, канамицин, этамбутол, кларитромицин. Состояние пациента улучшилось, вес в течение месяца увеличился на 6 кг, через 11 недель выписан на амбулаторное лечение под наблюдение инфекциониста, назначена антиретровирусная терапия.

Обсуждение

Диагностика микобактериальных заболеваний является сложной задачей для практикующего врача, главным образом, из-за отсутствия настороженности, неспецифической клинической картины, редкой встречаемости и продолжительной по времени культуральной идентификации микроорганизма. Данные о заболеваемости нетуберкулезными микобактериозами (НТМБ) в мире широко варьируют и, вероятно, зависят от экономических и диагностических возможностей различных клиник. Например, в США распространенность НТМБ составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, в Великобритании — 2,9 на 100 тыс., на Тайване — от 2,7 до 10,2 на 100 тыс. [12]. В Российской Федерации не существует системы учета заболеваний, связанных с нетуберкулезными микобактериями, также пока не опубликованы единые методические рекомендации по микробиологической диагностики и лечению инфекции. Несмотря на то, что НТМБ рассматриваются как условно-патогенные бактерии, во всем мире растет заболеваемость нетуберкулезными микобактериозами в силу несоблюдения санитарно-эпидемиологических норм, ухудшения экологической обстановки, а также

снижения иммунологической реактивности человеческой популяции [13].

Действительно среди иммунокомпрометированных лиц количество случаев НТМБ увеличивается с каждым годом, причем поражения легких и лимфатических узлов нередко сочетаются с другими локализациями, как и в описанном случае (брюшина и селезенка). Инфекция обычно возникает у пациентов с иммунодефицитом, при перитонеальном диализе и у больных с имплантированными искусственными материалами. Помимо этого, сахарный диабет, цирроз печени и длительное применение антибактериальных препаратов широкого спектра в анамнезе рассматриваются как факторы риска [7, 12]. В приведенном клиническом примере, кроме выявленного иммунодефицитного состояния, других предрасполагающих факторов мы не отметили.

Патогенетические механизмы первичных перитонитов до конца не изучены, но мы попробовали разобраться в этом процессе на примере описанного случая. Можно предположить, что микобактериальный перитонит и спленит явились результатом гематогенного распространения инфекции из мезентериальных лимфатических узлов. По нашему мнению, первичным было поражение легочной ткани (воздушно-капельный путь) с развитием микобактериальной пневмонии и лимфаденита с преимущественной локализацией в лимфатических узлах средостения. Далее, вероятно, имело место лимфогенное распространение инфекции по коллекторам, сопровождающим крупные артериальные и венозные стволы в области ниже диафрагмы. Исходя из схожести патогенетических механизмов при генерализованном туберкулезе и НТМБ, становится понятным, что в описанном примере мы наблюдали последовательную смену легочного, лимфогенного и гематогенных этапов инфицирования. По мнению Пантелева А.М. [14], смена этапов напрямую зависит от количества CD⁴+ лимфоцитов, и чем иммунный статус ниже, тем больше вероятность гематогенной генерализации процесса. Последняя происходит стремительно и всегда начинается с поражения селезенки, что соответствует описанному клиническому наблюдению (количество CD⁴+ лимфоцитов 5 кл/мкл) [14].

По сравнению с типичным вторичными бактериальным перитонитом, перитониты, вызванные микобактериями, имеют стертую клиническую картину и развиваются постепенно в течение нескольких суток (в описанном случае 5 дней). Ведущее значение приобретают симптомы интоксикации, а также респираторные жалобы, связанные с кашлем и одышкой.

Диагностика такого перитонита на дооперационном этапе чрезвычайно сложна из-за схожести

симптоматики с атипичным аппендицитом или инфицированным асцитом [15]. Интраоперационная картина также не позволяет предположить микобактериальную этиологию процесса, а отсутствие источника распространенного перитонита часто ставит в тупик оперирующего хирурга. Действительно, и в нашем клиническом примере червеобразный отросток не был изменен, признаки перфорации полых органов брюшной полости отсутствовали, а изменения в селезенке не позволяли говорить о формировании абсцесса с его спонтанным прорывом в брюшную полость. Характер и количество выявленного экссудата, множественные пласты фибрина в некоторых случаях позволяют предположить туберкулез брюшины, однако отсутствие типичных бугорковых образований на серозных покровах делает и этот диагноз сомнительным [16, 17]. Единственным диагностически ценным исследованием, по нашему мнению, является биопсия брюшины и комплексное лабораторное исследование экссудата.

На фоне иммуносупрессии, как правило, сложно выявить гранулематозное воспаление, так характерное для микобактериальных инфекций. При ВИЧ-ассоциированном нетуберкулезном микобактериозе брюшина умеренно фиброзирована, с наличием мелких гранулемоподобных скоплений мноморфных округлых или полигональных макрофагов с округлым ядром и светлой мелкозернистой цитоплазмой («пенистая цитоплазма»). Перифокальная лимфоидная реакция обычно отсутствует. Такие макрофагальные гранулемы при микроскопическом исследовании могут быть ошибочно приняты за мелкоочаговую инфильтрацию реактивного характера. Гистобактериоскопическое исследование по Цилю – Нильсену при НТМБ во всех случаях выявляет кислотоустойчивые бактерии. Возбудитель обычно располагается в цитоплазме макрофагов, причем количество микобактерий настолько велико, что они не поддаются подсчету (рис. 7) [18, 19]. Следует отметить, что такую морфологическую верификацию можно получить уже в первые 10 суток послеоперационного периода, предположить микобактериоз и скорректировать антибактериальную терапию. Однако для видовой идентификации НТМБ необходимо специализированное культуральное исследование, доступное лишь в центрах фтизиопульмонологии или инфекционных стационарах с применением современных бактериологических и молекулярно-генетических технологий, что занимает значительное время — от 4 до 12 недель [20].

В настоящее время нет отечественных рекомендаций по лечению перитонита, вызванного *M. avium complex* (MAC-инфекция). Согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общес-

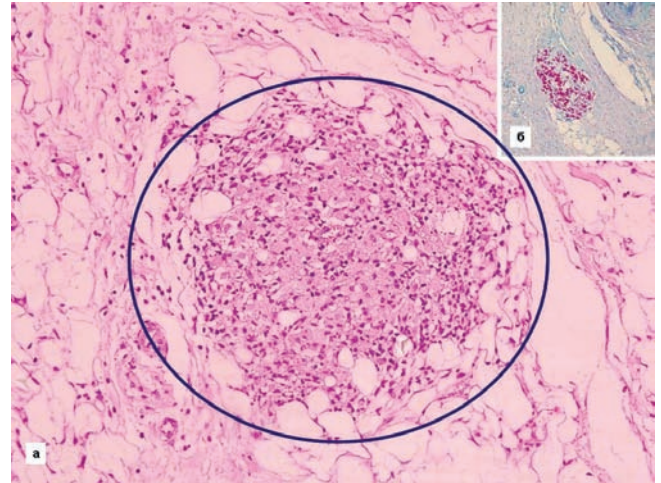


Рис. 7. Микропрепарат: а) ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз MAC. Макрофагальная гранулема в брюшине (обведена круглой рамкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$; б) кислотоустойчивые бактерии, локализованные в цитоплазме макрофагов (в количестве, не поддающемся подсчету). Окраска по Цилю – Нильсену. Ув. $\times 200$

тва (ERS), Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) от 2020 г., НТМБ чувствительны к кларитромицину, амикацину, цефокситину, линезолиду (ограниченно) и имипенему/циластатину (ограниченно). При тяжелой генерализованной инфекции рекомендуется комбинированная терапия кларитромицином (или азитромицином) и другими препаратами (амикацин, цефокситин или имипенем/циластатин) более 4 месяцев. В дальнейшем стоит ориентироваться на тесты определения чувствительности выделенного возбудителя к антимикробным препаратам с продолжительностью терапии не менее 10 – 12 месяцев [21].

Заключение

Первичные перитониты, вызванные нетуберкулезными микобактериями, редко встречаются в клинической практике. Однако, учитывая рост в популяции людей с различными иммуносупрессивными состояниями, можно прогнозировать дальнейшее распространение серозитов, ассоциированных с НТМБ. Предположить наличие такого перитонита необходимо у лиц с рентгенологическими изменениями в легких, анамнестическими указаниями на туберкулез и/или иммунодефицитное состояние, связанное с ВИЧ-инфекцией, применением иммуносупрессивных препаратов и глюкокортикостероидов, у больных с лейкопенией любого генеза. Для верификации возбудителя

в таких ситуациях при невыявленном источнике перитонита должна выполняться многоцентровая биопсия брюшины и культуральное исследование экссудата с использованием современных методов лабораторной диагностики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Литература

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). 76 — Peritonitis and Intraperitoneal Abscesses / Matthew E. Levinson, Larry M. Bush. — Volume 1. — 2015. — Pages 935-959.e4 <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00076-X>
2. Национальные клинические рекомендации «Перитонит и абдоминальный сепсис» приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015 г.).
3. Савельев, В.С. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. — 2013. — № 2. — С. 48–54.
4. Cortese F., Fransvea P., Saputelli A., Ballardini M., Baldini D., Giffre A., Marcello R., Sganga G. Streptococcus pneumoniae primary peritonitis mimicking acute appendicitis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019; 13(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2038-3>
5. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия). Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева [и др.]. — М: ООО «Компания Боргес», 2011. — 100 с.
6. Ramanan R.V., Venu V. Differentiation of peritoneal tuberculosis from peritoneal carcinomatosis by the Omental Rim sign. A new sign on contrast enhanced multidetector computed tomography. *Eur J Radiol*. 2019; 113: 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.02.019>
7. Пантелеев, А.М. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2016. — № 8 (3). — С. 40–45.
8. Ono E., Uchino E., Mori K.P., Yokoi H., Toda N., Koga K. et al. Peritonitis due to Mycobacterium abscessus in peritoneal dialysis patients: case presentation and mini-review. *Ren Replace Ther*. 2018; 4: Article number 52. <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0192-5>
9. Sangwan J., Lathwal S., Kumar S., Juyal D. Mycobacterium fortuitum Peritonitis in a Patient on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD): A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (12): 2950-2951. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6771.3803>
10. Hakami H.I., Alhazmi A.A., Alrajhi A.A. Mycobacterium abscessus peritonitis associated with laparoscopic gastric banding. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 323. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-323>
11. Wright H.L., Thomson R.M., Reid A.B., Carter R., Bartley P.B., Newton P. et al. Rapidly growing mycobacteria associated with laparoscopic gastric banding, Australia, 2005-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20 (10): 1612-1619. <https://doi.org/10.3201/eid2010.140077>
12. Дегтярева, С.А. Трудности лечения пожилого пациента с сочетанием туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза легких (клиническое наблюдение) / С.А.

Дегтярева [и др.] // *Доктор.Ру*. — 2017. — № 10 (139). — С. 49–52.

13. Петров, И.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов / И.В. Петров [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2020. — № 19 (3). — С. 89–94. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94>

14. Пантелеев, А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 2. — С. 26–31. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31>

15. Blevrakis E., Anyfantakis D., Blevrakis E., Vlachakis I. Primary bacterial peritonitis in a previously healthy adolescent female: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016; 28: 111-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.09.009>

16. Chow K.M., Chow V.C., Szeto C.C. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg*. 2003 Jun; 185 (6): 567-73. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(03\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00079-5)

17. Ahmed Khan F.Y. Peritoneal tuberculosis: Advances and controversies. *Libyan J Med Sci*. 2018; 2: 3-7.

18. Зюзя, Ю.Р. ВИЧ-ассоциированный микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. avium*. Особенности морфологической верификации / Ю.Р. Зюзя [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 7. — С. — 56–57.

19. Зюзя, Ю.Р. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Ю.Р. Зюзя [и др.] // *Клиническая и экспериментальная морфология*. — 2017. — № 4. — С. 4–14.

20. Лямин, А.В. Лабораторная диагностика микобактериозов / А.В. Лямин [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. — 2017. — № 10 (1). — С. 29–35. (In Russian) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(1\).29-35](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35)

21. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., Andrejak C. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (4): e1-e36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa241>

References

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). 76 — Peritonitis and Intraperitoneal Abscesses / Matthew E. Levinson, Larry M. Bush. — Volume 1. — 2015. — Pages 935-959.e4 <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00076-X>
2. National clinical recommendations «Peritonitis and abdominal sepsis» were adopted at the XII Congress of surgeons of Russia («Topical issues of surgery» (Rostov-on-Don, 7-9 October 2015). (In Russian).
3. Savelyev V.S., Gel'fand B.R., Filimonov M.I., Podachin P.V., Sergeeva N.A. Criteria for the selection of effective surgical treatment of widespread peritonitis. *Annals of surgery*. 2013;(2):48-54. (In Russian).
4. Cortese F., Fransvea P., Saputelli A., Ballardini M., Baldini D., Giffre A., Marcello R., Sganga G. Streptococcus pneumoniae primary peritonitis mimicking acute appendicitis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019; 13(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2038-3>
5. Abdominal surgical infection (classification, diagnosis, antimicrobial therapy). Russian national recommendations [Abdominal'naya hirurgicheskaya infekciya (klassifikatsiya, diagnostika, antimikrobnaya terapiya). Rossijskie nacional'nye rekomendacii] / ed. by V. S. Savelyev [et al.]. — M: ООО «Company Borges», 2011. — 100 p. (In Russian).

6. Ramanan R.V., Venu V. Differentiation of peritoneal tuberculosis from peritoneal carcinomatosis by the Omental Rim sign. A new sign on contrast enhanced multidetector computed tomography. *Eur J Radiol.* 2019; 113: 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.02.019>
7. Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients. *Journal Infectology.* 2016; 8(3): 40-45. (In Russian).
8. Ono E., Uchino E., Mori K.P., Yokoi H., Toda N., Koga K. et al. Peritonitis due to Mycobacterium abscessus in peritoneal dialysis patients: case presentation and mini-review. *Ren Replace Ther.* 2018; 4: Article number 52. <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0192-5>
9. Sangwan J., Lathwal S., Kumar S., Juyal D. Mycobacterium fortuitum Peritonitis in a Patient on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD): A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7 (12): 2950-2951. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6771.3803>
10. Hakami H.I., Alhazmi A.A., Alrajhi A.A. Mycobacterium abscessus peritonitis associated with laparoscopic gastric banding. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 323. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-323>
11. Wright H.L., Thomson R.M., Reid A.B., Carter R., Bartley P.B., Newton P. et al. Rapidly growing mycobacteria associated with laparoscopic gastric banding, Australia, 2005-2011. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20 (10): 1612-1619. <https://doi.org/10.3201/eid2010.140077>
12. Degtyareva S.A., Zaitseva A.S., Karpina N.L., Chernousova L.N., Stepanyan I.E., Shmelyov E.I. Challenges in Treating an Elderly Patient with Comorbid Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection: a Clinical Case. *Doctor.Ru.* 2017; 10 (139): 49–52. (In Russian).
13. Petrov I.V., Amirova T.K., Petrova L.V., Petrova F.S., Sevastyanova E.V., Valiev R.I. Microbiological and Epidemiological Features of Mycobacteriosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020; 19(3): 89-94. (In Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94>
14. Panteleev A.M. Clinical notion of the pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015; 2: 26-31. (In Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31>
15. Blevrakis E., Anyfantakis D., Blevrakis E., Vlachakis I. Primary bacterial peritonitis in a previously healthy adolescent female: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 28: 111-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.09.009>
16. Chow K.M., Chow V.C., Szeto C.C. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg.* 2003 Jun; 185 (6): 567-73. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(03\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00079-5)
17. Ahmed Khan F.Y. Peritoneal tuberculosis: Advances and controversies. *Libyan J Med Sci.* 2018; 2: 3-7.
18. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Dolgova E.A., Alvarez M.V. HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculosis mycobacteria M. avium. features of morphological verification. *Tuberculosis and lung diseases.* 2015; 7: 56-57. (In Russian).
19. Zyuzya Yu.R., Kuzina M.G., Parkhomenko Yu.G. Morphological features of mycobacterioses caused by nontuberculous mycobacteriay. *Clin. exp. morphology.* 2017; 4: 4–14. (In Russian).
20. Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalyov A.M. Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2017; 10 (1): 29-35. (In Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(1\).29-35](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35)
21. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., Andrejak C. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (4): e1-e36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa241>

Авторский коллектив:

Плоткин Дмитрий Владимирович — врач-хирург туберкулезного хирургического отделения клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-125-88-92, e-mail: kn13@list.ru

Решетников Михаил Николаевич — врач-хирург туберкулезного хирургического отделения клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, к.м.н.; тел.: +7-910-481-62-07, e-mail: neipogen@list.ru

Синицын Михаил Валерьевич — заместитель директора по научной и организационно-методической работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, д.м.н.; тел.: +7-910-462-42-54, e-mail: msinityn@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна — врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2, к.м.н.; тел.: +7-916-550-28-95, e-mail: zuzaju@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ЭНТЕРОАГРЕГАТИВНОЙ *ESCHERICHIA COLI* И ТОКСИГЕННЫМ ШТАММОМ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Н.В. Гончар^{1,2}, О.И. Климова¹, И.В. Раздьяконова¹, А.В. Орлов^{2,3}, А.С. Кветная¹

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

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

³Детская городская больница № 4 Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

Clinical case of combined intestinal infection caused by enteroaggregative *Escherichia coli* and toxigenic strain *Clostridium difficile* in a child with cystic fibrosis

N.V. Gonchar^{1,2}, O.I. Klimova¹, I.V. Razd'yakonova¹, A.V. Orlov^{2,3}, A.S. Kvetnaya¹

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

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

³St. Olga Children's city hospital № 4, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель — изучение особенностей клинической картины и отдаленного исхода кишечной инфекции, обусловленной энтероагрегативным эшерихиозом и токсигенным штаммом *C. difficile* у ребенка с муковисцидозом.

Материалы и методы: для верификации этиологии острых кишечных инфекций были проведены исследования ПЦР «ОКИ-скрин» в кале для обнаружения вирусных и бактериальных возбудителей, бакпосев кала на патогенные и условно-патогенные микробы; определение токсинов *C. difficile* A и B в кале методом фермент-связанного флуоресцентного анализа.

Результаты: сочетанная кишечная инфекция, обусловленная энтероагрегативным эшерихиозом и токсигенным штаммом *C. difficile*, у ребенка с легочно-кишечной формой муковисцидоза характеризовалась волнообразным течением, выраженным синдромом интоксикации, эксикозом, геморрагическим энтероколитом, признаками системного и местного воспаления, метаболических нарушений. Рецидивов *C. difficile*-инфекции в катмнезе не было.

Заключение: необходимо продолжить исследования особенностей течения и исходов кишечных инфекций, вызываемых бактериальными ассоциациями возбудителей.

Ключевые слова: сочетанные кишечные инфекции, дети, бактериальные возбудители, клиническая картина.

Abstract

The goal is to study the peculiarities of the clinical picture and the distant outcome of intestinal infection due to enteroaggregative escherichiosis and the toxigenic strain of *C. difficile* in a child with cystic fibrosis.

Material and methods. To verify the etiology of intestinal infection, the following studies were conducted — fecal PCR “OKI-screen” tests to detect viral and bacterial pathogens, fecal bacteriopsy for pathogenic and opportunistic microbes; determination of *C. difficile* A and B toxins in feces by enzyme-linked fluorescence analysis.

Results. The combined intestinal infection caused by enteroaggregative escherichiosis and a toxigenic strain of *C. difficile*, in a child with pulmonary-intestinal form of cystic fibrosis was characterized by a wavy course, a pronounced intoxication syndrome, excicosis, hemorrhagic enterocolitis, signs of systemic and local inflammation, metabolic disorders. There were no recurrences of *C. difficile*-infection in catamnese.

Conclusion. It is necessary to continue research on the course of intestinal infections caused by bacterial associations of pathogens.

Key words: combined intestinal infections, children, bacterial pathogens, the clinical picture.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей относятся к числу наиболее распространенных [1]. Широкое использование молекулярно-генетических методов верификации возбудителей привело к росту доли сочетанных инфекций в этиологической структуре ОКИ [2]. При этом в странах с

низким уровнем дохода на душу населения сочетанная этиология кишечных инфекций у детей является в большинстве случаев [3]. Установлено, что этиология сочетанных ОКИ чаще представлена вирусно-вирусными и вирусно-бактериальными ассоциациями, реже выделяются бактериальные ассоцианты [4, 5]. В последние годы среди бак-

териальных ассоциантов чаще выделяются сальмонеллы и диареегенные эшерихии [6]. Течение бактериальных сочетанных ОКИ у детей изучено недостаточно. Считают, что клиническая симптоматика ОКИ определяется суммированием патогенетических эффектов инфекционных агентов [5]. Поэтому при бактериальной ОКИ, протекающей в сочетании с *C. difficile*-инфекцией, с высокой вероятностью можно прогнозировать развитие гемоколита. Однако такие сочетания встречаются редко, хотя факторы риска *C. difficile*-инфекции весьма многочисленные. К ним относят пребывание в стационаре, использование в течение предыдущих 12 недель таких антибиотиков, как фторхинолоны, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, клиндамицин, а также ингибиторов протонной помпы или блокаторов вторых гистаминовых рецепторов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, иммунодефицитных состояний, проведение эндоскопических исследований, оперативные вмешательства на органах пищеварительного тракта, зондовое питание, постановка клизм, контакт с членом семьи, перенесшим *C. difficile*-инфекцию [7]. Антибиотикоассоциированная диарея как нежелательное явление при лечении антибиотиками сегодня рассматривается как главная причина неудач оптимизированных схем антихеликобактерной терапии. Ключевым механизмом ее развития служит снижение количества и видового разнообразия бактерий кишечника, образующих масляную кислоту [8]. Диагностика *C. difficile*-инфекции опирается на клинические данные, но требует лабораторного подтверждения. Наиболее тяжелые проявления *C. difficile*-инфекции наблюдаются при развитии псевдомембранозного колита. В настоящее время регистрируются случаи антибиотикоассоциированной диареи, проявляющейся эпизодами неоформленного стула в течение 2 и более дней с частотой не менее 3 раз в сутки [9].

Цель исследования — изучение особенностей клинической картины и отдаленного исхода кишечной инфекции, обусловленной энтероагрегативным эшерихиозом и токсигенным штаммом *C. difficile* у ребенка с муковисцидозом.

Материалы и методы

Представлено клиническое наблюдение течения кишечной инфекции сочетанной бактериальной этиологии у ребенка с тяжелой соматической патологией. При постановке диагноза проведен тщательный анализ анамнеза болезни и жизни, симптомов болезни, результатов объективного и лабораторно-инструментального обследования. Помимо стандартного диагностического скрининга (клинический и биохимический анализ крови

в динамике наблюдения, анализы мочи, серия копрограмм, соскоб на энтеробиоз, кал на простейшие и яйца глист, ЭКГ), для верификации этиологии ОКИ были проведены следующие исследования: ПЦР «ОКИ-скрин» в кале для обнаружения ДНК *Shigella*, ДНК *Salmonella*, ДНК *Campilobacter*, РНК ротавируса группы А, РНК норовируса 2 генотипа, РНК астровируса, ДНК аденовируса группы F, ДНК диареегенных эшерихий (EIEC, EHEC, EAIEC, EPEC, ETEC); бакпосев кала на дизентерийно-тифо-паратифозную группу; бакпосев кала на *Campilobacter*, бакпосев кала на условно-патогенные микробы; определение токсинов *C. difficile* А и В в кале методом фермент-связанного флуоресцентного анализа на автоматическом анализаторе Vidas. Забор материала для анализов проводился в момент поступления ребенка в стационар. После выписки ребенка из стационара катамнез прослежен в течение 6 мес.

Результаты и обсуждение

Девочка С., 3 года 5 мес., поступила в приемное отделение Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) по скорой помощи 18.01.2020 г. в 13:11 с жалобами на повышение температуры тела до 38,7°C, вялость, снижение аппетита, частый жидкий стул с зеленью и слизью, эпизод выпадения прямой кишки.

Анамнез болезни. Девочка больна около 3 недель. Заболела в период пребывания в Белоруссии, где родители и ребенок принимали пищу в пунктах общественного питания. В конце декабря 2019 г. в течение 3 дней у девочки отмечались подъемы температуры тела до 38,5°C, обследование не проводилось, лечение не получала. С 11.01 заметили вялость ребенка. С 16.01 вновь повысилась температура до 38,7°C, появился жидкий стул до 4 раз в сутки с зеленью и слизью, с целью лечения получила антипиретики без существенного эффекта. 17.01 при сохранении повышения температуры тела до 38,5°C стул участился до 8 раз, заметно снизился аппетит. Участковым педиатром 17.01 поставлен диагноз: «Острая кишечная инфекция, A09.0. Другой и неуточненный гастроэнтерит и колит инфекционного происхождения». Назначена оральная регидратация, максилак, энтеросгель. 18.01 лихорадка держалась на уровне 38,5°C, тяжесть диареи уменьшилась — стул 3 раза, жидкий с зеленью и слизью; мама отмечала эпизод выпадения прямой кишки у ребенка, вправление произошло самостоятельно. Была вызвана скорая помощь, врачом принято решение о госпитализации ребенка.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Течение беременности без патологии. Роды физиологические на сроке 38 недель. Оценка по шкале Апгар: 7/9 баллов. Масса тела при рож-

дении 3360 г. Выписана из роддома на 5-е сутки жизни. Период новорожденности без патологии. Вскармливание естественное до 2 лет. Имеет задержку речевого развития. Привита против туберкулеза, полиомиелита, кори, пневмококковой инфекции. Страдает пищевой аллергией на белки коровьего молока (что проявляется атопическим дерматитом), нецелиакийной чувствительностью к глютену. Выявлены: феномен укорочения PQ, открытое овальное окно, НК 0 ст. Имеет пупочную грыжу. С 6 месяцев жизни наблюдается пульмонологом и гастроэнтерологом по поводу муковисцидоза; хронической экскреторной панкреатической недостаточности; хронического вторичного бронхита; белково-энергетической недостаточности 2 ст. тяжести; стеатогепатоза; хронической синегнойной инфекции (с хорошим эффектом на высокие дозы антисинегнойного антибиотика Колистиметат натрия, который ребенок принимает ингаляционно). В связи со смешанной формой муковисцидоза постоянно получает терапию перорально (пищеварительные ферментные препараты (креон и др.), гепатопротекторы (урсофальк), блокаторы протонной помпы (омез), пеногасители (эспумизан) и патогенетическую ингаляционную терапию — вентолин, пульмозим, ингасалин. Результаты неонатального скрининга на муковисцидоз, полученные при рождении, не были оценены своевременно (уровень иммунореактивного трипсина был высокий — 132 нг/мл). С учетом недостаточных весовых прибавок и наличия нейтрального жира в стуле, первоначально девочка наблюдалась с диагнозом «Транзиторная дисфункция поджелудочной железы». Диагноз «Муковисцидоз» был выставлен на основании упорного дефицита питания, рецидивирующего течения обструктивного синдрома, гнойного эндобронхита по данным эндоскопии с высевом *Ps. aeruginosa*; подтвержден данными потовых проб (содержание хлоридов пота по исследованию проводимости на аппарате Нанодакт 126 ммоль/л). У девочки выявлены 2 мутации гена трансмембранного регулятора проводимости CFTR, характерные для муковисцидоза, — F508del/1367del5; ее родители являются носителями указанных мутаций.

Данные обследования. При поступлении общее состояние ребенка средней тяжести. Температура тела 37,2°C. Масса тела 11 400 г (низкая), рост 91 см (низкий). Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, видимые слизистые чистые. Питание пониженное. Периорбитальные тени. Тургор снижен. Зев чистый. Миндалины гипертрофированы 1 ст., налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Пульс 118 уд/мин. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шум систолический на верхушке сердца. Частота дыха-

ния 26 в мин. Носовое дыхание свободное. Выдох не удлиннен. Перкуторно над легкими без укорочения тона. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, вздутый, чувствительный при пальпации в околопупочной области, спазмирована сигмовидная кишка. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень при пальпации + 1,5 см ниже реберной дуги. Край ровный, пальпация безболезненная. Селезенка не увеличена. Стул жидкий. Диурез сохранен. Клиническая оценка тяжести дегидратации: жажда, беспокойство, раздражительность (1 балл); глазные яблоки слегка запавшие (1 балл); слизистые оболочки липкие, суховатые (1 балл). Слезотечение снижено (1 балл). Сумма баллов — 4: эксикоз 1 ст. тяжести. Диагноз поступления: Острый энтероколит средней тяжести (геморрагический), осложненный эксикозом 1 ст. тяжести. Тяжесть ОКИ по индексу Кларка — 13 баллов.

По данным обследования в день поступления в стационар в клиническом анализе крови выявлены: лейкоцитоз, нейтрофилез, резкий палочкоядерный сдвиг, относительная лимфопения, тромбоцитоз, токсогенная зернистость нейтрофилов; в биохимическом анализе крови — снижение мочевины, повышение С-реактивного белка, снижение амилазы, натрия. В общем анализе мочи определялись кетоны 1+, лейкоциты 7–10 в поле зрения; в копрограмме отмечены признаки геморрагического энтероколита: кал желто-зеленый, неоформленный, кашицеобразный, слизь +, клетчатка неперевариваемая 2, мышечные волокна измененные 2, кристаллы солей жирных кислот 2, лейкоциты в слизи густо покрывают поля зрения. На ЭКГ: отклонение электрической оси сердца: вправо; синусовая тахикардия с ЧСС, 140 уд/мин (плач); синдром ранней реполяризации желудочков.

Методом ПЦР 20.01. в кале выделены ДНК энтероагрегативных *E. coli*, методом фермент-связанного флуоресцентного анализа 20.01. обнаружены токсины *C. difficile*, что послужило основанием для постановки этиологического диагноза. Результаты обследования и клинической картины свидетельствовали о наличии сочетания энтероагрегативного эшерихиоза и *C. difficile*-инфекции.

Лечение и динамика состояния. С целью дезинтоксикации и регидратации назначена инфузионная терапия с последующим переходом на оральную регидратацию низкоосмолярными растворами; стол целиакия; дополнительно смесь Нутрилон Пепти Гастро, сорбенты (смекта), пробиотик (максилак), креон 30000 МЕ/сут. Учитывая наличие синдрома интоксикации, колитный характер стула, фоновую патологию, назначен цефтриаксон + сульбактам (Бродсеф-с) внутривенно 550 мг 1 раз в сутки (в дозе 10–40 мг/сут суль-

бактама). В связи с обнаружением в кале токсинов *C. difficile* 20.01 назначен метронидазол внутрь по 110 мг 3 раза в день (в средней дозе 30 мг/кг/сут). На 4-е сутки лечения стул участился до 8 раз, появились прожилки крови в кале, что потребовало назначения аминокaproновой кислоты внутрь (5 мл 3 раза в день). На фоне терапии отмечалась нормализация температуры тела, частоты и характера стула, улучшение аппетита (табл. 1).

Сочетанная ОКИ бактериальной этиологии протекала с выраженным системным и местным воспалительным ответом. Обезвоживание осложнилось гипонатриемией, что характерно для боль-

ных муковисцидозом [10]. Наблюдались признаки снижения обезвреживающей функции печени, что проявлялось снижением уровня мочевины в сыворотке крови, ранее отмечаемое нами при инфекционных гемоколитах [11]; имело место кратковременное снижение синтеза амилазы инфекционно-токсического генеза и проявления интраинфекционной нефропатии (табл. 2). Выявленные изменения в клиническом и биохимическом анализе крови, а также в анализах мочи и копрограммах вернулись к значениям нормы на 2–5-й день терапии.

Таблица 1

Особенности течения и лечения ОКИ сочетанной бактериальной этиологии у ребенка

Признаки заболевания	Периоды наблюдения									
	конец декабря	11.01	16.01	17.01	18.01	19.01	20.01	21.01	22–24.01	25–27.01
Повышение температуры тела	38,5° 3 дня		38,7°	38,5°	38,6°	38,4°	38,5°			
Вялость		+	+	+	+					
Снижение аппетита				++	++	+		+		
Увеличение частоты стула			до 4 раз	до 8 раз	до 3 раз	–	до 3 раз	до 8 раз		
Слизь в жидких каловых массах			+		+		+			
Примесь крови в каловых массах								+		
Выпадение прямой кишки					+					
Метеоризм						+			+	+
Боли в животе						+			+	
Снижение диуреза				+	+					
Терапия:	конец декабря	11.01	16.01	17.01	18.01	19.01	20.01	21.01	22–24.01	25–27.01
антипиретики			+	+	+	+	+			
максилак				+	+	+	+	+	+	+
энтеросгель				+						
смекта					+	+	+	+		
инфузионная регидратация					+	+				
оральная регидратация				+	+	+	+	+	+	
цефтриаксон + сульбактам					+	+	+	+		
спазмолитики						+	+	+	+	
метронидазол							+	+	+	
аминокaproновая кислота								+	+	
креон					+	+	+	+	+	+

Таблица 2

Показатели клинического и биохимического анализов крови пациентки на фоне лечения

Показатели	Норма	Даты исследований		
		18.01.2020	19.01.2020	23.01.2020
Гемоглобин, г/л	110 – 140	121		123
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,5 – 4,5	4,25		4,42
Гематокрит, %	33 – 42	33,5		37,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,5 – 15,5	26,1*		13,0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	0 – 6	22		7,0
Нейтрофилы сегментоядерные, %	22,5 – 65	62		47
Лимфоциты, %	26 – 60	9		39
Моноциты, %	2 – 12	6		4
Плазматические клетки, %	0 – 0	1		3
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,3 – 7,8	19,1		6,9
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,3 – 7,2	3,9		5,1
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	160 – 390	394		625
Тромбоциты, %	0,1 – 0,4	0,41		0,58
Токсигенная зернистость нейтрофилов	0	2		0
СОЭ, мм/ч	2 – 15	6		11
Глюкоза, ммоль/л	3,5 – 5,8	5,7		
АЛТ, ед/л	0 – 40	20,3		
Мочевина, ммоль/л	2,78 – 8,07	1,5	1,37	4,0
Креатинин РАР, мкмоль/л	21 – 42		29,0	
С-реактивный белок мг/л	0 – 5	54,1	44,7	1,0
Амилаза, ед/л	28 – 100	18,0	15,0	43,0
Калий, ммоль/л	3,2 – 5,4	4,4	4,6	
Натрий, ммоль/л	130 – 145	126	136	
Кальций, ммоль/л	1,00 – 1,29	1,26	1,28	

Полужирным шрифтом отмечены отклонения показателей от нормы.

На 9-й день стационарного лечения констатируется выздоровление; на момент выписки из стационара 27.01 достигнута нормализация аппетита, характера стула и кратности дефекации, сохранялся умеренно выраженный метеоризм, обусловленный недостаточно эффективным контролем внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы; для планового лечения муковисцидоза девочка была переведена в пульмонологическое отделение Детской городской больницы № 4 Святой Ольги.

В анамнезе в течение 6 месяцев после перенесенной ОКИ сочетанной бактериальной этиологии самочувствие девочки не нарушалось, она прибавила в массу тела 2000 г, подросла на 3 см, наметились отчетливые положительные сдвиги в развитии речи.

Данный клинический случай представляет интерес как сочетанная кишечная инфекция, обусловленная редко диагностируемыми в нашей стра-

не энтероагрегативными (энтеровыстилающими) *E. coli* и токсигенным штаммом *C. difficile* у ребенка с муковисцидозом, протекающая с хроническим синегнойным инфицированием дыхательных путей и экскреторной панкреатической недостаточностью. Оба верифицированных инфекционных агента чаще поражают ослабленных лиц, имеющих иммунодефицитные состояния [12, 13, 14]. При этом, как показывает многолетний опыт работы специализированного пульмонологического отделения, пациенты детского возраста с легочной формой муковисцидоза, получая экстренную и плановую терапию антибиотиками, крайне редко развивают антибиотик-ассоциированную диарею, что, очевидно, связано с использованием длительных повторных курсов пробиотических препаратов, высококалорийного питания, современной заместительной ферментной терапии, эффективность которой в ряде случаев повышается при назначении антисекреторных препаратов из

группы блокаторов протонной помпы. Кишечная инфекция сочетанной бактериальной этиологии у ребенка была спровоцирована путешествием с родителями, пищевыми погрешностями, имела волнообразное течение, протекала с выраженным синдромом интоксикации, эксикозом, метаболическими нарушениями (гипонатриемия, снижение уровня мочевины в сыворотке крови), но относительно быстро разрешилась выздоровлением на фоне комплексного лечения в стационаре. Длительность заболевания составила более 3 недель, что не исключает наличие в дебюте обоих верифицированных кишечных патогенов, т.к. *C. difficile*-инфекция может иметь внебольничное происхождение [15] и проявляться затяжной диареей (более 14 дней) [16]. Несмотря на наличие у ребенка с легочно-кишечной формой муковисцидоза белково-энергетической недостаточности 2 ст. и других нарушений, способствующих снижению неспецифической резистентности, рецидивов *C. difficile*-инфекции в анамнезе не было.

Заключение

Результатами большого количества современных исследований показана высокая частота обнаружения нескольких бактериальных возбудителей кишечных инфекций у детей [17]. Это нередко проявляется геморрагическим энтероколитом и вызывает необходимость проведения дифференциальной диагностики не только с *C. difficile*-инфекцией, поскольку в большинстве случаев больные получают терапию антибиотиками, но также с воспалительными заболеваниями кишечника, если клиническая картина характеризуется затяжным или рецидивирующим течением. Последнее определяется при наблюдении пациентов в анамнезе. Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости продолжения исследования особенностей течения кишечных инфекций, вызываемых бактериальными ассоциациями возбудителей, у детей.

Литература

1. Усенко, Д.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 3. — С. 12–20.
2. Шкарин, В.В. Проблемные вопросы сочетанности кишечных инфекций / В.В. Шкарин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 11–19.
3. Andersson M, Kabayiza J-C, Elfving K, [et al.]. Coinfection with Enteric Pathogens in East African Children with Acute Gastroenteritis-Associations and Interpretations. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(6): 1566-1570.
4. Сергеева, А.В. Молекулярно-генетический мониторинг острых кишечных инфекций вирусной этиологии в детском многопрофильном стационаре / А.В. Сергеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 243–252.
5. Николаева, С.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей / С.В. Николаева, А.В. Горелов // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 174–177.
6. 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.
7. Николаева, И.В. Инфекция, вызванная *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Обзор актуальных клинических рекомендаций / И.В. Николаева [и др.] // Практическая медицина. — 2020. — Т. 18, № 6. — С. 106–112.
8. Буторова, Л.И. Сравнение клинко-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Л.И. Буторова [и др.] // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92, № 4. — С. 64–69.
9. Купченко, А.Н. Клинический случай клостридиального колита / А.Н. Купченко, А.А. Могилева, Ж.Б. Понежева // Эпидемиология и инфекционные заболевания. Актуальные вопросы. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 80–85.
10. Воронкова, А.Ю. Случай поздней диагностики псевдо-Барттера синдрома у ребенка 6 месяцев с муковисцидозом / А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 4. — С. 172–174.
11. Климова, О.И. Факторы риска формирования гастроэнтерологической патологии после инфекционных гемокситов у детей / О.И. Климова [и др.] // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, № 4. — С. 5–11.
12. Поздеев, О.К. Энтеробактерии: руководство для врачей / О.К. Поздеев, Р.В. Федоров. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 720 с.
13. Кветная, А.С. Клинико-лабораторная характеристика *Clostridium difficile* — ассоциированной инфекции у детей с острыми кишечными инфекциями / А.С. Кветная, Л.И. Железова // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 2, № 32 (295). — С. 37–40.
14. Савенкова, М.С. *Clostridium difficile* у детей — проблемная инфекция / М.С. Савенкова [и др.] // Фарматека. — 2017. — № 1 (334). — С. 28–33.
15. Сказываева, Е.В. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы / Е.В. Сказываева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 5 (165). — С. 3–14.
16. Лазебник, Л.Б. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых» / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — Т. 188. — № 4. — С. 7–67.
17. Humphries RM., Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28(1): 3-31.

References

1. Usenko, D.V. Ostrye kishchnye infekcii u detej v praktike pediatri: vozmozhnosti diagnostiki i terapii. / D.V. Usenko, A.A. Ploskireva // Voprosy sovremennoj pediatrii. — 2014. — № 3. — С. 12–20. (In Russ.).
2. SHkarin, V.V. Problemye voprosy sochetannosti kishchnyh infekcij / V.V. SHkarin, O.A. CHubukova, A.S. Blagonravova [i dr.] // ZHurnal infektologii. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 11–19. (In Russ.).

3. Andersson M, Kabayiza J-C, Elfving K, [et al.]. Coinfection with Enteric Pathogens in East African Children with Acute Gastroenteritis-Associations and Interpretations. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(6): 1566-1570.
4. Sergeeva, A.V. Molekulyarno-geneticheskij monitoring ostryh kishhechnyh infekcij virusnoj etiologii v detskom mnogoprofil'nom stacionare / A.V. Sergeeva, L.YU. Poslova, O.V. Kovalishena [i dr.] // *Infekciya i immunitet.* — 2015. — T. 5, № 3. — S. 243 — 252. (In Russ.).
5. Nikolaeva, S.V. Klinicheskie osobennosti ostryh kishhechnyh infekcij sochetannoj etiologii u detej / S.V. Nikolaeva, A.V. Gorelov // *Pediatrics.* — 2019. — T. 98, № 1. — S. 174 — 177. (In Russ.).
6. Gorelov, A.V. Evolyuciya esherihiozov u detej za 25 let / A.V. Gorelov, A.V. Bondareva // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* — 2013. — № 5. — S. 46 — 50. (In Russ.).
7. Nikolaeva, I.V. Infekciya, vy'zvanaya Clostridioides (Clostridium) difficile. Obzor aktual'ny'x klinicheskix rekomendacij / I.V. Nikolaeva, S.V. Xaliullina, G.X. Murtazina, V.A. Anoxin // *Prakticheskaya medicina.* — 2020. — T.18, № 6. — S. 106 — 112. (In Russ.).
8. Butorova, L.I. Svrnenie kliniko-metabolicheskoy e'fektivnosti pre- i probiotikov pri provedenii optimizirovanny'x protokolov e'radikacionnoj terapii infekcii Relicobacter pylori / L.I. Butorova, M.D. Ardatskaya, M.A. Osadchuk [i dr.] // *Terapevticheskij arxiv.* — 2020. — T. 92, № 4. — S. 64 — 69. (In Russ.).
9. Kupchenko, A.N. Klinicheskij sluchaj klostridial'nogo kolita / A.N. Kupchenko, A.A. Mogileva, Zh.B. Ponezheva // *Epidemiologiya i infekcionny'e zabolevaniya. Aktual'ny'e voprosy.* — 2020. — T. 10, № 1. — S. 80 — 85. (In Russ.).
10. Voronkova, A.Yu., Sherman V. D. Sluchaj pozdnej diagnostiki psevdobartternoy sindroma u rebenka 6 mesyacev s mukoviscidozom / A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman // *Pediatrics.* — 2014. — T. 93, № 4. — S. 172 — 174. (In Russ.).
11. Klimova, O.I. Faktory' riska formirovaniya gastroe'nterologicheskoy patologii posle infekcionny'x gemokolitov u detej / O.I. Klimova, N.V. Gonchar, Yu.V. Lobzin [i dr.] // *Detskie infekcii.* — 2020. — T. 19, № 4. — S. 5 — 11. (In Russ.).
12. Pozdeev, O.K. Enterobakterii: rukovodstvo dlya vrachej / O.K. Pozdeev, R.V. Fedorov. — M.: GEOTAR-Media, 2007. — 720 s. (In Russ.).
13. Kvetnaya, A.S. Kliniko-laboratornaya harakteristika Clostridium difficile — associirovannoj infekcii u detej s ostryimi kishhechnymi infekciyami / A.S. Kvetnaya, L.I. Zhelezova // *Medicinskij al'favit.* — 2016. — T.2, № 32 (295). — S. 37 — 40. (In Russ.).
14. Savenkova, M.S. Clostridium difficile u detej — problemnaya infekciya / M.S. Savenkova, A.V. Bullih, I.E. Koltunov [i dr.] // *Farmateka.* — 2017. — № 1 (334). — S. 28 — 33. (In Russ.).
15. Skazy'vaeva, E. V. Obnovlennyye klinicheskie rekomendacii po infekcii Clostridium difficile Amerikanskogo obshhestva specialistov po infekcionny'm boleznyam (IDSA) i Amerikanskogo obshhestva specialistov v oblasti e'pidemiologii zdravooxraneniya (SHEA): kratkij obzor osnovny'x polozhenij, kriticheskie zamechaniya i vozmozhny'e perspektivy' / E.V. Skazy'vaeva, M.I. Skalinskaya, I.G. Bakulin [i dr.] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya.* — 2019. — № 5 (165). — S. 3 — 14. (In Russ.).
16. Lazebnik, L.B. Klinicheskie rekomendacii «Xronicheskie diarei u vzrosly'x» / L.B. Lazebnik, A.S. Sarsenbaeva, E.B., Avalueva, [i dr.] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya.* — 2021. — T. 188. — № 4. — S. 7 — 67. (In Russ.).
17. Humphries RM., Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2015; 28(1): 3-31.

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

Климова Ольга Ивановна — врач приемного отделения Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-921-398-78-98, e-mail: oliaklimova@gmail.com

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

Орлов Александр Владимирович — доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3 Детской городской больницы № 4 Святой Ольги, к.м.н.; тел.: +7-921-752-18-72, e-mail: orlovcf@yandex.ru

Кветная Ася Степановна — ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-713-64-96, e-mail: asya41@mail.ru

БОЛЕЗНЬ КАРОЛИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Г.Г. Куттыкужанова¹, А.Ж. Танирбергенова¹, С.Ж. Абдиразаква², З.Ж. Урикбаева²

¹ Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Детская городская клиническая инфекционная больница, Алматы, Казахстан

Caroli's disease (clinical observation)

G.G. Kuttykuzhanova¹, A.Zh. Tanirbergenova¹, S.Zh. Abdirazakova², Z.Zh. Urikbaeva²

¹ National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

² Children's City Clinical Infectious Diseases Hospital, Almaty, Kazakhstan

Резюме

В практике врача встречаются редкие заболевания, что представляет диагностические трудности при постановке клинического диагноза, когда требуются обязательно дополнительные методы диагностики. Одним из таких заболеваний является болезнь (синдром) Кароли, характеризующаяся кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков с частым формированием внутрипеченочных камней. Учитывая трудности ранней диагностики, мы представили собственное наблюдение.

Ключевые слова: болезнь Кароли, подросток, диагностика.

Abstract

In their medical practice doctors deal with rare diseases which present difficulties in making a clinical diagnosis, in this case additional diagnostic methods are required. One of these diseases is Caroli's disease (syndrome), characterized by cystic enlargement of the intrahepatic bile ducts with frequent formation of intrahepatic stones. Taking into account the difficulties of early diagnosis, we present our own observation.

Key words: Caroli's disease; adolescent; diagnostics.

Введение

Болезнь Кароли (синдром Кароли) — это редко встречающееся наследственное заболевание (1 случай на миллион), которое характеризуется кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков с частым формированием внутрипеченочных камней (МКБ-10 — Q44.5). Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, мутация гена PKHD1. Морфологическую основу болезни Кароли составляют мешотчатые расширения внутрипеченочных желчных протоков, чередующиеся с нормальными протоками [1, 2]. Впервые описал данное заболевание в 1958 г. французский гастроэнтеролог Жак Кароли. По данным одних авторов [3], примерно 75% больных составляют мужчины, по данным других — 70,8% составляли женщины [4]. Поражение печени может быть как диффузное, так и сегментарное, при этом чаще поражается левая доля печени. Болезнь Кароли — достаточно редкое заболевание, поэтому в литературе приводятся описания единичных наблюдений. До настоящего времени лечение болезни симптоматическое, для предотвращения осложнений проводится оперативное вмешательство и трансплантация печени. Расширенные протоки могут инфицироваться с образованием камней. Ведущими методами диагностики при болезни Ка-

роли являются визуализирующие: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), более информативно проведение ретроградной или транспеченочной магнитно-резонансной холангиографии с контрастированием протоков [5, 6]. Несмотря на современные методы диагностики, до сих пор ранняя диагностика заболевания представляет определенные трудности. В связи с этим мы представляем собственное наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной, 14 лет, находился в Детской городской клинической инфекционной больнице с 24.12.2020 г. по 30.12.2020 г. по направлению из хирургического стационара.

Анамнез заболевания. Считает себя больным в течение года, когда стал отмечать слабость, повышенную утомляемость, а в последние 3 месяца эти симптомы усилились, стали периодически беспокоить боли в животе, на лице появилась угревая сыпь, ухудшение наступило 3 недели назад, когда еще более narosla слабость, сыпи стало больше, в том числе на верхней части спины. Обращались к участковому педиатру, дерматологу, лечился с диагнозом «Аллергический дерматит» без эффекта. Состояние еще больше ухудшилось в последние 2 недели перед госпитализацией: усилилась слабость, предпочитал лежать, родители замети-

ли желтушное окрашивание кожных покровов и склер, чаще беспокоили боли в животе, больше в эпигастриальной области, отмечалось кратковременное повышение температуры тела (какая, не знают, т.к. не измеряли). Вновь обратились к семейному врачу, был послан на обследование. В общем анализе крови: гемоглобин — 77 г/л, эритроциты — $3,32 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $98 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий белок — норма, мочевины — снижение от нормы, креатинин — норма, глюкоза — норма, АлАт — 2 нормы, АсАт — до 3 норм, общий билирубин — 4,5 нормы. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, признаки тромбоза воротной вены, гиперспленизм, признаки портальной гипертензии. После этого ребенок был направлен в хирургический стационар, но после осмотра хирургом переправлен в инфекционный стационар с диагнозом: Гепатит неясной этиологии. Синдром портальной гипертензии.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, самопроизвольные роды в срок, вес при рождении — 3200,0 г, период новорожденности протекал без патологии. Привит по календарю. На диспансерном учете не состоял. Перенесенные заболевания: ОРВИ нечасто, в 7-летнем возрасте перенес вирусный гепатит А (подтвержденный), закрытая черепно-мозговая травма в возрасте 9 лет. В 10 лет при посещении участкового врача была обнаружена гепатомегалия и цитоллиз, но причину не выясняли, дальнейшего обследования не было. В течение последних 2 лет отмечается гинекомастия.

Среди родственников больных или переболевших гепатитом нет.

При поступлении: температура тела — 36,7°C; частота сердечных сокращений — 80 уд/мин, частота дыхания — 20 в 1 мин, сатурация — 96%. Масса тела — 49 кг. В сознании, на вопросы отвечает правильно, вялый, малоактивный. Кожные покровы на лице, на верхней части спины и груди с угревой сыпью, желтушные. Склеры умеренно иктеричные. Язык умеренно обложен бело-желтым налетом. Геморрагический синдром в виде кровоизлияний в местах взятия крови на анализы и в местах инъекций. Живот при пальпации слегка болезненный в эпигастрии. На коже передней брюшной стенки подкожные вены не выражены, но прослеживается заметная венозная сеть в средней и нижней части спины. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка выступает на 3 см, плотной консистенции. Стул светло-коричневого цвета, моча по утрам темнее обычного.

КТ органов брюшной полости cito: гепатоспленомегалия, признаки цирроза печени, кистозное

образование правой доли печени, острый холецистит. Гепатодуоденальная лимфаденопатия.

Предварительный диагноз: проведение дифференциальной диагностики между: Хронический вирусный гепатит в стадии активации, Цирроз печени? Микст-гепатит: Вирусный гепатит неуточненный + ХВГ, цирроз печени? Синдром Бадда-Киари? Эхинококкоз печени?

Лабораторные данные: в общем анализе крови — панцитопения, СОЭ умеренно ускорено (21 мм/ч). В биохимическом анализе крови: цитоллиз — 3 нормы, гипербилирубинемия — 4,5 нормы, за счет прямой фракции, тимоловая проба — 2,5 нормы. Протромбиновое время снижено. В общем анализе мочи без патологических изменений. Иммуноферментный анализ: HBsAg — отр, anti/HCV tot — отр., anti/HAV Ig M — отр. анти/вирус Эпштейна — Bap Ig G — пол., anti/CMV Ig G — пол., anti/Herpes sim. Ig G — пол.

Инструментальные данные:

УЗИ органов брюшной полости — печень: контуры печени неровные, эхоплотность понижена, в левой доле — желчные протоки кистозно расширены до 2,3 см с наличием в просвете сладжа с мелкими конкрементами. Диаметр портальной вены — 0,5 см, при ЦДК регистрируется низкоскоростной кровоток. Желчный пузырь: стенка двухконтурная, размеры — 6,4×2,4 см, стенка пузыря — 0,4 см. В просвете пузыря сладж. Селезенка: площадь 120,0 см², эхоструктура однородная, в области ворот определяется множество портокавальных шунтов неправильной, извитой формы от 0,8 до 2,3 см, селезеночная вена — 1,2 см, проходима, кровоток гепатодуоденальный. Свободная жидкость в малом тазе, объемом около 50 мл, жидкость в поддиафрагмальной области также объемом около 50 мл. Заключение: Эхокартина цирроза печени, портальной гипертензии с формированием множества портокавальных шунтов в области селезенки. Асцит. Спленомегалия. Изменения в левой доле печени могут соответствовать болезни Кароли.

Протокол магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ): внутривенное контрастирование желчных протоков с выраженным расширением, по типу кистозных, преимущественно ветвей от левого долевого протока, расширения до 30,3 мм, в полости кистозных расширений на фоне густого неоднородного желчного содержимого отмечаются мелкие конкременты. Долевые желчные протоки также кистозно расширены. Холедох — 4,5 мм, отмечается наличие густого содержимого в просвете верхней трети холедоха.

На основании данных УЗИ и МРХПГ был установлен диагноз: болезнь Кароли, холангиолитиаз. Ребенок для дальнейшего лечения переведен в хирургический стационар.

Литература

1. Лузина, Е.В. Болезнь Кароли: трудности диагностики и возможности лечения / Е.В. Лузина [и др.] // Клиническая медицина. — 2013. — № 10. — С. 57–60.
2. Никитин, И.Г. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение) / И.Г. Никитин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — № 28 (6). — С. 77–83.
3. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002.
4. Lendoire J.C., Raffin G., Grondona J. et al .Caroli's disease: report of surgical options and long-term outcome of patients treated in Argentina. Multicenter study. //J. Gastrointest. Surg.- 2011. — 15 (10): 1814 — 9.
5. Maurea S., Mollica C., Imbriaco M. et al .Magnetic resonance cholangiography with mangafodipir trisodium in Caroli's disease with pancreas involvement.// JOP.- 2010. — 11 (5): 460–3.
6. Lefere M., Thijs M., De Hertogh G. et al. Caroli disease: review of eight cases with emphasis on magnetic resonance imaging features.// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — 23 (7): 578–85.

References

1. Luzina E.V., Mitin N.A., Pogrebnyakov V.YU., Fedorova L.V. Bolezn' Karoli: trudnosti diagnostiki i vozmozhnosti lecheniya//Klinicheskaya medicina. — 2013. — №10. — S. 57-60
2. Nikitin I.G., Karabinenko A.A., Nikitin A.E., Dedov E.I. i dr. Bolezn' Karoli (klinicheskoe nablyudenie).// Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.- 2018. — №28(6). — S.77- 83
3. SHerlok SH., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchnyh putej. M.: GEOTAR-MeD. — 2002.
4. Lendoire J.C., Raffin G., Grondona J. et al .Caroli's disease: report of surgical options and long-term outcome of patients treated in Argentina. Multicenter study. //J. Gastrointest. Surg.- 2011. — 15 (10): 1814 — 9.
5. Maurea S., Mollica C., Imbriaco M. et al .Magnetic resonance cholangiography with mangafodipir trisodium in Caroli's disease with pancreas involvement.// JOP.- 2010. — 11 (5): 460–3.
6. Lefere M., Thijs M., De Hertogh G. et al. Caroli disease: review of eight cases with emphasis on magnetic resonance imaging features.// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — 23 (7): 578–85.

Авторский коллектив:

Куттыкужанова Галия Габдуллаевна — профессор кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н.; тел.: 8-727-394-88-22, 8-777-560-43-28, e-mail: beibars.ata@mail.ru

Танирбергенова Айнура Жылкайдаровна — доцент кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н.; тел.: 8-727-394-88-22, 8-777-597-58-45, e-mail: ainur_tan@mail.ru

Абдиразакова Саида Жамбуловна — заведующая боксовым диагностическим отделением Детской городской клинической инфекционной больницы, врач высшей категории; тел.: 8-727-394-88-07, 8-778-111-71-55, e-mail: saida.pediatr88@gmail.com

Урикбаева Зинаида Жумабековна — врач-ординатор боксового диагностического отделения Детской городской клинической инфекционной больницы, врач высшей категории, тел.: 8-727-394-88-07, 8-777-275-36-66

ГЕПАТИТ Е, К 40-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ВИРУСА АКАДЕМИКОМ РАМН М.С. БАЛАЯНОМ

М.И. Михайлов^{1,2}, К.К. Кюрегян^{1,2}, Е.Ю. Малинникова^{1,2}, А.Д. Поляков³

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Сколковский территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по городу Москве, Москва, Россия

Hepatitis E, to the 40th anniversary of the discovery of the virus by academician of the RAMS M.S. Balayan

M.I. Mikhailov^{1,2}, K.K. Kyuregyan^{1,2}, E.Yu. Malinnikova^{1,2}, A.D. Polyakov³

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Skolkovo Territorial Division of the Office of Rospotrebnadzor for the City of Moscow, Moscow, Russia

Резюме

В 2021 г. исполняется 40 лет с момента открытия вируса гепатита Е выдающимся отечественным вирусологом, академиком РАМН Михаилом Суреновичем Балаяном. Эта дата явилась поводом вспомнить этого замечательного учёного и человека, провести анализ современного состояния проблемы вирусного гепатита Е, подвести итоги исследований и скорректировать перспективы научных направлений, развитие которых во многом связано с базовыми основами, заложенными М.С. Балаяном.

Научное наследие М.С. Балаяна связано с изучением полиомиелита, гепатита А и гепатита Е. Основным вкладом Михаила Суреновича Балаяна в мировую науку явилось открытие вируса гепатита Е. Это, прежде всего, связано со значимостью полученных результатов и высокой нравственной оценкой опыта по самозаражению гепатитом Е.

В работе представлены данные по изучению вирусологии, эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики гепатита Е. Рассмотрены основные концепции и направления изучения гепатита Е.

Ключевые слова: М.С. Балаян, вирус гепатита Е, внепеченочные проявления, хронический гепатит Е, эпидемиология, зооноз.

Abstract

2021 marks the 40th anniversary of the discovery of the hepatitis E virus by an outstanding Russian virologist, academician of the Russian Academy of Medical Sciences Mikhail Surenovich Balayan. This date is an occasion to remember this remarkable scientist and person, to analyze the current state of the problem of viral hepatitis E, to sum up the research results and to correct the prospects of scientific directions, the development of which is largely related to the basic foundations laid by M.S. Balayan.

The scientific heritage of M.S. Balayan is associated with the study of poliomyelitis, hepatitis A and hepatitis E. The main contribution of Mikhail Surenovich Balayan to world science was the discovery of the hepatitis E virus. This is, in first place, associated with the significance of the results obtained and the high moral value of the experimental self-infection with hepatitis E.

The paper presents data on the study of virology, epidemiology, clinical course, diagnosis and prevention of hepatitis E. The main concepts and directions of studying hepatitis E are overviewed.

Key words: M.S. Balayan, hepatitis E virus, extrahepatic manifestations, chronic hepatitis E, epidemiology, zoonosis.

В 2021 г. исполняется 40 лет с открытия вируса гепатита Е (ВГЕ) выдающимся отечественным вирусологом, академиком РАМН Михаилом Суреновичем Балаяном (рис.). Эта дата является поводом ещё раз вспомнить этого замечательного учёного и человека, провести анализ современного состояния проблемы вирусного гепатита Е, подвести итоги исследований и скорректировать перспективы научных направлений, развитие которых во многом связано с базовыми основами, заложенными М.С. Балаяном.

М.С. Балаян родился в г. Москве, где окончил 1-й Московский медицинский институт и в 1960 г. поступил в аспирантуру Института полиомиелита РАМН СССР. Вся его дальнейшая научная деятельность была неразрывно связана с Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН.

Научное наследие М.С. Балаяна можно разделить на три части, связанные с изучением социально-значимых инфекций: полиомиелита, гепатита А и гепатита Е.

Исследование полиомиелита

М.С. Балаяном была сформулирована концепция штаммовых вариаций полиовируса, в которой нашли отражение многие важные закономерности поведения вируса в организме, дано объяснение некоторых патогенетических и иммунологических процессов, высказана гипотеза об эволюции диких штаммов полиовируса, сохраняющихся в циркуляции после формирования крупных иммунных контингентов в результате массовой вакцинации.

Исследование гепатита А

В 1970 — 1980-е гг. проблема гепатита А для здравоохранения СССР стояла чрезвычайно остро. Это было связано с огромной заболеваемостью среди населения всей страны и прежде всего Среднеазиатских республик, где показатели достигали несколько сотен на 100 тыс. человек. Необходимо отметить, что проблема гепатита А до сих пор остаётся актуальной и для современной России.

Под руководством М.С. Балаяна были разработаны препараты для диагностики гепатита А. Проведение работ по изучению вируса гепатита А и патогенеза вызываемой инфекции позволило получить фундаментальные знания, особенно в понимании взаимосвязи вируса с клеткой. Именно полученные М.С. Балаяном результаты дали возможность решить считавшуюся в то время неразрешимой задачу по культивированию вируса гепатита А. Эти результаты легли в основу создания технологии по производству вакцины, которая до сих пор выпускается на «Векторе» в Новосибирске.

В конце 1980-х гг. М.С. Балаян предсказал развитие эпидемического процесса в России [1]. Уменьшение числа случаев гепатита А связано с цикличностью эпидемиологического процесса, разобщением населения (уменьшением числа детских учреждений, ликвидацией пионерских лагерей, студенческих отрядов, сокращением потока выезжающих отдыхать на юг), что привело к уменьшению числа лиц, иммунных к вирусу гепатита А (т.е. скрыто перенёсших инфекцию). Все то, что определяет мнимое благополучие по гепатиту А, чревато крупными вспышками с вовлечением сотен и даже тысяч человек. Подтверждением этого служат вспышки, зарегистрированные в городах Нижний Новгород, Ржев и Москва.

М.С. Балаян неоднократно предлагал ввести вакцинацию против гепатита А в Национальный календарь профилактических прививок. К сожалению, это не сделано до сих пор.

Подтверждением значимости этой программы могут быть данные, полученные нами в Республике Тыва [2]. В 2012 г. одновременно были вакцинированы все дети с 3 до 8 лет (около 40 тысяч чело-



Рис. Академик РАМН Балаян Михаил Суренович (11.05.1933 г. — 05.11.2000 г.)

век). В последующие два года произошло резкое снижение заболеваемости гепатитом А не только среди детей и подростков, но и среди всего населения Республики Тыва. Если ранее регистрировалась заболеваемость на уровне 300 — 400 случаев на 100 тыс. населения, то начиная с 2016 г. случаи гепатита А не регистрируются. Сегодня очевидно, что нет альтернативы массовой вакцинации, которую предлагал М.С. Балаян.

Исследование гепатита Е

Открытие новых вирусов, ответственных за развитие социально значимых инфекционных заболеваний, является ключевым моментом в изучении этиологии заболеваний, диагностике, разработке лекарственных и профилактических средств. Так, Нобелевская премия 2020 г. присвоена исследователям за открытие вируса гепатита С. Основным вкладом Михаила Суреновича Балаяна в мировую науку явилось открытие вируса гепатита Е (ВГЕ). Это, прежде всего, связано со значимостью полученных результатов и высокой нравственной оценкой опыта по самозаражению гепатитом Е, проведенного Михаилом Суреновичем [3].

Предтечей этого открытия стали: описание Мухаммадом Куру вспышки ранее неизвестного гепа-

тита в Кашмире и начало войны в Афганистане, где среди советских военнослужащих стали регистрировать случаи гепатита, при котором отсутствовали серологические маркеры гепатитов А и В. М.С. Балаян заразил себя материалом, собранным от военнослужащих, воевавших в Афганистане и болеющих неизвестным гепатитом. Команда исследователей (М.С. Балаян, А.Г. Анджапаридзе, С.С. Савинская, В.Ф. Полещук и Е.С. Кетиладзе) обнаружила новый вирус и описала эту инфекцию.

Открытие ВГЕ позволило охарактеризовать этот возбудитель и разработать методы его выявления [4]. Первоначально казалось, что вирус является единственным членом рода *Hepevirus*, семейства *Hepeviridae*. Обнаружение вирусов, подобных ВГЕ человека, у млекопитающих, птиц и рыб привело к выделению двух родов и пяти видов в семействе *Hepeviridae*, обнаружению 8 генотипов вируса, нескольких десятков субтипов и значительного количества вариантов вируса. Дальнейшие исследования установили широкое и повсеместное распространение ВГЕ в природе. Обнаружено, что на эндемичных территориях мира причиной заболевания является вирус 1 и 2 генотипа, а на неэндемичных территориях — вирус 3-го (Европа, Северная Америка, Австралия) и 4-го генотипов (Юго-Восточная Азия).

Сегодня общепризнан факт, что существует два принципиально различных варианта гепатита Е [5]. Первый из них связан с 1 и 2 генотипами вируса и является антропонозом. Второй вариант, зооантропоноз, вызывается 3 и 4 генотипами. Изучение особенностей клинических проявлений инфекции в зависимости от генотипа возбудителя продемонстрировало, что тяжёлый гепатит чаще связан с 4-м генотипом вируса. Исследования, проведённые нами среди жителей Российской Федерации, позволили установить, что практически все незавозные случаи гепатита Е в нашей стране вызываются 3-м генотипом вируса. Нашей группой (лаборатория вирусных гепатитов Института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова) совместно с профессором Е.В. Эсауленко описаны: случаи заноса 1-го генотипа (вспышка гепатита Е, зарегистрированная в Санкт-Петербурге среди индийских моряков, прибывших на учёбу) [6]; завоз 4-го генотипа, импортированного из Франции (о. Корсика) отечественным туристом [7] и из Вьетнама с поступившими в Институт приматологии (г. Сочи) обезьянами (работа выполнена совместно с Д.И. Догадовым и профессором Л.И. Корзая) [8]. При этом впервые установлено, что яванские макаки (*Macaca fascicularis*) могут являться резервуаром ВГЕ генотипа 4, устойчивая циркуляция данного генотипа вируса среди этого вида обезьян подтверждена данными филогенетического анализа с временной шкалой.

Одним из принципиально важных вопросов в изучении гепатита Е остаётся вопрос о времени и путях распространения этого вируса. Проведённый нами филогенетический анализ с временной шкалой позволил установить, что 3 генотип ВГЕ возник около 300 лет назад в Юго-Восточной Азии. В период Первой мировой войны он был занесён в Западную Европу, где быстро стал распространяться в европейских странах, включая Великобританию. В 1950-е гг. один из штаммов 3 генотипа ВГЕ попадает в Прибалтику. И уже в 1970-е гг. произошли первые заносы ВГЕ 3 генотипа на территорию Российской Федерации; это были западно-европейские штаммы. В 1990-е гг. происходит множество заносов 3 генотипа ВГЕ на территорию Российской Федерации, и к началу 2000-х гг. вирус широко распространяется на европейской части Российской Федерации. Штамм ВГЕ, который мы выявляли в 2010-х гг. на Дальнем Востоке, имеет прибалтийские корни [5].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно происходит более 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ, из которых 3,3 миллиона случаев имеют симптоматическое течение [9]. В 2015 г. от гепатита Е умерло приблизительно 44 000 человек (что составляет 3,3% совокупной смертности от всех типов вирусного гепатита). Регистрируется как спорадическая, так и вспышечная заболеваемость. Вспышки гепатита Е в большинстве случаев регистрируются в Юго-Восточной и Средней Азии, Африке с вовлечением в них большого числа людей и высокой летальностью среди беременных женщин. Нашей группой зарегистрирована первая в мире вспышка гепатита Е, ассоциированная с ВГЕ 3-го генотипа (г. Ковров, 2008 г.), предположительно с водным путём передачи возбудителя [10].

На протяжении первых 20 лет после открытия возбудителя гепатит Е рассматривали прежде всего как региональную инфекцию. Ситуация изменилась, когда появились данные о частоте обнаружения антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) среди «здорового» населения и официальной регистрации случаев заболевания гепатита Е в неэндемичных регионах мира, что повысило интерес к этой инфекции как общемировой проблеме здравоохранения. В Российской Федерации официальная регистрация была начата с 2013 г. В 2019 г. заболеваемость гепатитом Е составила 0,12 на 100 тыс. населения (182 случая). Следует отметить, что доля случаев гепатита Е в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами постоянно возрастает (с 1,2% в 2016 г. до 2,7% в 2019 г.). В отличие от России, в некоторых странах Европы (например, в Великобритании и Германии) регистрируется до 50 тысяч случаев острого гепатита Е в год.

М.С. Балаян обратил внимание на следующее явление, характерное для ГЕ в странах с умеренным климатом — значительный процент выявляе-

ния анти-ВГЕ, что свидетельствует о встрече с вирусом среди «здорового» населения при практически полном отсутствии регистрируемых случаев гепатита Е. Это положение было определено как «Парадокс Балаяна» [11].

В проведенном нашей лабораторией исследовании по определению распространенности анти-ВГЕ получены следующие результаты. Обследовано более 6 тысяч человек в Московской, Свердловской, Саратовской, Ростовской областях, Республиках Тыва и Якутия, процент серопозитивных лиц колебался от 2,1% до 7,5%. Максимальная частота выявления анти-ВГЕ регистрировалась в старших возрастных группах (свыше 60 лет) и достигала 28%. Эти данные свидетельствуют о скрытом и широком распространении ВГЕ-инфекции в России.

В настоящее время в эпидемиологии складывается представление о существовании так называемых «территорий — анклавов по гепатиту Е». Такой анклав был описан французскими исследователями на территории юго-востока Франции, включая остров Корсика [12]. Этот анклав характеризуется повышенной заболеваемостью гепатитом Е и высоким уровнем выявления антител среди местного населения. Подобная ситуация регистрируется в нашей стране в Белгородской области. Нами совместно с Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области (к.м.н. А.Д. Поляков) проведено изучение гепатита Е в этой области [13]. Гепатит Е в данном регионе характеризуется повышенной заболеваемостью (например, в 2011 г. было зарегистрировано 88 случаев гепатита Е). Частота выявления анти-ВГЕ среди жителей области колеблется от 4,6% до 28,7% в различных возрастных группах и от 8% до 20% в отдельных районах, что значительно превышает аналогичные показатели по России.

Понимание клиники гепатита Е также претерпело значительное изменение. Оказалось, что, помимо острого гепатита Е, инфекция может иметь хроническое течение (выявление РНК ВГЕ более 6 месяцев) и заканчиваться развитием цирроза и первичного рака печени.

Сегодня установлено, что хронический гепатит Е чаще всего возникает у людей с ослабленным иммунным статусом: после трансплантации солидных органов, при применении сильных иммуносупрессивных препаратов; больных с онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией [14]. В наших исследованиях удалось зарегистрировать случай хронического гепатита Е, возникший на фоне лимфомы Беркитта. РНК ВГЕ выявляли в сыворотке крови и фекалиях (срок наблюдения около 1,5 лет) без наличия анти-ВГЕ.

Особое внимание уделено клиническим проявлениям гепатита Е в странах с умеренным климатом, в том числе в России [15]. Изучение гепатита Е,

проведенное нашей группой (д.м.н. Е.А. Малинникова) более чем у 150 больных, установило клиническое разнообразие этой инфекции. В большинстве случаев инфекция проходит бессимптомно и заканчивается выздоровлением, но у некоторых больных заболевание может иметь летальный исход. Представляют интерес регистрируемые внепеченочные проявления гепатита Е [16]. К ним относятся менингит, тиреоидит, невралгическая амиотрофия, криоглобулинемия, миокардит, миалгия, синдром Гийена — Барре. До сих пор отсутствует окончательное объяснение возникновения внепеченочных проявлений гепатита Е. При этом несомненный интерес представляют данные о внепеченочной репликации вируса: в клетках костного мозга, нервной ткани, клетках поджелудочной железы и почек.

Одним из основных вопросов эпидемиологии гепатита Е является вопрос об источнике вируса. Считается, что передача ВГЕ непосредственно от человека к человеку реализуется крайне редко. Высказанное М.С. Балаяном предположение о наличии резервуара вируса в природе у животных в дальнейшем было подтверждено. Это способствовало признанию того, что гепатит Е является зоонозом. Изучение циркуляции ВГЕ у животных стало одним из наиболее актуальных.

Нами изучено генетическое разнообразие ВГЕ на территории РФ для установления взаимосвязи между вариантами вируса, выделенными от разных видов хозяев [17]. Все циркулирующие на территории РФ штаммы вируса гепатита Е относятся к генотипу 3. Большинство российских штаммов ВГЕ генотипа 3 образуют группы, характерные для каждого из обследованных регионов (Архангельская, Белгородская, Владимирская, Калининградская, Саратовская, Свердловская области, Хабаровский край). Последовательности, выделенные в одном и том же регионе от людей и от свиней, группируются вместе, что подтверждает зоонозную природу инфекции у человека. Многолетний мониторинг вируса гепатита Е на одной свиноферме продемонстрировал устойчивую циркуляцию одного варианта ВГЕ генотипа 3 в течение 5 лет. Последовательности, выявленные в сточных водах свиноферм, оказались идентичными последовательностям, выделенным от животных на этих же фермах, и близкими к геноизоляторам ВГЕ генотипа 3, полученным от заболевших людей в том же регионе России.

Помимо домашних свиней и кабанов, которые, вероятно, являются основным резервуаром ВГЕ, представляют интерес и другие животные. При проведении совместных исследований с белорусскими учеными (профессор С.В. Жаворонок) установлена высокая частота обнаружения РНК ВГЕ среди кроликов с ферм России и Белоруссии (8% и 16,5% соответственно) [18]. Во Франции зарегистрированы случаи заражения гепатитом Е

при употреблении мяса кроликов [19]. Кроме того, выявлен мозаичный штамм ВГЕ, основанный на рекомбинации вирусов кролика и человека [20].

Сегодня, когда в самом разгаре пандемия коронавирусной инфекции, причиной которой стал переход вируса от животных к человеку, вопросы преодоления межвидового барьера крайне актуальны. В этом плане данные о новом зоонозном источнике ВГЕ (крысы) представляют особый интерес. Этот вирус циркулирует у крыс в Европе, Азии и Северной Америке. Исследование, проведённое в Гонконге [21], выявило острую и хроническую формы инфекции как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных пациентов. Описаны внепеченочные проявления: у одного пациента развился менингоэнцефалит с летальным исходом, причём РНК ВГЕ была обнаружена в спинномозговой жидкости.

Нашей группой совместно с сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова (к.м.н. И. Гордейчук) разработан и испытан прототипный вариант рекомбинантной вакцины против гепатита Е, основанный на капсидном белке ВГЕ, экспрессируемом в *E.coli* [22]. Изучение иммуногенных и протективных свойств кандидатной вакцины на приматах (мармозета обыкновенная, *Callithrix jacchus*) продемонстрировали выработку высоких титров анти-ВГЕ (при этом уровень антител к ВГЕ оставался стабильным в течение двухлетнего периода наблюдения) и защиту от экспериментального заражения гомологичными и гетерологичными генотипами ВГЕ.

Таким образом, открытие вируса гепатита Е, сделанное Михаилом Суменовичем Балаяном, стало основой практической диагностики, лечения и профилактики не только в нашей стране, но и в мире. Кроме того, результаты изучения как самого вируса, так и инфекции, которую он вызывает, позволили обогатить фундаментальные знания по вирусологии, клинике и эпидемиологии.

Исходя из мирового значения сделанного открытия, считаем необходимым проведение работ по увековечиванию памяти академика М.С. Балаяна.

К 80-летию со дня рождения академика РАМН Михаила Суменовича Балаяна общество «Гепатит-Инфо» учредило памятную медаль, которая ежегодно решением международного комитета вручается российским и иностранным учёным за вклад в изучение гепатита Е [23].

В октябре 2021 г. планируется проведение XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты — достижения и новые перспективы», в рамках которой будет проведён международный симпозиум «Гепатит Е — к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном».

Литература

1. Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский. — М.: Медицина, 2003. — 664 с.
2. Кюрегян, К.К. Новая стратегия вакцинопрофилактики гепатита А в регионе с высокой заболеваемостью / К.К. Кюрегян [и др.] // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология. — 2015. — Т. 29. № 2. — С. 118.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Suvinov AP, et al. Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20:23–31.
4. Yin X, Feng Z. Hepatitis E Virus Entry. *Viruses*. 2019; Sep 20;11(10):883.
5. Карлсен, А.А. Филодинамика и эволюционная история генотипа 3 вируса гепатита Е в Российской Федерации / А.А. Карлсен [и др.] // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 60.
6. Эсауленко, Е.В. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 1. — С. 38–41.
7. Михайлов, М.И. Случай завоза вируса гепатита Е 4 генотипа в Россию / М.И. Михайлов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 3. — С. 64–69.
8. Dogadov DI, Korzaya LI, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Goncharenko AM, Mikhailov MI, Lapin BA. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus genotype 4. *Archives of Virology*. 2019; 164(10):2515-2518.
9. WHO Hepatitis E virus. <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisE/en/>
10. Михайлов, М.И. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области (Предварительное сообщение) / М.И. Михайлов [и др.] // Сб. Медицинская вирусология. — 2009. — № 26. — С. 239–245.
11. Михайлов, М.И. Парадокс Балаяна / М.И. Михайлов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2019. — № 1. — С. 80–85.
12. Capai L, Hozé N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Euro Surveill*. 2020 Feb;25(5):1900336.
13. Кюрегян, К.К. Белгородская область — эндемичный по гепатиту Е регион / К.К. Кюрегян [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2019. — Т. 64, № 6. — С. 274–280.
14. Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol*. 2020 Sep 29;11:577339.
15. Малинникова, Е.Ю. Характеристика клинического течения автохтонного гепатита Е в центральном регионе России / Е.Ю. Малинникова, В.Г. Коптюг, М.И. Михайлов // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 56–60.
16. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Feb;4(1):1-15.
17. Михайлов, М.И. Молекулярная эпидемиология и диагностика гепатита Е / М.И. Михайлов, Е.Ю. Малинникова, К.К. Кюрегян // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 68–69.
18. Жаворонок, С.В. Автохтонный гепатит Е (эпидемиология в группах риска, диагностика, клиника), распростра-

нение у животных в Республике Беларусь / С.В. Жаворонок [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 5. — С. 22.

19. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. Rev Dis Primers. 2017 Nov 16;3:17086.

20. Luk K-C, Collier KE, Dawson GJ, Cloherty GA Identification of a putative novel genotype 3/rabbit hepatitis E virus (HEV) recombinant. PLoS ONE, (2018),13(9): e0203618.

21. Sridhar S, Yip C, Wu S, Cai J, Zhang A, Leung K, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. Emerg Infect Dis. 2018;24(12):2241-2250.

22. Гуляев, С.А. Изучение иммуногенности прототипного вакцинного препарата против гепатита Е / С.А. Гуляев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2017. — № 3. — С. 35–43.

23. Список учёных, награждённых медалью М.С. Балаяна. — www.гепатитинфо.рф

References

1. Pokrovsky VI, Onishchenko GG, Cherkassky BL. Evolution of infectious diseases in the 20th century. Moscow; 2007. (in Russian)

2. Kyuregyan KK, Saryglar AA, Oorzhak ND, Kozhanova TV, Lopatuhina MA, Il'chenko LYU, Mikhailov MI. Trudy Instituta poliomielita i virusnyh encefalitoz imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya. 2015;29(2): 118. (in Russian)

3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Suvinov AP, et al. Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; 20:23–31.

4. Yin X, Feng Z. Hepatitis E Virus Entry. Viruses. 2019; Sep 20;11(10):883.

5. Karlsen AA, Solonin SA, Potemkin IA, Isaeva OV, Lukashev AN, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Molekulyarnaya diagnostika 2017. Cbornik trudov 9th Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017:60. (in Russian)

6. Esaulenko EV, Malinnikova EYu, Peradze HD, Yakovlev AA, Mikhailov MI. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013; 1:38-41. (in Russian)

7. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Isaeva OV. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016;3:64-69. (in Russian)

8. Dogadov DI, Korzaya LI, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Goncharenko AM, Mikhailov MI, Lapin BA. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) with hepatitis E virus genotype 4. Archives of Virology. 2019; 164(10):2515-2518.

9. WHO Hepatitis E virus. <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisE/en/>

10. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK et al. Trudy Instituta poliomielita i virusnyh encefalitoz imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya. 2009; 26:239–45. (in Russian)

11. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Potemkin IA, Alsalkh ND, Isaeva OV, Karlsen AA, Kichatova VS, Polyakov AD. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2019; 1:80-85. (in Russian)

12. Capai L, Hozé N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5):1900336.

13. Kyuregyan KK, Polyakov AD, Potemkin IA, Karlsen AA, Isaeva OV, Lopatukhina MA et al. Voprosy virusologii. 2019; 64(6):274-280. (in Russian)

14. Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. Front Microbiol. 2020 Sep 29;11:577339.

15. Malinnikova EYu, Koptug VG, Mikhailov MI. Zhurnal infektologii. 2013; 5(3):56-60. (in Russian)

16. Bazerbach F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. Gastroenterol Rep (Oxf). 2016 Feb;4(1):1-15.

17. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK. Molekulyarnaya diagnostika 2017. Cbornik trudov 9th Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017:68-69. (in Russian)

18. Zhavoronok SV, Arabey AA, Yagovdik-Telezhnaya EN, Znovets TV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI et al. Infekciya i иммунитет. 2017; S:22. (in Russian)

19. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. Rev Dis Primers. 2017 Nov 16;3:17086.

20. Luk K-C, Collier KE, Dawson GJ, Cloherty GA Identification of a putative novel genotype 3/rabbit hepatitis E virus (HEV) recombinant. PLoS ONE, (2018),13(9): e0203618.

21. Sridhar S, Yip C, Wu S, Cai J, Zhang A, Leung K, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. Emerg Infect Dis. 2018;24(12):2241-2250.

22. Gulyaev SL, Lyashenko AA, Chumakov AM, Sorokin AA, Gordeichuk IV, Potemkin IA, Isaeva OV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2017. № 3. С. 35-43. (in Russian)

23. List of scientists awarded the medal of M.S. Balayan. www.гепатитинфо.рф

Авторский коллектив:

Михайлов Михаил Иванович — руководитель лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, научный руководитель Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: + 7-926-876-19-46, e-mail: michmich2@yandex.ru

Кюрегян Карен Каренович — ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующий отделом вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор РАН; тел.: + 7-926-081-16-70, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Малинникова Елена Юрьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., тел.: + 7-977-516-52-77, e-mail: malinacgb@mail.ru

Поляков Андрей Дмитриевич — начальник Сколковского территориального отдела Управления Роспотребнадзора по городу Москве, к.м.н.; тел.: + 7-960-620-20-10, e-mail: postoscol@mail.ru

ХРОНИКА

В 2021 г. исполняется 85 лет с начала изучения инфекционных поражений нервной системы у детей и 60 лет с момента создания клиники нейроинфекций в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней.

В 1936 г. на базе Научно-исследовательского педиатрического института (название учреждения до 1940 г.) в организованной профессором Н.А. Крышовой клинике органических заболеваний нервной системы началось научное исследование туберкулезных менингитов, ревматических поражений нервной системы; большое внимание уделялось различным аспектам полиомиелита (кандидатские диссертации Р.П. Пратусевич, Э.Д. Кагановой).

Во время эпидемии полиомиелита в 1955 г. на базе института было открыто первое в стране диагностическое отделение для детей с подозрением на полиомиелит, создан межобластной центр по борьбе с полиомиелитом, где отрабатывались оптимальные подходы к диагностике и тактика ведения детей в различных периодах заболевания. Сотрудники учреждения (М.А. Дадионова, М.Н. Зуева, М.В. Горячкина, А.В. Бурякова, З.М. Французова, М.К. Тарасова, В.Н. Шашурина) выезжали в прикрепленные области для оказания экстренной лечебной и консультативной помощи, проводили конференции и семинары для врачей регионов по различным аспектам полиомиелита у детей, активно участвовали в прививочной компании.

После ликвидации эпидемии полиомиелита с начала 1960-х гг. основными научными направлениями отдела нейроинфекций, возглавляемого Р.М. Пратусевич, являлись изучение этиопатогенеза, лечения и реабилитации вирусных нейроинфекций.

В 1970–1990-е гг. в период эпидемического подъема заболеваемости менингококковой инфекцией на базе отдела был создан Центр по госпитализации больных менингококковой инфекцией и гнойных менингитов (с 1972 г.). В период 1979–1989 гг. руководителем отдела нейроинфекций был д.м.н., профессор А.П. Зинченко, под руководством которого в 1986 г. была издана первая в стране монография «Острые нейроинфекции у детей».

С 1989 по 2001 г. руководителем отдела была д.м.н., профессор М.Н. Сорокина, внесшая неоценимый вклад в изучение различных аспектов патогенеза генерализованных форм менингококковой

инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей и тактики лечения. В дальнейшем с 2001 по 2018 г. и.о. руководителя отдела была к.м.н. М.В. Иванова, а с 2018 г. — к.м.н. Е.Ю. Горелик. После смерти М.Н. Сорокиной с 2001 г. и по настоящее время в развитие и совершенствование организационных и тактических аспектов различных нейроинфекций, в частности, таких как энцефалиты, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, полиневропатии, невропатии лицевого нерва, иные мононевропатии, гнойные и серозные менингиты, менингококковая инфекция, внесла заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Н.В. Скрипченко, которая все эти годы являлась научным консультантом научно-исследовательского отдела нейроинфекций.

За это время сотрудниками отдела отработана и внедрена в практику технология лечения детей с септическими состояниями и полиорганной недостаточностью с применением экстракорпоральных методов, что позволило снизить летальность в 2,5 раза. Отработаны алгоритмы ранней диагностики неврологических осложнений гнойных менингитов, энцефалитов, демиелинизирующих заболеваний ЦНС с применением современных методов диагностики, таких как нейросонография, транскраниальная электростимуляция, мультимодальные вызванные потенциалы, что позволило провести своевременную коррекцию лечения и снизить тем самым частоту инвалидизирующих последствий на 19–25%. Разработана инновационная технология прогноза развития симптоматической эпилепсии у детей с нейроинфекциями, прогностические критерии формирования неблагоприятного течения клещевого энцефалита и боррелиозной инфекции у детей. Усовершенствована система реабилитационных мероприятий и принципов активной диспансеризации реконвалесцентов нейроинфекций, которой руководствуются как неврологи, так и педиатры и инфекционисты. Только за последние 20 лет по различным проблемам нейроинфекций подготовлено и защищено более 25 кандидатских и 6 докторских диссертаций, опубликовано более 20 монографий, около 60 учебных пособий, более 250 статей. Среди монографий настольными книгами для врачей являются «Нейроинфекции у детей» (2015), «Гнойные менингиты у детей» (2017), «Энтеровирусные инфекции» (2012), «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей (этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение)» (2016) и др.

Отделение нейроинфекций, как и прежде, продолжает работать чрезвычайно напряженно с ежегодным поступлением от 800 до 1500 пациентов с подозрением на нейроинфекции. Наличие у врачей и научных сотрудников, работающих в отделении, педиатрической базовой подготовки, а также специализации и по инфекционным, и по нервным болезням, позволяет минимизировать риск диагностических ошибок, способствует оптимизации лечебных мероприятий и улучшению исходов нейроинфекций, что доказано более чем полувековым опытом врачевания. Следует отметить, что одним из факторов эффективности работы отделения нейроинфекций является высочайший профессионализм, стабильность и преемственность в работе заведующих отделением. За 60-летний период существования отделения было лишь 5 заведующих-неврологов: это последовательно к.м.н. А.В. Бурякова (1961 – 1980), И.С. Жадовская (1981 – 1990), Э.И. Лифиц (1991 – 1996), к.м.н. В.В. Карасев (1996 – 2008), с 2008 г. по настоящее время — к.м.н. Н.Ф. Пульман.

До настоящего времени научно-исследовательский отдел и отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы являются уникальными и единственными в своем роде в России, «визитной карточкой» Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Это взаимосвязанные структуры, существование которых друг без друга невозможно. Даже в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции отделение работало по своему профилю, не прекращало прием пациентов с нейроинфекциями, принося честь и славу учреждению. Именно эта профессиональная связка является залогом стабильной и эффективной работы во благо детей.

Поздравляем с юбилеем коллектив учреждения и всех, кто причастен к его профессиональной деятельности. Хочется надеяться, что бесценный опыт работы отделения нейроинфекций будет залогом успешной дальнейшей работы учреждения, которое бережет свои традиции и чтит память прошлых поколений.

Подготовила г.м.н. А.А. Вильниц

ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ И ИТОГИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА)

В 2021 г. исполняется 30 лет со дня основания кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета (СПбГПМУ).

Кафедра была создана 4 февраля 1991 г. по инициативе ректора Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) доктора медицинских наук профессора Вячеслава Петровича Алферова и на основании решения Министерства здравоохранения РФ. Основателем кафедры и первым ее заведующим была директор Научно-исследовательского института (НИИ) детских инфекций д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова. Уникальностью созданной кафедры было и остается то, что основной базой является клиника НИИ детских инфекций (ныне Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ)), а профессорско-преподавательский состав включает руководителей или ведущих специалистов профильных научно-исследовательских отделов учреждения. Обязательное включение с 1993 г. в программу профессиональной переподготовки врачей, наряду с актуальными вопросами инфекционной патологии, основ вакцинопрофилактики, тактики разработки индивидуальной программы вакцинации детей, в том числе и с хронической патологией, иммунодефицитными состояниями, детей групп риска, а с 1996 г. и программ профессиональной переподготовки медицинских сестер по профильным вопросам определило отличительную особенность кафедры и стало ее «визитной карточкой».

С 1 ноября 2008 г. кафедру возглавляет заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук профессор Наталья Викторовна Скрипченко, которая бережно хранит традиции, заложенные своим учителем, поступательно способствует повышению профессионального уровня сотрудников. В настоящее время на кафедре работает 4 профессора, 7 доцентов, 1 ассистент, 3 старших лаборанта. Средний возраст сотрудников кафедры составляет 46 лет. Научные степени имеют 99% профес-

сорско-преподавательского состава кафедры. Это сплоченный коллектив единомышленников, способных решать любые производственные вопросы на высоком профессиональном уровне, сохраняющий принцип специализации в образовательном процессе, который подразумевает под собой, что специалист в области гепатологии преподает курс инфекционных заболеваний печени, специалист по врожденным инфекциям ведет соответствующий курс, инфекционист-невролог ведет курс нейроинфекций и т.д. Это существенно повышает качество образовательного процесса и его эффективность.

В связи с производственной необходимостью с 2013 г. учебная работа на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО стала проводиться не только по УМК «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный), но и по новому УМК «Актуальные вопросы педиатрии и инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный). Производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах РФ работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста.

Безусловно, новой страницей в истории кафедры стала работа в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Несмотря на пандемию и введение строгих ограничительных мер, кафедра продолжала учебную работу, но в дистанционном режиме, который, безусловно, имеет свои преимущества, поскольку существенно возрастает охват обучающихся. В то же время отсутствие прямого контакта со слушателями и обучения «у постели больного» делает образовательный процесс недостаточно эффективным. Ежегодно на кафедре последипломное тематическое усовершенствование проходят около 300 специалистов из различных регионов России. Проводятся выездные циклы в различные регионы РФ, а также прерывистые циклы в территориальных медицинских объеди-

нениях г. Санкт-Петербурга (поликлиники, больницы, медицинские центры, дома ребенка) и Ленинградской области. Только за последние 5 лет проведено около 60 циклов.

Клиническими базами кафедры также являются Детская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Городская детская больница Святой Ольги, Детская инфекционная больница № 3, Республиканская клиническая инфекционная больница п. Усть-Ижора, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Разнообразие клинических баз кафедры связано с профилем госпитализации больных в городе, что обеспечивает сохранность принципа ведения образовательного процесса у постели больного. Лечебная и консультативная деятельность, участие в профессорских обходах, в клинических разборах сложных пациентов в различных стационарах города, в консилиумах и телеконсультациях являются неотъемлемой частью профессиональной деятельности сотрудников кафедры. Воодушевляют на плодотворную работу многочисленные благодарственные письма в адрес кафедры и СПбГПМУ.

Огромное внимание на кафедре уделяется научной работе, которая сегодня проводится в том числе и в рамках творческого сотрудничества с ДНКЦИБ, Республиканской клинической инфекционной больницей п. Усть-Ижора, Детской клинической больницей № 5 им. Н.Ф. Филатова, Детской инфекционной больницей № 3, Центром профилактики инфекционных заболеваний и ВИЧ-инфекций, с Научно-исследовательским институтом экспериментальной медицины, с Научно-исследовательским институтом мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, с Научно-исследовательским институтом питания, с Научно-исследовательским институтом гриппа им. А.А. Смородинцева, с общественными ассоциациями неврологов, педиатров-инфекционистов в рамках темы НИР «Прогноз течения и исходов актуальных инфекционных заболеваний у детей». Научные разработки кафедры чрезвычайно востребованы в практическом здравоохранении, что подтверждает их широкая внедряемость в различные медицинские учреждения. Только за последние 5 лет было внедрено 42 предложения, по которым получено 86 актов внедрения. В результате внедрений в практическое здравоохранение инноваций, предложенных сотрудниками кафедры, удалось повысить этиологическую верификацию сочетанных герпес-вирусных инфекций на 20%; в 85% случаев достоверно прогнозировать характер течения энцефалитов и диссеминированных энцефаломиелитов со своевременным выявлением формирования грубого неврологического дефицита; предупредить развитие бактериальных осложнений у детей на фоне

течения острой респираторной инфекции за счет раннего прогнозирования с возможностью обоснования своевременного и адекватного назначения антибактериальной терапии с повышением частоты благоприятных исходов до 80%; снизить неблагоприятные исходы у детей-реконвалесцентов острых вирусных гастроэнтеритов на 18%; уменьшить затраты на лечение детей от управляемых инфекций в связи с проведением мероприятий в соответствии с предложенными алгоритмами экстренной и плановой вакцинации.

Помимо этого, под руководством сотрудников кафедры за последние 5 лет успешно защищено 5 диссертационных исследований, из них: 1 докторская и 4 кандидатских диссертации. Продолжается выполнение 2 докторских и 3 кандидатских диссертаций.

Научные разработки сотрудников кафедры отличаются абсолютным приоритетом, что подтверждает патентно-изобретательская деятельность на кафедре. Сотрудниками кафедры за последние 5 лет получено 11 патентов на изобретения. Активное участие в подготовке и реализации грантов — тоже отличительная черта кафедры. Следует отметить, что особое место в деятельности кафедры по-прежнему занимает организационно-методическая помощь практическому здравоохранению. Только за последние годы на кафедре подготовлены и опубликованы: 11 учебно-методических пособий, 11 монографий и методических рекомендаций, являющихся настольными пособиями для медицинских работников.

Преподаватели кафедры являются авторами и соавторами более 141 научной статьи в центральных журналах, в материалах съездов и конференций. Сотрудниками кафедры представлено более 234 докладов на международных конгрессах, симпозиумах, съездах врачей России, конференциях, заседаниях научных обществ. Сотрудники кафедры являются членами диссертационного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.), членами редколлегии 11 журналов.

За последние 5 лет 8 сотрудников кафедры были награждены почетными грамотами и дипломами: знак «Отличник здравоохранения» (Харит С.М.), почетная грамота Минздрава РФ (Вильниц А.А.), почетная грамота ФМБА (Бехтерева М.К.), почетные грамоты и благодарности СПбГПМУ (Рогозина Н.В., Бабаченко И.В., Горячева А.Г.), почетная грамота и благодарности ЗАГСА СПб (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.). Заведующей кафедрой профессору Н.В. Скрипченко вручена ведомственная награда ФМБА России — медаль «За вклад в науку» (2019).

В настоящее время кафедра находится в своем творческом расцвете. Она оснащена компью-

терной техникой, созданы программы тестового контроля по оценке знаний, широко используются иллюстративные материалы, симуляторы, внедрены дистанционные формы обучения. Кафедра востребована слушателями, которые систематически обучаются на различных циклах. До 70% слушателей приходят на учебу повторно, что отражает эффективность и пользу от ее работы. Учебная работа на кафедре в настоящее время проводится по следующим программам: «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» на 144 ч и 216 ч (общее усовершенствование, сертификационный); по программам первичной подготовки «Инфекционные болезни» в объеме 504 ч и переподготовки «Актуальные вопросы педиатрии, инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный) в объеме 144 ч, причем производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах РФ работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста; «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование) в объеме 72 ч; по программам на 36 ч: «Капельные инфекции у детей», «Острые кишечные инфекции и вирусные гепатиты у детей», «Нейроинфекции у детей»; по 8 авторским программам на 18 ч: «Вирусные гепатиты и другие заболевания печени у детей первого года жизни», «Врожденные инфекции», «Герпетические инфекции у детей», «Клещевые инфекции у детей», «Острые вялые параличи у детей», «Геморрагические лихорадки у детей», «Коронавирусная и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей», «Инфекционные болезни у детей раннего возраста».

Обучение на циклах проводится как стационарно, так и в режиме прерывистых, выездных и дистанционных форм обучения.

Бесспорно, успешность работы кафедры зависит и от всесторонней поддержки руководства университета и ДНКЦИБ. Ректор СПбГПМУ заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Олегович Иванов, проректор факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Юрий Станиславович Александрович, декан факультета кандидат медицинских наук, доцент Лилия Викторовна Дитковская, директор ДНКЦИБ доктор медицинских наук Александр Николаевич Усков оказывают всестороннюю поддержку деятельности кафедры, создают благоприятные условия для совершенствования образовательного процесса и ее эффективной работы.

Таким образом, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ на протяжении 30 лет существования находилась в эволюционном развитии, направленном на повышение образовательного уровня медицинских работников. Преемственность и сохранение традиций, профессионализм и эффективность работы кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ позволили внести весомый вклад в совершенствование качества оказания медицинской помощи детям, не только спасая их жизни, но и сохраняя здоровье, что является неотъемлемой частью национальной безопасности страны. Надеемся, что так будет и впредь, поскольку инфекционные болезни закончатся только тогда, когда перестанет существовать человечество.

Подготовила профессор Н.В. Скрипченко

**РЕЗОЛЮЦИЯ НАУЧНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:
«ВОПРОСЫ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО
ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ»**

10 июня 2021 г. в online-формате состоялся Совет экспертов «Вопросы иммунизации детей из группы риска тяжелого течения респираторно-синцициальной вирусной инфекции» при поддержке компании «АстраЗенека» с участием ведущих специалистов в области неонатологии, педиатрии и детских инфекционных заболеваний, целью которого было обсуждение подходов к профилактике респираторно-синцициальной вирусной (РСВ) инфекции у детей в возрасте до 2 лет.

В работе Совета приняли участие: академики РАН профессор Ю.В. Лобзин, профессор Н.Н. Володин, член-корреспондент РАН профессор А.В. Горелов, профессора В.П. Чуланов, И.В. Бабаченко, Д.Ю. Овсянников, В.В. Зубков, В.Р. Амирова, Е.Г. Фурман, кандидаты медицинских наук С.В. Ионушине, Л.В. Малютина, Г.А. Асмолова, юрист 1 класса Н.С. Смирнова.

В рамках Совета экспертов были обсуждены следующие вопросы:

- путь пациента, которому необходима иммунизация против РСВ-инфекции;
- ключевые проблемы при профилактике РСВ-инфекции в России;
- возможности финансирования иммунизации детей первых лет жизни от РСВ-инфекции.

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ), наряду с вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, занимает одно из основных мест в этиологической структуре ОРВИ [1]. Капсид (оболочку) вируса составляют три гликопротеина (F, G, SH), белок присоединения G (attachment protein) и белок слияния F (fusion protein) являются количественно доминирующими [2].

Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. При этом G-белок выполняет роль вирусного рецептора. F-белок участвует в присоединении вируса к клетке, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембранами соседних инфицированной и неинфицированной клеток. В результате процессов слияния образуются многоядерные гигантские клетки — синцитии, как *in vitro* в культуре клеток, так и *in vivo* в эпителии респираторного тракта [2].

Сезонность РСВ-инфекции зависит от региона. В регионах с умеренным климатом заболевание, в основном, наблюдается в холодный сезон. В северном полушарии эпидемии наблюдаются ежегодно, преимущественно осенью и зимой (с пиком в феврале — марте), но спорадические случаи регистрируются в течение всего года. Подъем заболеваемости РСВ-инфекцией нередко совпадает с эпидемией гриппа. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости ограничивается 3—5 месяцами. Основные пути передачи РСВ-инфекции — воздушно-капельный и контактный. Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, составляет в развитых странах 18—33%. В среднем в период сезонного подъема заболеваемости РСВ инфицируется до 30% населения, причем 70% детей переносят РСВ-инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок инфицируется в течение первых двух лет. Тяжелое течение данной инфекции характерно для детей грудного возраста, поэтому пик госпитализации приходится на младенцев 2—5 месяцев жизни [2].

У новорожденных и детей первого года жизни РСВ-инфекции являются наиболее частой причиной поражения нижних дыхательных путей, при этом заболевание протекает, как правило, тяжело и может привести к летальному исходу. Клиническая картина РСВ-бронхиолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, возбудимость или сонливость, отказ от еды, цианоз, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов, включающих внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, тахипноэ до 90 в минуту, симптомы ринита и кашель [2].

К детям групп высокого риска развития тяжелой РСВ-инфекции нижних дыхательных путей, которая требует госпитализации (в том числе в отделение интенсивной терапии), назначения дополнительного кислорода, проведения искусственной вентиляции легких и может привести к смерти, относятся недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) или без нее и дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС) [3]. Летальность у пациентов этой группы составляет, по данным зарубежных авторов, до 6% [2].

Эффективных методов лечения, так же, как и препаратов этиотропного лечения РСВ-инфекции, до сих пор не разработано. Терапия РСВ-бронхиолита носит симптоматический характер. Учитывая отсутствие эффективной вакцины и потенциальную тяжесть заболевания, наиболее действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, признается пассивная иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител — препарата паливизумаб [2].

Паливизумаб — это гуманизированные моноклональные антитела IgG1, взаимодействующие с эпитопом А белка F РСВ. Белок F — поверхностный вирусный гликопротеид, обеспечивающий слияние мембран вируса и клетки хозяина. Он отличается высокой консервативностью у различных штаммов вируса. Таким образом, молекула паливизумаба специфически блокирует проникновение вируса в клетку и распространение инфекции, что обеспечивает высокую эффективность препарата. Паливизумаб, полученный генно-инженерным путем, не является препаратом крови и не несет риска заражения другими инфекциями. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышинных (5%) последовательностей. Препарат оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В [3].

Проблемами иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска с помощью препарата паливизумаб, которые были выявлены в РФ, кроме недостаточного финансирования, являются недостаточная осведомленность родителей пациентов и медицинских работников в отношении опасности РСВ-инфекции, ее эпидемиологии и возможности эффективной профилактики. Также требуют своего решения вопросы единого регистра детей-кандидатов для иммунопрофилактики, оценки ее эффективности в ходе реализации программ, трудности маршрутизации пациентов [4].

Эффективность паливизумаба в отношении профилактики РСВ-инфекции хорошо доказана. У недоношенных детей (≤ 35 недель гестации) и у детей в возрасте ≤ 2 лет паливизумаб снижает количество госпитализаций, связанных с РСВ, на 55%, а также частоту госпитализаций с тяжелой РСВ-инфекцией на 40% у детей с БЛД в возрасте ≤ 2 лет [5]. Использование паливизумаба уменьшает риск госпитализации на 45%, сокращает продолжительность пребывания в стационаре на 56% и количество дней кислородотерапии на 73% у детей с ВПС [6]. В исследованиях паливизумаб не только показал себя как высокоэффективный препарат, но и продемонстрировал высокий профиль безопасности. Профиль безопасности паливизумаба соответствовал данным, указанным в инструкции по медицинскому применению препарата. В двух

исследованиях сообщается об отсутствии серьезных нежелательных явлений у детей, иммунизированных паливизумабом [7, 8]. Для достижения максимальной защиты против РСВ-инфекции в течение всего сезона заболеваемости необходимо соблюдение режима дозирования, а именно применение 5 инъекций паливизумаба с интервалом в 1 месяц, в течение сезонного подъема заболеваемости РСВ-инфекцией [9].

В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Существует необходимость создания единого регистра детей, находящихся в группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции, для отслеживания иммунизации их паливизумабом при всех вариантах маршрутизации пациентов.

- Существует необходимость повышения осведомленности о РСВ-инфекции среди врачей всех специальностей (в том числе врачей первичного звена здравоохранения), связанных с ведением детей в возрасте до 2 лет.

- По мнению экспертов, паливизумаб имеет высокий профиль безопасности и эффективности в отношении профилактики РСВ-инфекции среди детей, входящих в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

- Для получения наибольшего эффекта иммунизации против РСВ-инфекции, снижения риска несоблюдения режима дозирования паливизумаба и нарушения преемственности в продолжении иммунизации при переходе пациента на другой этап наблюдения необходимо разработать информационные материалы для пациентов о РСВ и возможностях иммунопрофилактики.

- Необходима разработка региональных (в субъектах РФ) порядков маршрутизации целевых групп пациентов для иммунизации против РСВ-инфекции с целью обеспечения преемственности между медицинскими организациями в вопросах профилактики РСВ-инфекции, а также с целью эффективного менеджмента закупок и применения паливизумаба.

- Все дети, входящие в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, должны быть иммунизированы против РСВ-инфекции, а именно: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

- Проведение иммунопрофилактики РСВ-инфекции обеспечивается за счет средств ОМС, а также финансируется за счет средств субъектов РФ.

- Внедрение программного подхода к проведению иммунопрофилактики позволяет выстроить процесс иммунизации детей от РСВ и как результат — снизить число повторных госпитализаций и младенческую смертность в конкретном регионе.

Решение Совета экспертов:

1. Необходимо повышать осведомленность о проблеме РСВ-инфекции как среди специалистов здравоохранения, так и среди родителей детей, входящих в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

2. Клинические рекомендации по профилактике РСВ-инфекции у детей, входящих в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, нуждаются в пересмотре и обновлении. Мероприятия по профилактике РСВ-инфекции также необходимо внести в клинические рекомендации, касающиеся таких состояний и заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, недоношенность, крайняя незрелость, а также врожденные пороки сердца.

3. Необходимо распространить опыт проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции как отдельного мероприятия в рамках программ «Развитие здравоохранения» субъектов РФ с целью снижения младенческой смертности.

Литература

1. Овсянников, Д.Ю. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей в клинической практике / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 3.
2. Баранов, А.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 12 (5). — С. 543–549. — <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1456>.
3. Баранов, А.А. Паливизумаб: четыре сезона в России / А.А. Баранов [и др.] // Вестник РАМН. — 2014. — № 7–8. — С. 54–68.
4. Овсянников, Д.Ю. Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 4.
5. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk Infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531-537. doi:10.1542/peds.102.3.531
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540. doi:10.1067/s0022-3476(03)00454-2.
7. Шакирова, Р.М. Опыт внедрения проекта по профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в республике Башкортостан / Р.М. Шакирова [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. — 2014. — № 9 (3). С. 30–34.
8. Давыдова, И.В. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов / И.В. Давыдова [и др.] // Педиатр. фармакол. — 2012. — № 9 (6). — С. 48–52.
9. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG, Pinsky B, Becker L, Frogel M. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:334. doi:10.1186/1471-2334-13-334

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).