

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 14 №2, 2022

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Опыт применения
в мире
более 10 лет¹

В 159 странах мира входит в национальные календари прививок²



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения

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

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (вне-плевральные 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 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 планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; 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 мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.
2 года и старше	1	Однократно.

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

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

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 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 2-25 °С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

Срок годности

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

Предприятие-производитель

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

Упаковано:

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

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



www.pfizermedinfo.ru

PP-PRV-RUS-0027 апрель 2022

На правах рекламы

Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru





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 100 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 препарата 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. Месечная доза (мл) препарата Синагис® рассчитывается по формуле: (вес пациента (кг) x 15 мг/кг) / 100 мг/мл. Эффективность препарата Синагис® при введении в дозах 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 периода заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции. Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах растворов 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 содержатся 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% изопропанолом 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 вируса гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно. Побочное действие. Наиболее тяжелыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилактика 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-синцициальный 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):2138-2145. doi:10.1080/21645515.2017.1337614.
3. Баранов А.А., и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцициальной 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://grps.rosminzdrav.ru/GRPS_View_v2.aspx?routingGuid=6f67839d-d9f6-4d0c-8676-43aeaf9ef03&=.

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 14, №2, 2022

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 РАМН 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.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. 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 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)

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)

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)

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 Medical Sciences M.D. professor Belakov N.A.

M.D. Vilnits A.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor 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)

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)

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 GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д., тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнал 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

Передовая статья

Бронштейн А.М., Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Бирг А.Б.
От примитивной медицины джунглей — к современной тропической медицине: история прогресса и современные проблемы в борьбе с тропическими болезнями5

Обзор

Харит С.М., Фригман И.В.
Эффективность и безопасность вакцин для профилактики новой коронавирусной инфекции на основе аденовирусных векторов14

Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б.
Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий27

Бабаченко И.В., Орлова Е.Д., Лобзин Ю.В.
Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции39

Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Скрипченко Н.В.
Персонализированная терапия бактериофагами заболеваний органов пищеварения47

Тян Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В.
Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека 6: обзор литературы55

Власенко А.И., Портник О.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Малько В.А., Исабекова П.Ш., Скрипченко Н.В., Алексеева Т.М.
Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями65

Оригинальное исследование

Харламова Т.В., Вознесенский С.А., Ермак Т.Н., Кожевникова Г.М., Климова П.В.
Инфекционные эндокардиты у ВИЧ-инфицированных больных отделения интенсивной терапии73

Рогозина Н.В., Васильев В.В., Безверхая Н.С., Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Романова Е.С.
Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных беременных: клинические проявления и тактика ведения80

Дунаева Н.В., Улитина Ю.И., Колпащикова Е.Ю., Романова С.Ю., Гусев Д.А.
Анализ смертности и риска наступления летального исхода у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями87

Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Жеребцова А.А., Гусарова Н.С., Хабарова Ю.С., Булыгина В.В., Шахрай Д.Е., Жиглова А.В., Цветкова Е.А.
Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения96

CONTENTS

Editorial

Bronstein A.M., Lobzin Yu.V., Kozlov S.S., Birg A.B.
From primitive jungle medicine to tropical medicine: history of progress and current challenges in the tropical disease control5

Review

Kharit S.M., Fridman I.V.
Efficacy and safety of vector vaccines for the prevention of new coronavirus infection14

Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kireeva E.B.
Obesity and COVID-19: insights from two pandemics27

Babachenko I.V., Orlova E.D., Lobzin Yu.V.
Impact of the COVID-19 pandemic on the seasonality of respiratory syncytial viral infection39

Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Skripchenko N.V.
Personalized therapy with bacteriophages of digestive diseases47

Tian N.S., Goleva O.V., Babachenko I.V.
Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review55

Vlasenko A.I., Portnik O.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Isabekova P.Sh., Skripchenko N.V., Alekseeva T.M.
Relationship between SARS-COV-2 and autoimmune neurological diseases65

Original Research

Kharlamova T.V., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N., Kozhevnikova G.M., Klimkova P.V.
Infectious endocarditis in HIV-infected intensive care unit patients73

Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Bezverhaja N.S., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Romanova E.S.
Cytomegalovirus infection in immunocompetent pregnant women: clinical manifestations and management tactics... 80

Dunaeva N.V., Ulitina Yu.I., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu., Gusev D.A.
Analysis of mortality and risk of death in HCV- and HCV/HIV-infected patients with extrahepatic manifestations87

Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V., Zherebtsova A.A., Gusarova N.S., Khabarova Yu.S., Bulygina V.V., Shakhrai D.E., Zhiglova A.V., Tsvetkova E.A.
Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up96

<i>Хохлова З.А., Гилева Р.А., Середа Т.В., Жилина Н.М., Келлер А.А., Карпова В.Н.</i>	<i>Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Sereda T.V., Zhilina N.M., Keller A.A., Karpova V.N.</i>
Клинические аспекты диареи в пандемический период COVID-19107	Clinical aspects of diarrhea during the pandemia of COVID-19107
<i>Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Вартанян С.А., Никитин Н.А., Евтух Г.Н., Гилялов М.Н., Портнов Г.В., Зубарева А.А., Баранова И.Б., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Шадгилеева Е.В., Борзова Ю.В., Криволапов Ю.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н.</i>	<i>Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., Portnov G.V., Zubareva A.A., Baranova I.B., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Shadrivova O.V., Desyatnik E.A., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Krivolapov Yu.A., Vasilyeva N.V., Klimko N.N.</i>
Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования116	Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study116
<i>Попкова М.И., Филатова Е.Н., Соболева Е.А., Брызгалова Д.А., Кулова Е.А., Сахарнов Н.А., Уткин О.В.</i>	<i>Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A., Kulova E.A., Sakharnov N.A., Utkin O.V.</i>
Диагностическое значение количественного определения ДНК вируса Эпштейна – Барр в лейкоцитах крови у детей при инфекционном мононуклеозе128	Diagnostic value of Epstein – Barr virus DNA quantification in blood leukocytes in children with infectious mononucleosis128
<i>Старикова Е.Г., Воронкова О.В., Шубина Н.И., Стариков Ю.В.</i>	<i>Starikova E.G., Voronkova O.V., Shubina N.I., Starikov Yu. V.</i>
Особенности реализации апоптоза CD4+ лимфоцитов у детей, больных криптоспоридиозом138	Features of CD4+ lymphocytes apoptosis in children with cryptosporidiosis138
<i>Сайдалиев С.С., Касимова Р.И., Мирзаев У.Х., Мусабаев Э.И.</i>	<i>Saydaliev S.S., Kasimova R.I., Mirzaev U.Kh., Musabaev E.I.</i>
Клинико-лабораторные особенности течения Крым-Конго геморрагической лихорадки в Узбекистане145	Clinical and laboratory features of the course of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in Uzbekistan145
История	History
<i>Ляшенко Ю.И.</i>	<i>Ljashenko Yu.I.</i>
Состояние сердечно-сосудистой системы при брюшном тифе (опыт ведущего инфекциониста ограниченного контингента советских войск в Афганистане)153	The state of the cardiovascular system in typhoid fever (Experience of a leading infectious disease specialist of a limited contingent of Soviet troops in Afghanistan)153
Клинический случай	Clinical Case
<i>Грешнякова В.А., Бехтерева М.К., Горячева Л.Г., Карев В.Е., Комарова А.М., Конев А.И., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Середняков К.В.</i>	<i>Greshnyakova V.A., Bekhtereva M.K., Goryacheva L.G., Karev V.E., Komarova A.M., Konev A.I., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Serednyakov K.V.</i>
Случай тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии, потребовавшего трансплантации печени, у ребенка с аденовирусной инфекцией161	A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection161
Хроника171	Chronicle171
Правила для авторов178	Instruction to autor178

ОТ ПРИМИТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЖУНГЛЕЙ – К СОВРЕМЕННОЙ ТРОПИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: ИСТОРИЯ ПРОГРЕССА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ В БОРЬБЕ С ТРОПИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

А.М. Бронштейн¹, Ю.В. Лобзин^{2,3,4}, С.С. Козлов^{2,4,5}, А.Б. Бирг⁶

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

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

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

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

From primitive jungle medicine to tropical medicine: history of progress and current challenges in the tropical disease control

A.M. Bronstein¹, Yu.V. Lobzin^{2,3,4}, S.S. Kozlov^{2,4,5}, A.B. Birg⁶

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

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁶ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В статье рассматриваются исторические аспекты формирования тропической медицины, которая прошла путь от формального накопления знаний о тропической патологии, их предварительного анализа до открытий возбудителей и научного поиска мер борьбы. Широкий видовой спектр возбудителей паразитозов, благоприятный жаркий тропический климат в совокупности с низким социально-экономическим развитием этих регионов и всеобщей бедностью населения являлись основными причинами массового распространения тропических заболеваний. Вспышки тропических болезней в армиях разных стран мира в период колониальной эры заставляли военных врачей идти по пути их изучения, отталкиваясь от собственных знаний, накопленного опыта и опыта местного населения. Все это явилось мощным стимулом развития науки в области гигиены, эпидемиологии, диагностики и лечения тропической патологии. Сделанные в этот период открытия позволили колонистам из Европы обустроить свою жизнь в тропиках, создавать инфраструктуру и реализовывать проекты, которые оказывали существенное влияние на развитие мировой экономики. Примером может служить строительство Суэцкого и Панамского каналов, которые не только заметно оживили экономические связи между континентами, но и способствовали изучению местной патологии, разработке мер борьбы и профилактики тропических заболеваний. Представлены краткие био-

Abstract

Neglected tropical diseases (NTDs) have long been overlooked in the global health agenda. The article is intended to generate information in consideration of the history of colonization of tropical countries with a special focus on tropical diseases especially common in the army during colonial wars and throughout the colonial era. Extreme poverty and warm tropical climates are the two most potent forces promoting the spread of neglected tropical diseases. European colonial doctors made valuable contribution towards understanding them and discovery these diseases. Large outbreaks of infectious and tropical diseases occurred in the Army throughout the colonial era, strongly influenced the formation of the Army Medical Services including provision for teaching and research. Subsequent improvements in prevention, diagnosis and treatment reduced the mortality from tropical diseases. Now in an era of "globalized" environment of interdependent trade, travel, migration, and international economic markets, many factors play an important role in the rise, emergence, and reemergence of tropical infectious disease, which necessitates a coordinated, global response. Many of the emerging and reemerging infectious diseases are also "neglected," meaning they impact the world's poorest and lack adequate funding and innovation for prevention and treatment, with some not adequately identified or studied. Although progress has been made in the management of neglected disease, there remains much work to be done. During

графии российских ученых и военных врачей, совершивших заметные открытия в области тропической медицины, значимость которых существенно возросла в последние годы в связи ростом международного туризма, а также с продолжающимися военными конфликтами в странах тропического пояса Земли, увеличивающимся числом беженцев и мигрантов из этих регионов. В эру «глобализации», когда отмечается расширение торговых связей между государствами, формируются мощные международные экономические рынки, создаются условия для роста инфекционной заболеваемости, возникновения новых и возвращающихся инфекций, в том числе и тропических. Все это диктует необходимость координации усилий многих государств в противодействии надвигающейся угрозе всплеск инфекционных, в том числе и тропических (*neglected* – забытых) заболеваний. Изучение истории тропической медицины и опыта успешной борьбы с болезнями в тропиках в колониальную эпоху, а также успехов в этой борьбе военной медицины различных стран могут оказать противодействие «вызовам» нового времени.

Ключевые слова: тропические болезни, колониальная медицина, колониальные войны, история, миграция, глобализация, «забытые» болезни, военная медицина.

Введение

За последние 50 лет тропики «подарили» миру две пандемии, ВИЧ и COVID, которые не удается пока ни победить, ни остановить их наступление. Какие еще неожиданные и опасные «сюрпризы» готовят тропики человечеству?

Исторически в медицине сложилось так, что к группе тропических болезней относят те заболевания, которые наиболее часто встречаются именно в тропических и субтропических климатических зонах земного шара, где условия для их распространения являются оптимальными. В этих условиях проживает половина населения Земли. Влажный теплый климат и низкий уровень жизни местного населения являются основными факторами, способствующими широкому распространению тропических болезней. Эксперты ВОЗ считают, что государственные органы здравоохранения, финансовые организации и фармацевтические фирмы развитых стран Запады не уделяют достаточного внимания борьбе с тропическими болезнями. В связи с этим их определяют как «забытые», или «пренебрегаемые» болезни (англ. «*neglected tropical diseases*», или NTD). По данным ВОЗ, NTD негативно влияют на здоровье около 1 млрд человек, включая 500 млн детей из 150 развивающихся стран [1, 2].

В XX в. практическая значимость тропических болезней резко возросла вследствие процессов глобализации, расширения торговли, увеличения числа мигрантов, беженцев, а также туристов, которые осуществляют завоз этих болезней в страны

the coming decade the global response will be able to further build on today's successes, align with the new global health and development frameworks.

Key words: colonial wars, “neglected” tropical diseases, tropical medicine, emerging diseases, reemerging diseases, history, military medicine.

с умеренным климатом. Особую проблему в этом аспекте составляют дети-мигранты [3]. В настоящее время тропическая медицина начала стремительно развиваться в русле международного здравоохранения, и термины «Тропическая медицина» и «Международное здравоохранение» часто интерпретируются как взаимозаменяемые [1, 4].

Поездки на территории с жарким климатом становятся более опасными, так как у возбудителей тропических болезней и их переносчиков развивается устойчивость к существующим лекарствам и инсектицидам [4]. Проблема завозных тропических болезней в странах Запады осложняется отсутствием не только препаратов для их лечения, но и разрешительных документов для использования в клинической практике. Только несколько референс-центров Европы имеют возможность получать эти препараты через структуры ВОЗ [4].

История тропической медицины – история колонизации тропических стран

Тропическая медицина своими корнями уходит в историческое прошлое колониальных империй (XVII–XIX вв.), где она зарождалась на основе примитивной медицины джунглей. С началом колонизации тропических стран европейскими государствами остро встала проблема тропической медицины. На первоначальном этапе происходило только накопление данных о случаях гибели колонизаторов от неизвестных европейцам болезней. Но системный обобщающий анализ этих случаев не проводился. Вместе с тем, этот период стал началом становления будущей тропической меди-

цины, которая должна была обеспечить здоровье людей, столь необходимое в освоении данных территорий.

Португалия была первой страной, которая встала на путь колонизации земель, расположенных в тропическом поясе, куда вместе с колонизаторами прибывали и ученые. Среди них оказался португальский врач и фармаколог Гарсия Де Орта (Garcia Da Orta, 1501 – 1568 гг.), который одним из первых европейских ученых посетил Мозамбик, Анголу, Кению, Индию и опубликовал свои данные о некоторых тропических болезнях. В своих трудах он описал клинику многих тропических заболеваний, не зная при этом причин их развития. Его книги были переведены на многие языки и долгое время являлись единственными работами по тропической медицине, доступными для европейцев в те годы [5], в том числе и наиболее известный его труд «Коллоквиумы по лекарствам Индии» (*Colloques on the Drugs of India*, 1563).

Другим основоположником тропической медицины являлся голландский врач и натуралист Якоб Бонтиус (Jacobus Bontius 1592 – 1631 гг.), который рассматривал ее как отдельное направление медицинской науки. Он работал в Батавии (в настоящее время Джакарта) – столице Голландской Восточной Индии (Dutch East Indies) и установил пользу от употребления свежих овощей в борьбе с цингой, которая особенно часто встречалась в те годы у моряков, совершавших длительные морские переходы. Кроме того, ему принадлежит приоритет в установлении связи заболеваемости бери-бери с пищевым рационом населения стран Азии, основу которого составлял шлифованный рис. Он впервые установил принципиальные различия между сифилисом и эндемическим трепонематозом – фрамбезией; разработал правила гигиены для европейцев, работающих в тропиках, что привело к резкому снижению заболеваемости среди приезжих в Батавию. В своих книгах, которые были изданы впервые в 1658 г., Якоб Бонтиус критически высказывался о западной медицине и считал, что местные лекари знают больше, чем врачи из Европы. В своих наблюдениях он писал: «Я лучше доверю свое здоровье рукам местных женщин, использующих лекарственные травы, чем дипломированным специалистам из Европы, которые гордятся своими схоластическими знаниями, раздуты от собственных предубеждений, не имеют практического опыта и заполнены знаниями, почерпнутыми из учебников» [6].

В годы зарождения тропической медицины как науки основным политическим и экономическим стимулом ее развития являлись потребности колониальных империй в воинских контингентах с целью захвата и освоения новых территорий. Колонизаторов вначале привлекала торговля специ-

ями и золотом, но впоследствии, начиная с XVI в., самым выгодным занятием стала работоторговля. К португальцам и испанцам, которые были пионерами в этом деле, затем присоединились другие колониальные страны, в частности, Великобритания, которая на Африканском континенте по работоторговле заняла первое место и удерживала его почти 200 лет [7].

Многие ученые замечали, что здоровье колонистов было напрямую связано со здоровьем местных жителей; при увеличении числа случаев болезней среди аборигенов также увеличивалось количество больных из числа колонизаторов. Такая связь часто наблюдалась в отношении малярии, туберкулеза, дизентерии, цинги, оспы, лепры и желтой лихорадки. Эти болезни существенно снижали возможности европейских держав по колонизации. Западная Африка, как говорилось в те годы, являлась «могилой для белого человека» (white man's grave). Не случайно в XIX в. в Лондоне был издан специальный сборник рекомендаций для граждан Великобритании, выезжающих в Африку. Первая глава этой книги носила название «Как добраться до Африки и как вернуться», вторая – «Если умрете в Африке, эти рекомендации вам не будут нужны». В это же время среди европейских колонизаторов стран Западной Африки было распространено послание с медицинской информацией, в которой указывалось, что вновь прибывших сюда ожидают: «слабость, возбуждение, кровотечения, судороги, холера, желтуха и многое другое, в том числе муравьи, змеи, комары, скорпионы и т.д.». Все это в совокупности с жарой и высокой влажностью делает их жизнь в тропиках невыносимой. Длительное пребывание в тропических странах, монотонная и опасная жизнь оказывали негативное влияние на психику европейцев, заставляли их, что называется, «пускаться во все тяжкие», включая азартные игры и чрезмерное употребление алкоголя. Столицу Сьерра-Леоне город Фритаун описывали как Голгофу и Геенну огненную, поскольку в это время несколько десятков самых развратных проституток Англии были привезены для перевоспитания в порядочных женщин (to make them into honest women) путем выдачи их замуж за африканцев [8, 9].

Колонизация стран тропического пояса и работоторговля способствовали распространению новых инфекций между народами и континентами. Вместе с рабами на новые территории были завезены малярия, желтая лихорадка, лепра, сифилис, гонорея и другие болезни. В этот период впервые многие ученые осознали, что успех колонизации во многом зависит от здоровья местного населения и является не менее важной составляющей, чем здоровье самих колонистов [8]. Поэтому в задачи

тропической медицины, наряду с поддержанием здоровья колонистов, стала входить забота о здоровье местных жителей, поскольку это снижало не только риск заражения самих колонистов, но и завоз этих инфекций в Европу (рис.).



Рис. Вакцинация от холеры в Индии во время эпидемии в 1893 г. Гравюра, 1894 г. (Wellcome History 2001, № 16)

Значительные успехи в освоении колониальных территорий были связаны с появлением в Европе хинина. Наличие этого препарата позволило в 1840 г. великому английскому путешественнику и борцу с рабством Давиду Ливингстону (David Livingstone, 1813—1873 гг.) совершить несколько длительных путешествий по Южной и Центральной Африке [10]. Во время своих экспедиций он показал, что с помощью хинина можно уберечься от смертельной малярии, обеспечив тем самым нормальные условия жизни и работы в Африке. Это дало мощный стимул к активизации колонизации европейцами африканского континента, а также освоению новых тропических регионов в других частях света.

Наряду с Д. Ливингстоном, Африку посещали и многие другие путешественники-исследователи, которые внесли свой вклад в изучение континента. Они болели, рисковали жизнью и часто её теряли в дань освоения Африки. Мунго Парк (Mungo Park) шотландский врач-хирург, предпринявший два путешествия в Центральную Африку, так описывал некоторые тяготы жизни в тропиках: «Хотя крокодилы и обычны в Нигере, они ничто по сравнению с гигантским количеством комаров, которые не дают нормально жить даже местному населению» [11]. В своих отчетах и наблюдениях они оставляли описание новых заболеваний, причины развития которых им были неизвестны и которые никогда не встречались в Европе.

Главными событиями, стимулирующими активные исследования в области тропической медицины, и прежде всего, в профилактике и борьбе с малярией и желтой лихорадкой, стали гигант-

ские стройки — строительство Панамского и Суэцкого каналов. Начало строительства Панамского канала было положено в 1879 г., а завершено лишь в 1914 г. Столь продолжительный срок проведения работ во многом был связан с большим числом больных, среди которых свирепствовали малярия и желтая лихорадка, уносившие огромное число жизней. За весь период строительства ориентировочно от 16 000 до 20 000 рабочих погибли от этих инфекций. Среди строителей возникали паника и упаднические настроения, многие из них бросали работу и уезжали: так, например, покинул строительство весь французский контингент наёмных рабочих и инженеров. Возникшие трудности стимулировали правительство США на покупку прав на строительство Панамского канала. Было проведено финансирование работ по улучшению условий жизни строителей, а также предпринят эффективный ряд мер по профилактике и лечению болезней [13—15].

Вторая половина XIX в. медицинскими историками рассматривается как период оформления тропической медицины в самостоятельную дисциплину. В эти годы на основе накопленных эмпирических представлений о «смертельном климате Африки» начали развиваться научные исследования, показавшие, что проблемы здоровья в тропиках связаны не только с температурой, влажностью и другими климатическими факторами. Пришло осознание того, что проблему борьбы с болезнями и плохой санитарией в тропиках необходимо решать комплексно и с достаточной финансовой составляющей на долговременной основе. Все это явилось катализатором созыва в Париже в 1851 г. Первой международной конференции по санитарии, явившейся предтечей Всемирной организации здравоохранения [16].

В конце XIX в. в государствах, владевших колониями в тропиках, были организованы первые институты тропической медицины, которые и до настоящего времени входят в число основных мировых центров по изучению тропической патологии. В Ливерпуле и Лондоне британским Управлением колониями в соответствии с их политикой «конструктивного империализма» были созданы Ливерпульская школа тропической медицины (Liverpool School of Tropical Medicine, 1889) и Лондонская школа гигиены и тропической медицины (London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1899). Этому примеру последовали и другие государства — владельцы колониальных территорий в тропиках. Так, были созданы Институт Пастера в Париже (Institut Pasteur, de Paris), институт в Марселе (Institut de Medicine Tropicale du Service de Sante des Armees, Marseille), в Бельгии (Prince Leopold Institute of Tropical Medicine) и др. [17].

В Российской империи, которая не являлась колониальной державой, таких специализированных центров по изучению тропической патологии не было. Только в 1920 г., уже в Советском Союзе в Москве был создан первый институт тропической медицины, впоследствии переименованный в Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского (в настоящее время Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова).

Основные открытия конца XIX – начала XX вв. в области тропической медицины

Многие открытия в области тропической медицины были сделаны военными врачами в период колониальных войн [18]. Ими заложены основы тропической медицины, которые были востребованы в военно-морском флоте Британской империи, нормальная деятельность которого зачастую нарушалась вспышками неизвестных тропических заболеваний среди матросов. Первые книги по вопросам тропической медицины Джеймса Линдта (James Lindt, 1716-1794 гг.), который известен как «отец морской медицины», были изданы в 1768 г. Знакомство врачей с их содержанием позволило уменьшить заболеваемость в британской армии в колониальных странах [19,20].

Мощным стимулом к исследованиям в области тропической медицины во Франции являлись военные действия Наполеона в Египте, где его армия столкнулась с высоким уровнем заболеваемости чумой. Целый ряд поражений Наполеоновской армии в Сирии, а также Русской армии на Дунае (во время Русско-турецкой войны 1877 – 1878 гг.) и во время Русско-японской войны (1904 – 1905 гг.) в значительной степени были связаны с высокой заболеваемостью воинских контингентов малярией [21].

С увеличением периода времени нахождения военнослужащих в тропических странах существенно увеличивалась и заболеваемость. Поскольку военные действия и военные конфликты в то время носили локальный характер и преимущественно на колонизируемых территориях, то тропическая медицина становится неотъемлемой частью военной медицины, и соответственно, наоборот, военная медицина того времени становится невыполнимой без медицины тропической [18, 22].

В этот период времени меняются цели завоеваний. Если раньше войны проходили за новые колониальные территории, то теперь они трансформируются в борьбу за ресурсы. Тропические страны обладают колоссальными запасами золота, алма-

зов и других полезных ископаемых, что создает основу для продолжения старых и возникновения новых очагов военных конфликтов в этих регионах. В свою очередь, военные конфликты придают новый импульс развитию тропической медицины, еще более привязывая ее к медицине военной. В то же время военные медики, продолжая оставаться на передовых рубежах борьбы с тропическими инфекциями, должны были передавать свой опыт гражданской медицине для эффективной ее работы на захваченных территориях в мирное время [18, 23, 24]. Таким образом, открытия в области тропической медицины создали основу для освоения и развития новых территорий в тропических регионах мира, строительства важных экономических объектов, создания новых государств и существенного улучшения здоровья не только местного населения, но и населения в других регионах мира [25].

Современные проблемы профилактики и борьбы с тропическими болезнями

В 2015 г. все государства-члены ООН на Генеральной ассамблее утвердили цели устойчивого развития (Sustainable Development Goals / SDGs/ <https://sdgs.un.org/goals>), которые следует решить к 2030 г. Среди них искоренение бедности, голода и уменьшение неравенства между всеми странами. В этом аспекте исследования в области тропической медицины имеют приоритетное значение для бедных стран Азии, Африки и Южной Америки.

Проблемы тропических болезней имеют существенное значение для развитых стран Северной Америки, Европы, а также России, расположенных вне тропических регионов, в которые отмечался завоз тропических инфекций, в частности: лихорадка Денге, Чикунгунья, Зика, тропической малярии, лейшманиозов и др. [27, 28]. Особую опасность несет высокий риск распространения геморрагических лихорадок с высокой летальностью, например, такой как лихорадка Эбола. Ранее случаи этого заболевания отмечались локально только в Центральной и Восточной Африке. Но в 2013 – 2016 гг. эта болезнь охватила 10 стран Западной Африки. Было зарегистрировано 280 000 случаев, при этом в Гвинее, Сьерра-Леоне и Либерии летальность среди заболевших составила 99%. При этом больные регистрировались среди мигрантов, которые покидали свои территории [29, 30].

В распространении инфекций за пределы очагов, которые исходно ограничивались лишь территориями тропических стран, имеет значение целый ряд санитарно-гигиенических девиаций, в том числе и пищевое поведение местных жителей. В частности, ВИЧ ранее ограничивался лишь тер-

риториями стран Западной и Центральной Африки, где местные жители охотились и употребляли в пищу обезьян (шимпанзе, горилл и мангобеев). С середины XX в. эта вирусная инфекция начала «победное шествие» по всему миру [31]. Похожая ситуация наблюдается и с пандемией COVID-19, которая обусловлена завозом вируса SARS-CoV-2 из субтропической провинции Хубэй в Китае, который, по одной из гипотез, мог попасть в организм человека при употреблении в пищу летучих мышей.

Следует заметить, что в медицинских вузах России отсутствует специальность «Тропические болезни», и тропическая патология рассматривается и преподается фрагментарно в нескольких дисциплинах: малярия и амёбиоз — в инфекционных болезнях; кожный лейшманиоз и лепра — при изучении кожных болезней; некоторые кишечные гельминтозы — на дисциплинах терапевтического профиля; эхинококкозы — в разделе хирургических болезней и т. д. Все это способствует слабому уровню информированности практикующих врачей в отношении тропической патологии, что нередко негативно сказывается при диагностике и назначении адекватной терапии.

Заключение

Нарастающие процессы глобализации, расширение мировой торговли, международных путешествий и продолжающиеся военные конфликты увеличивают контакты между развитыми странами и странами в тропических регионах. Как и ранее, эти факторы способствуют завозу возбудителей и их переносчиков (комаров, клещей и др.) в благополучные страны, а также приводят к вспышкам инфекционных заболеваний далеко за пределами эндемических регионов. Актуальность исследований в области тропической медицины обусловлена необходимостью противодействия биологическим угрозам, которые продолжают исходить из стран Азии, Африки и Южной Америки, на территориях которых существует широкий спектр «тропических патогенов». Эти исследования будут способствовать решению задач федерального проекта «Санитарный щит», разработанного Роспотребнадзором, реализация которого начинается с 2022 г. [32].

Приводим неполный список отечественных ученых и военных врачей, совершивших выдающиеся открытия в области тропической медицины.

Беклемишев Владимир Николаевич (1890—1962) — советский учёный зоолог, биоценолог, основатель школы медицинских энтомологов, выпускник Санкт-Петербургского университета. Один из основоположников медицинской географии. Он разработал стройную концепцию ланд-

шафтной эпидемиологии. Использование эколого-географического направления в паразитологии позволило разработать и осуществить широкомасштабные программы борьбы с паразитарными болезнями, в том числе с малярией, и существенно улучшить эпидемическую ситуацию в отношении многих паразитозов на территории России.

Боровский Петр Фокич (1863—1932). Русский военный врач, выпускник Военно-медицинской академии. С 1892 г. работал старшим врачом хирургического отделения в военном госпитале Ташкента. Исследовал причины и распространение кожного лейшманиоза («пендинской язвы») в Туркестане и Закавказье. Первым дал правильное описание возбудителя этой болезни и отнёс его к типу простейших.

Догель Валентин Александрович (1882—1955) — российский и советский учёный зоолог, выпускник Санкт-Петербургского университета. Совместно с В.Н. Беклемишевым заложил основы экологической паразитологии, выдающийся педагог. Его знаменитый учебник «Зоология беспозвоночных», в которых подробно описывались в том числе и возбудители тропических паразитозов, выдержал несколько изданий и до сих пор служит основой для изучения этого раздела биологии. Им была открыта важная закономерность эволюции — принцип полимеризации гомологичных органов и олигомеризации гомологичных органов.

Исаев Леонид Михайлович (1886—1964) — советский паразитолог-эпидемиолог, выпускник Военно-медицинской академии. В 1924 г. по его инициативе был организован Бухарский тропический институт (ныне Узбекский научно-исследовательский институт медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева в Самарканде). Лично организовал и провел мероприятия по ликвидации крупнейшего очага ришты в Средней Азии (г. Бухара), организовывал и проводил работу по борьбе с малярией в среднеазиатских республиках, благодаря которой к 1960 г. в СССР малярия была ликвидирована.

Леш Фёдор Александрович (1840—1903) — выпускник и приват-доцент Военно-медицинской академии (до 1881 г. Медико-хирургическая академия). Он открыл возбудителя амёбиоза, назвав его *Amoeba coli* (в наст. время *Entamoeba histolytica*), описал морфологию и патолого-анатомические изменения в кишечнике. Им проведено экспериментальное заражение собак фекалиями больного и доказана патогенность найденной им амёбы. Результаты этих работ были опубликованы в *Archiv für Pathologische Anatomie* (1875. Т. 65. С. 196). Он разработал лабораторные методы диагностики и описал клинику амёбиоза.

Марциновский Евгений Иванович (1874—1934) — российский и советский учёный паразитолог и инфекционист. Выпускник медицинского

факультета Московского университета. В 1920 г. организовал Тропический институт Наркомздрава, директором которого был до конца жизни; с 1934 г. институт носит его имя — Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского (ныне Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова). Его работы внесли большой вклад в изучение особенностей малярии на всей территории бывшего СССР. Первым в мире в начале XX в. Е.И.Марциновский начал разработку искусственной иммунизации людей различными штаммами лейшманий.

Павловский Евгений Никанорович (1884–1965) — российский и советский учёный биолог и паразитолог, выпускник Военно-медицинской академии, начальник кафедры биологии и паразитологии Военно-медицинской академии, генерал-лейтенант медицинской службы. По его инициативе, при поддержке его учителя профессора Н.А. Холодковского в 1918 г. впервые в России, в Военно-медицинской академии начато преподавание новой для того времени дисциплины — медицинской паразитологии (зарубежный аналог — тропическая медицина). Он основоположник учения об организме хозяина как среде обитания паразитов, теории паразитоценозов и теории природной очаговости, а также медицинской географии.

Скрябин Константин Иванович (1878–1972) — российский и советский учёный биолог, выпускник Юрьевского ветеринарного института, основатель отечественной гельминтологии. Под его руководством было проведено более 300 экспедиций и проведена большая работа по изучению гельминтофауны человека и животных, а также по разработке комплекса плановых оздоровительных мероприятий в медицине и ветеринарии. Он открыл и описал свыше 200 новых видов гельминтов. Его имя носит Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН.

Фегченко Алексей Павлович (1844–1873) — русский биолог, этнограф, он первый изучил цикл развития ришты, заложил основы эпидемиологии и профилактики дракункулеза, а также составил перечень паразитических червей человека и животных, распространенных в Средней Азии.

Литература

1. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. WHO, Geneva. — 2010. — Switzerland: whqlibdoc.who.int.
2. Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, Hafen R, Brouwer KC, Lee DE. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. / TK Mackey, BA Liang, R Cuomo, R Hafen, KC Brouwer, DE Lee. // Clin Microbiol Rev. — 2014. — Vol. 27. — N 4. — P. 949–979. doi: 10.1128/CMR.00045-14.
3. Бронштейн, А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников / А.М. Бронштейн // Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 528 с.
4. International Travel and Health. — WHO, Geneva, 2010. — 193 pp.
5. D'Cruz IA. Garcia da Orta in Goa: pioneering tropical medicine / D'Cruz IA // BMJ. — 1991 Dec 21. — Vol. 303. — N 6817 — P. 1593–1594. PMID: 1773182.
6. Scott H.H. A history of tropical medicine. In two volumes. / H.H. Scott // The Williams & Wilkins Co., Baltimore. — 1939. — 1119 pp.
7. Harrison M. Medicine in an age Commerce and Empire: Britain and its Tropical Colonies 1660-1830. / M.Harrison // Published to Oxford Scholarship 2010. — 364 pp. — Online: January 2011 DOI: .1093/acprof:oso/9780199577736.001.0001
8. Chakrabarti P. Medicine and Empire 1600-1960. / P. Chakrabarti // — Palgrave Macmillan. — 2014. — 249 pp.
9. Bindloss H. In the Niger Country. / H. Bindloss // Edinburgh and London: William Blackwood and Sons. — 1898. — 338 pp.
10. Cameron V.L. Across Africa. / V.L. Cameron // New York: Harper & Brothers, Publishers. — 1877. — 664 pp. <https://archive.org/details/acrossafrica00came>.
11. László Máthé-Shires. Imperial Nightmares: The British Image of 'the deadly climate' of West Africa. European Review of History / Máthé-Shires László // 2001. — Vol. 8 — P. 137–156. <https://doi.org/10.1080/13507480120074242>.
12. Bertram A. The colonial service. / A.Bertram // Cambridge University Press. — 1930. — 291 pp.
13. Pai-Dhungat JV, Parikh F.William. Gorgas & Panama Canal. / JV Pai-Dhungat, Parikh F.William. // J Assoc Physicians India. — 2015. — Vol. 63. — N. 3. — P. 79. PMID:26543955.
14. Bayne-Jones S. Walter Reed (1851-1902)./ S. Bayne-Jones // Mil Med. — 1967. — Vol. 132. — N 5. — P. 391–400. PMID: 4962936.
15. Chaves-Carballo E. Carlos Finlay and yellow fever: triumph over adversity./ E. Chaves-Carballo // Mil Med. — 2005. —Vol. 170. — N 10. —P. 881-885. PMID: 16435764.
16. Howard-Jones N. The scientific background of the International Sanitary Conferences, 1851--1938./ Howard-Jones N. // WHO Chron. 1974 ; 28(8):369-384. PMID:4154008.
17. Cook GC, Webb AJ. The Albert Dock Hospital, London: the original site (in 1899) of Tropical Medicine as a new discipline. / GC Cook, AJ Webb // Acta Trop. — 2001. — Vol. 79. — P. 249-255. DOI:10.1016/S0001-706X(01)00127-9
18. Бронштейн, А.М. От колониальной и военной медицины к медицине тропической: дорога временных поражений и знаменитых побед / А.М. Бронштейн, Н.А. Мальшев, Ю.В. Лобзин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 20 (2). — С. 43–48.
19. Bartholomew, M. "James Lind and scurvy: A reevaluation"./ M. Bartholomew // Journal for Maritime Research. — 2002. — Vol. 4. — P. 1–14. doi:10.1080/21533369.2002.9668317 PMID 20355298.
20. Кассирский, И.А. Болезни жарких стран / И.А. Кассирский, Н.Н. Плотноков. — М.: Медицина, 1964. — 456 с.
21. Tropical Medicine in United States Military History./ E. Meloney Henry// Bull N Y Acad Med. — 1942. — Vol. 18. — N 5. — P. 329–337. PMID: 19312268.
22. Иванов, К.С. Медицинская помощь инфекционным больным в Афганистане (1979-1989) / К.С. Иванов, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин // Журнал инфектологии. — 2009. — № 1. — С. 18–22.

23. Utzinger J., Mitchell G. Weiss M.G. Armed conflict, war and public health. / J. Utzinger, G. Mitchell, M.G. Weiss // *Tropical Medicine and International Health*. — 2007. — Vol. 12. — N 8. — P. 903–906 doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01885.x;

24. Plowe C.V. Presidential Address: Tropical Medicine in War and Peace. / C.V. Plowe // *Am J Trop Med Hyg.* — 2016. — Vol. 95. -N 1. — P. 5–9. doi: 10.4269/ajtmh.15-0836. PMID: 26711520.

25. Cook G.C.. *Tropical Medicine/ G.C. Cook* // 2008. — Academic Press Elsevier L.t.d.. — 296 pp.

26. Sustainable Development Goals / SDGs/ <https://sdgs.un.org/goals>

27. Бехтерева М.К. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения / М.К. Бехтерева [и др.] // *Инфектология*. — 2019. — Т.1, № 3. — С. 118–125.

28. Weaver, S. C., Charlier, C., Vasilakis, N., Lecuit, M. (2018). Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annual review of medicine* // 2018. — Vol. 69. — P. 395–408. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-105122>

29. Ohimain EI, Silas-Olu D. The 2013- 2016 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Curr Opin Pharmacol.* // 2021. -Vol. 60.- P. 360-365. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.002. PMID: 34537503

30. Backer JA, Wallinga J. Spatiotemporal Analysis of the 2014 Ebola Epidemic in West Africa. *PLoS Comput Biol* // 2016. -Vol.12 . -N.12.-:e1005210. doi: 10.1371/journal.pcbi. PMID: 27930675

31. Peeters M, Jung M, Ayoub A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* // 2013 Vol.11. -N. 9). — P. 885-96. doi: 10.1586/14787210.2013.825443. PMID: 24011334.

32. www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php

References

1. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. WHO, Geneva, 2010, Switzerland: whqlibdoc.who.int.

2. Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, Hafen R, Brouwer KC, Lee DE. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(4):949-79. doi: 10.1128/CMR.00045-14.

3. Bronstein A.M. Tropical diseases and travel medicine. GEOTAR-Media, 2014, 528 pp.(in Russian).

4. International Travel and Health WHO, Geneva, 2010; 193 pp.

5. D'Cruz IA. Garcia da Orta in Goa: pioneering tropical medicine. *BMJ.* 1991 Dec 21; 303(6817): 1593–1594. PMID: 1773182.

6. Scott H.H. A history of tropical medicine. In two volumes. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1939, 1119 pp.

7. Harrison M. Medicine in an age Commerce and Empire: Britain and its Tropical Colonies 1660-1830. Published to Oxford Scholarship 2010; 364 pp. Online: January 2011 DOI:0.1093/acprof:oso/9780199577736.001.0001

8. Chakrabarti P. *Medicine and Empire 1600-1960*. Palgrave Macmillan, 2014, 249 pp.

9. Bindloss H. *In the Niger Country*. Edinburgh and London: William Blackwood and Sons, 1898, 338 pp.

10. Cameron V.L. *Across Africa*. New York: Harper & Brothers, Publishers, 1877,664 pp. <https://archive.org/details/acrossafrica00came>.

11. László Máthé-Shires. Imperial Nightmares: The British Image of 'the deadly climate' of West Africa. *European Review of History / Máthé-Shires László* // 2001. — Vol. 8 — P. 137 — 156. <https://doi.org/10.1080/13507480120074242>.

12. Bertram A. *The colonial service*. Cambridge University Press, 1930; 291 pp.; *Sanitation in India* (Ed. Turner J.A.) Bombay: The Times of India, 1914; 1015 pp.

13. Pai-Dhungat JV, Parikh F. *William Gorgas & Panama Canal*. *J Assoc Physicians India.* 2015; 63(3):79. PMID:26543955.

14. Bayne-Jones S. Walter Reed (1851-1902). *Mil Med.* 1967;132(5):391-400.PMID: 4962936.

15. Chaves-Carballo E Carlos Finlay and yellow fever: triumph over adversity. *Mil Med.* 2005;170(10):881-885. PMID: 16435764.

16. Howard-Jones N. The scientific background of the International Sanitary Conferences, 1851--1938. *WHO Chron.* 1974 ; 28(8):369-384. PMID:4154008.

17. Cook GC, Webb AJ. The Albert Dock Hospital, London: the original site (in 1899) of Tropical Medicine as a new discipline. *Acta Trop* 2001; 79:249-255. DOI:10.1016/S0001-706X(01)00127-9

18. Bronstein A.M., Malyshev N.A., Lobzin Yu.V. From colonial and military medicine to tropical medicine. *Epidemiology and infectious diseases.* 2015; 20(2):43-48 (in Russian).

19. Bartholomew, M. "James Lind and scurvy: A reevaluation". *Journal for Maritime Research.* 2002; 4: 1–14. doi:10.1080/021533369.2002.9668317 PMID 20355298.

20. Kassirsky I.A., Plotnikov N.N. Hot climate diseases. M., *Meditsina*, 1964, 456 pp.(in Russian).

21. Meleney H.E. Tropical Medicine in United States Military History. *Bull N Y Acad Med.* 1942; 18(5): 329–337. PMID: 19312268

22. Ivanov K.S., Lobzin Yu. V., Voljanin V.M. Medical care to infectious patients in Afganistan (1979 – 1989). *J Infectologii* 2009; 1:18-22 (in Russian).

23. Utzinger J., Mitchell G. Weiss M.G. Armed conflict, war and public health. *Tropical Medicine and International Health* 2007; V.12 (8): 903–906 doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01885.

24. Plowe C.V. Presidential Address: Tropical Medicine in War and Peace. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 95(1): 5–9. doi: 10.4269/ajtmh.15-0836. PMID: 26711520.

25. Cook G.C.. *Tropical Medicine*, 2008; Academic Press Elsevier L.t.d., 296 pp.

26. Sustainable Development Goals / SDGs/ <https://sdgs.un.org/goals>

27. Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M., Lobzin Yu.V., Razdiakonova I.V. Visceral leishmaniasis in a child: difficulties of diagnosis and treatment. // *Infectology*, 2019. — Vol.1, No. 3. — pp.118-125(in Russian).

28. Weaver, S. C., Charlier, C., Vasilakis, N., Lecuit, M. (2018). Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annual review of medicine* // 2018. — Vol. 69. — P. 395–408. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-105122>

29. Ohimain EI, Silas-Olu D. The 2013- 2016 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Curr Opin Pharmacol.* // 2021. -Vol. 60.- P. 360-365. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.002. PMID: 34537503

30. Backer JA, Wallinga J. Spatiotemporal Analysis of the 2014 Ebola Epidemic in West Africa. *PLoS Comput Biol* // 2016. -Vol.12 . -N.12.-:e1005210. doi: 10.1371/journal.pcbi. PMID: 27930675.

31. Peeters M, Jung M, Ayoub A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* // 2013 Vol.11. -N. 9). — P. 885-96. doi: 10.1586/14787210.2013.825443. PMID: 24011334.

32. www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php

Авторский коллектив:

Бронштейн Александр Маркович – профессор Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н.; тел.: 8 (495)434-30-77, e-mail: bronstein@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович – президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: nidi@niidi.ru

Козлов Сергей Сергеевич – врач клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; профессор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-51, e-mail: infectology@mail.ru

Бирг Анна Борисовна – студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(495)609-14-00, e-mail: annettabirg@gmail.com

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ

С.М. Харит^{1,2}, И.В. Фридман¹

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

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

Efficacy and safety of vector vaccines for the prevention of new coronavirus infection

S.M. Kharit^{1,2}, I.V. Fridman¹

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

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

Резюме

В обзорной статье рассматриваются вакцины против SARS-CoV-2 на основе аденовирусных векторов, применяемые в настоящее время в мире. Описана концепция создания векторных вакцин. Представлены данные клинических исследований по эффективности и безопасности зарегистрированных аденовирусных векторных вакцин для профилактики новой коронавирусной инфекции. Подробно изложена частота развития серьезных нежелательных явлений после их применения. Помимо этого, определена клиническая эффективность векторных вакцин на изменяющиеся генотипы вируса COVID-19.

В обзоре проанализированы данные литературы о безопасности и эффективности применения векторных вакцин против коронавирусной инфекции.

Используемые в настоящее время векторные вакцины против новой коронавирусной инфекции достаточно безопасны и эффективны даже по отношению к новым генотипам вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, аденовекторные вакцины, эффективность и безопасность.

Введение

Вакцины — одно из самых значительных достижений медицины. Но для вакцинологии в XXI в. выявляются новые вызовы, связанные с появлением неизвестных ранее инфекций, изменениями социально-экономических факторов и окружающей среды. Особенно остро встал вопрос создания новейших вакцин в связи с появлением штамма коронавируса SARS-CoV-2, именно его влияние на ситуацию в мире позволило добиться необходимого прогресса в получении эффективных и безопасных вакцин. В настоящем обзоре дается краткое представление о векторных вакцинах для профилактики новой коронавирусной инфекции, их

Abstract

The review article discusses vaccines against SARS-CoV 2 based on adenovirus vectors currently used in the world. The concept of creating vector vaccines is described. The data of clinical studies on the efficacy and safety of registered adenovirus-vector vaccines for the prevention of new coronavirus infection are presented. The frequency of serious adverse events after their use is described in detail. In addition, the clinical efficacy of vector vaccines for changing genotypes of the Covid 19 virus has been determined.

The review analyzes literature data on the safety and efficacy of vector vaccines against coronavirus infection.

The vector vaccines currently used against the new coronavirus infection are quite safe and effective even in relation to the new genotypes of the SARS-CoV 2 virus.

Key words: new coronavirus infection, adenovector vaccines, efficacy and safety.

эффективность и реактогенность, обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19.

Концепция вирусного вектора была введена в 1972 г. [1]. Вирусные векторы являются инструментами генной терапии и вакцин, так как имеют высокую иммуногенность, не требуют адьюванта, стимулируют врожденный иммунный ответ, что приводит к выработке интерферонов и провоспалительных цитокинов, и индуцируют цитотоксический ответ Т-лимфоцитов (CTL). В течение десятилетий многие типы вирусов рассматривались в качестве векторов вакцин, были разработаны генетически измененные векторы для повышения эффективности и безопасности, снижения дозы введения и обеспечения возможности крупномасштабного

производства. Специфические свойства вектора определяются вирусом, от которого он произошел. Наиболее широко используемыми являются вирус вакцинии и аденовирус [2]. Еще в 2009 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) издало руководство по качеству вакцин на основе рекомбинантных вирусных векторов [3].

Рекомбинантные аденовирусные векторы (Ад-векторы) широко используются благодаря высокому уровню экспрессии трансгенов и широкому спектру вирусного тропизма, хорошо изучена структура генома, им можно легко манипулировать, т.е. относительно легко встраивать чужеродные гены. Рекомбинантный геном стабильно сохраняется, и его можно быстро и массово производить. Рекомбинантная вакцина на основе аденовируса может применяться как мукозальная, за счет тропности аденовируса к слизистой. Чтобы безопасно и эффективно использовать аденовирусные векторы у людей, геном аденовируса был усовершенствован. Поскольку большинство людей подвергались воздействию аденовирусов, особенно часто определяют у людей антитела к 5 типу, наличие уже существующего анти-Ад-иммунитета является недостатком Ад-вектора. Аденовирус содержит 3 основных структурных белка — гексон, пентон и фибрин, которые являются основными мишенями гуморального и клеточного иммунного ответа против аденовируса. Антитела против гипервариабельных областей белка гексона преобладают, поэтому модификация этой области была исследована как способ «обойти» уже существующий иммунитет. Большинство Ад-векторов дефектны в плане репликации из-за делеции области вирусных генов E1A и E1B. Дефектные по репликации Ад снизили общую вирулентность векторов, но проводится дальнейшее улучшение профиля клинической безопасности Ад-векторов. Так, модификация фибриллярного белка может изменить тропизм Ад и снизить токсичность для печени. Удаление областей вирусных генов E2 и E4 снижает токсичность — Ад-вектор 2-го поколения. При проникновении в клетку аденовирус активирует несколько сигнальных путей врожденного иммунитета, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, индуцируя цитотоксические клеточные (CTL) ответы. Хотя CTL не обеспечивают стерильную защиту, их преимущество — в ограничении вирусной репликации и снижении тяжести заболевания. Аденовекторные вакцины вызывают сильные и стойкие гуморальные ответы. Разработка вакцин на основе аденовирусов имеет долгую историю. Исследовались вакцины на основе рекомбинантных Ad5-векторов против ВИЧ-1, гриппа, солидных опухолей, туберкулеза [4]. Другие варианты аденовирусов также используются в качестве векторов. Так, на Ad26 прошла 1-ю фазу

клинических исследований вакцина для взрослых против РС-вируса [5]. Первой вакциной также на основе Ad26, одобренной для применения у людей в профилактических целях, была вакцина против лихорадки Эбола под названием Ad26.ZEBOV [6].

Одним из возможных путей преодоления неответственности на аденовирусный вектор является применение аденовирусов, не характерных для человека, в частности, аденовируса шимпанзе ChAdY25. Однако исследование аденовирусов, используемых в качестве векторов по содержанию последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также белкам иммунной системы), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме, установило, что у вектора ChAdY25 — потенциально наибольшее количество гомологичных последовательностей, т.е. риск вызывать неврологические осложнения из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы, а у Ad26 — наименьшее [7].

Вакцина аденовирусная Vaxzevria (Covishield) COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), АстраЗенека и Оксфорд

Vaxzevria (Вакзеврия), или Ковишилд (Индия) представляет собой моновалентную вакцину, состоящую из одного рекомбинантного репликативно-дефицитного вектора аденовируса шимпанзе (ChAdOx1), кодирующего гликопротеин S SARS-CoV-2 в тримерной конформации до слияния. После введения гликопротеин S SARS-CoV-2 экспрессируется локально и вызывает стимулирование нейтрализующих антител и клеточного ответа. Одна доза (0,5 мл) содержит не меньше чем $2,5 \times 10^8$ Inf.U гликопротеина шипа SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S). Производится вакцина в клетках генетически модифицированной почки эмбриона человека (HEK) 293 с помощью рекомбинантных технологий ДНК. Каждая доза (0,5 мл) содержит примерно 2 мг этанола.

Vaxzevria используется для вакцинации лиц 18 лет и старше, двукратно с интервалом 4–12 недель (от 28 до 84 дней). Нет данных о взаимозаменяемости с другими вакцинами против COVID-19, поэтому первичная вакцинация рекомендована двумя дозами Vaxzevria [8].

Безопасность и эффективность у детей и подростков (младше 18 лет) не изучались. Противопоказаниями к вакцине являются анафилаксия к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, указание на тромбоз с синдромом тромбоцитопении (TTS) после предшествующей дозы вакцины, эпизоды синдрома капиллярной утечки и поперечного миелита в анамнезе. Вакцинацию не проводят при острой тяжелой лихорадке или остром заболевании, однако наличие

незначительной инфекции и/или субфебрильной температуры не требует откладывания вакцинации.

Защита начинается примерно через 3 недели после первой дозы вакцины, но некоторые индивиды могут быть защищены только через 15 дней после введения второй дозы. Как любая вакцина, Vaxzevria не обеспечивает 100% защиту всех привитых. Эффективность Vaxzevria может быть ниже у лиц с ослабленным иммунитетом.

Согласно предварительно проведенному анализу клинических исследований, эффективность в отношении снижения госпитализации у привитых двукратно с любым интервалом (в диапазоне от 3 до 23 недель) составила 62,6%. У всех участников, получивших хотя бы одну дозу, начиная с 22-го дня после ее введения, не было зарегистрировано (0,0%, N = 8032) случаев госпитализации с COVID-19, в то время как у получивших плацебо – 14 (0,2%, N = 8026) случаев, включая 1 летальный исход. У участников, имевших одно или более сопутствующих заболеваний, эффективность вакцины составила 58,3% (95% ДИ: 33,6; 73,9), в группе привитых заболело 25 из 2068 (1,2%) против 60 (2,9%) случаев COVID-19 в группе контроля (N = 2 040).

Оценка реактогенности проводилась исходно на основании данных клинических испытаний I/II, II/III и III фаз в Великобритании, Бразилии и ЮАР и дополнительной III фазы в США, Перу и Чили. В общей сложности 56 124 участника старше 18 лет были рандомизированы, и из них 33 869 получили по крайней мере одну дозу Vaxzevria, 31 217 получили две дозы. Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями были болезненность в месте инъекции (68%), головная боль (53%), усталость (53%), миалгия (44%), недомогание (44%), пирексия [33%], лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ [8%], озноб (32%), артралгия (27%) и тошнота (22%). Большинство из этих побочных реакций были легкой или средней степени тяжести и обычно проходили в течение нескольких дней после вакцинации. По сравнению с первой дозой после второй побочные реакции были менее частыми. Реакции реже отмечали среди пожилых людей (≥ 65 лет).

Аденовирус-векторная вакцина COVID-19 Janssen Pharmaceutical/Johnson & Johnson

27 февраля 2021 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) выдало разрешение на экстренное использование (EUA) для вакцины COVID-19 (Janssen Biotech, Inc., фармацевтическая компания Janssen Pharmaceutical, Johnson & Johnson) на основе нереплецирующегося вектора аденовируса 26 типа. 28 февраля 2021 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) выпустил

временную рекомендацию по ее использованию в качестве первичной вакцинации в одной дозе у лиц в возрасте ≥ 18 лет. 13 апреля 2021 г. CDC и FDA рекомендовали приостановить использование вакцины Janssen COVID-19 после сообщений о тромбозе с синдромом тромбоцитопении. ACIP на экстренном совещании подтвердил свою временную рекомендацию по использованию вакцины Janssen COVID-19 у лиц в возрасте ≥ 18 лет, но включил предупреждение о редких случаях тромбообразования после вакцинации, в основном среди женщин в возрасте 18 – 49 лет. В июле после рассмотрения обновленной оценки соотношения пользы и риска с учетом рисков синдрома Гийена – Барре (СГБ) и ТТС, ACIP вновь пришел к выводу, что преимущества вакцинации вакциной Janssen COVID-19 перевешивают риски. Однако в связи с выявлением новых случаев 16 декабря 2021 г. ACIP провел экстренное совещание для оценки соотношения пользы и риска вакцины Janssen COVID-19 и вынес рекомендацию по преимущественному использованию мРНК вакцин COVID-19 для первичной и бустерной вакцинации для всех лиц в возрасте ≥ 18 лет. Вакцина Janssen COVID-19 может быть применена в некоторых ситуациях, в том числе для лиц с противопоказаниями к мРНК-вакцинам [9].

Безопасность векторных аденовирусных вакцин Vaxzevria и Janssen

В марте – апреле 2021 г. впервые были опубликованы данные о редком серьезном побочном проявлении вакцин на основе аденовирусных векторов Vaxzevria и Covishield – вакцино-индуцированном синдроме тромбоза с тромбоцитопенией (ВИТТ). Риск оценивался как очень низкий [10]. Брайтоновской коллаборацией, являющейся независимой международной организацией, изучающей безопасность вакцин, дано определение случая и названы признаки тромбозов и тромбоцитопений, связанных с аденовекторными вакцинами [11]. Одной из основных клинических характеристик синдрома является специфическая локализация тромбов (в сосудах головного мозга и брюшной полости). Подозрение вызывают случаи необычных, сильных, постоянных головных болей или болей в брюшной полости и в ногах, одышка в промежутке от 4 до 20 дней после прививки вакциной против COVID-19 на основе аденовирусного вектора (рис. 1). ВИТТ является нетипичной, так как все формы тромботических событий происходят в ассоциации с тромбоцитопенией (от 10 000 до 100 000 кл/мкл). В общей популяции тромбы церебральных вен и крупных сосудов головного мозга встречаются у 3–4 на миллион человек в год, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и легочной эмболии – у 1

из 1000 человек в год. Однако диагностика затруднена, и эти оценки, вероятно, ниже истинной заболеваемости. Частота ВИТТ по исследованиям, проведенным в Европе и Великобритании, составляет примерно 1 на 100 000–250 000 получателей вакцины, частота тромбоза церебрального венозного синуса (ТЦВС) – 1 на 100 000 получателей вакцины ChAdOx1 и 1 на 1 000 000 получателей вакцины Ad26.COV2.Sv.28. Более 90% пациентов с CVST были моложе 60 лет, причем первоначально соотношение женщин и мужчин – 2,5:1, а в США все пациенты, получившие вакцину Ad26.COV2.S и развившие ТЦВС с ВИТТ, были женщинами. Симптомы появляются в среднем на 10-й (5–24) день после вакцинации ChAdOx1 и 8-й (6–15) день после вакцины Ad26.COV2.S.13. У большинства пациентов ранее не было нарушений коагуляции [8, 12, 13]. На 31 июля 2021 г. в мире было зарегистрировано в общей сложности 1503 случая на 592 миллиона доз вакцины Vaxzevria, введенных по всему миру к 25 июля 2021 г. Также были выявлены редкие формы тромбоза венозного синуса без тромбоцитопении [14]. В сентябре 2021 г. ЕМА опубликовала результаты спонтанно зарегистрированных случаев тромботического тромбоцитопенического синдрома (ТТС), который свидетельствует, что синдром практически с равной вероятностью возникает у мужчин и женщин и в любом возрасте: 43% случаев ТТС у мужчин и 37% у лиц старше 60 лет.

В ноябре были опубликованы обновленные данные по безопасности Vaxzevria на 28 октября 2021 г. В ЕС/ЕЭЗ было применено примерно 68,8 млн доз вакцины и зарегистрировано 214 528 случаев подозрения на побочные эффекты методом спонтанных сообщений EudraVigilance; 1259 из них – о летальном исходе [15].

На декабрь 2021 г. Великобритания сообщила о 428 случаях тромбозов с тромбоцитопенией, т.е. 15,3 на 1 000 000 доз (49 млн доз вакцины AstraZeneca применено) – 50% случаев у женщин, возраст заболевших 18–93 года. Большая часть случаев возникла после применения первой дозы вакцины, 47 – после второй. Зарегистрированы 74 смертельных исхода (17%), 6 из них после 2-й дозы вакцины.

После вакцины Janssen COVID-19 в США тромбозы с тромбоцитопеническим синдромом (ТТС) до 31 августа 2021 г.: 54 случая, что составило 3,83 на 1 млн доз вакцины Janssen. Самые высокие показатели ТТС среди женщин в возрасте 30–39 лет (10,6 на миллион доз) и 40–49 лет (9,0 на миллион доз). До 2 декабря 2021 г.: 9 случаев смерти от ТТС после вакцины Janssen COVID-19, общий показатель 0,57 на миллион доз Janssen. Смертность от ТТС наиболее высока среди женщин 30–39 лет (1,93 на миллион доз) и 40–49 лет (1,8 на 1 млн доз) [16]. В докладе Комитета по иммунизационной практике США от 16 декабря 2021 г. дана частота

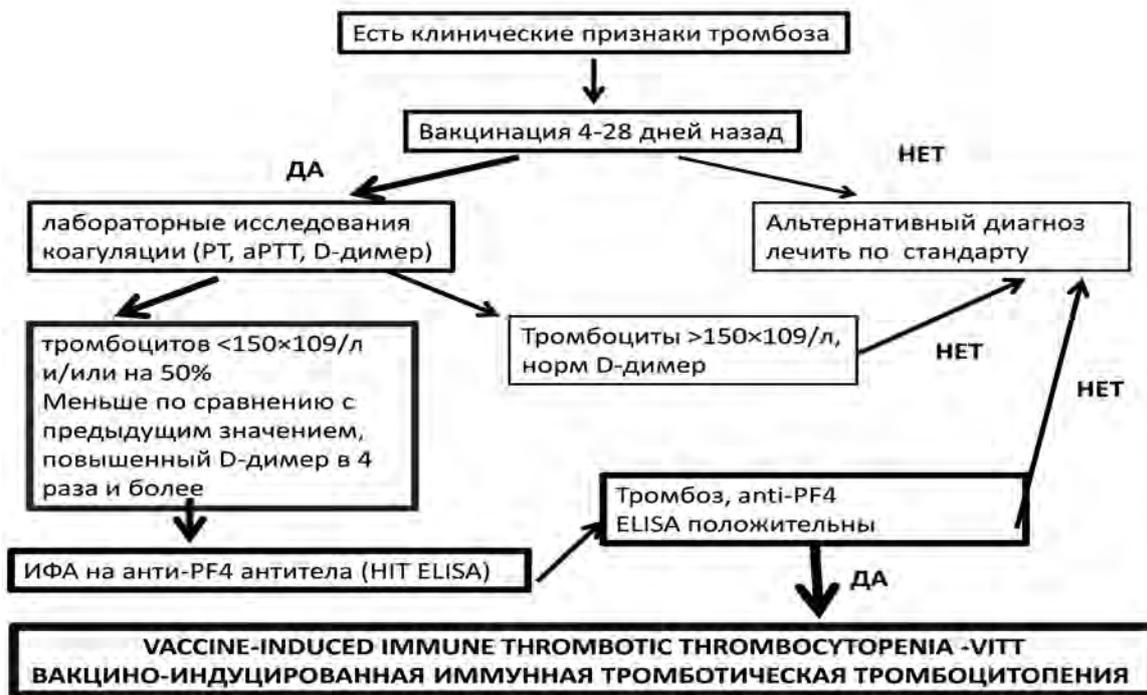


Рис. 1. Схема дифференциального диагноза при развитии тромбоза (адаптировано из [12, 13])

TTS в среднем 3,83 на 1 млн доз вакцины Johnson (табл. 1) [17].

Учитывая выявленные осложнения, медицинским работникам рекомендовано инструктировать пациентов о немедленном обращении за медицинской помощью, если у них развиваются одышка, боль в груди, отек ног, боль в ногах, постоянная боль в животе после вакцинации, сильные или постоянные головные боли, ухудшение зрения, спутанность сознания или судороги, спонтанные кровотечения, кровоподтеки на коже (петехии). Лица, у которых диагностирована тромбоцитопения в течение 3 недель после вакцинации, должны быть активно обследованы на наличие признаков тромбоза. Те, у которых наблюдается тромбоз в течение 3 недель после вакцинации, должны быть обследованы на предмет тромбоцитопении.

Еще одним нежелательным явлением после вакцинации Vaxzevria и Janssen [18] отмечен синдром утечки капилляров (capillary leak syndrome – CLS) – редкое заболевание (частота 0,21 на 1 млн введенных доз), характеризующееся острыми эпизодами отеков, в основном, конечности, гипотензией, гемоконцентрацией и гипоальбуминемией, который требует интенсивной поддерживающей терапии. Лицам с известным анамнезом CLS противопоказано применение аденовекторных вакцин.

По данным на 24 июля 2021 г. в системе VAERS было выявлено 130 сообщений о предполагаемых синдромах Гийена – Барре (СГБ) после вакцинации Janssen, средний возраст – 56 лет (45–62 года), 111 человек (86,0%) были моложе 65 лет; 77 – мужчин (59,7%). Среднее время после вакцинации до начала СГБ составило 13 дней (10–18 дней), при этом 105 случаев (81,4%) начались в течение 21 дня и 123 (95,3%) – в течение 42 дней. 121 сообщение (93,1%) было серьезным, включая 1 смерть. Примерно на 13 209 858 использованных доз вакцины показатель составил 1 случай СГБ на 100 000 доз.

Показатели были повышены во всех возрастных группах, за исключением лиц в возрасте от 18 до 29 лет. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной небольшой, но статистически значимой проблеме развития синдрома Гийена – Барре после вакцины Janssen [19,20]. На 31 августа 2021 г. GBS регистрировался в 7–8 случаях на 1 млн введенных доз, причем 64% было зарегистрировано в США. Средний и медианный возраст составил 53,1 и 55 лет соответственно с диапазоном от 22 до 87 лет, среди заболевших было больше мужчин (64%), чем женщин (36%). Среднее и медианное время наступления события после вакцинации составило 36 дней и 14 дней соответственно. Годовая фоновая заболеваемость GBS оценивается в 4,15 на 100 000 человек. Исходя из 42-дневного окна риска для GBS после вакцинации, это приблизительно соответствует фоновому риску 4–5 случаев на 1 млн [21, 22]. Для Vaxzevria Астра Зенека по состоянию на 27 июня 2021 г. в Eudra Vigilance было зарегистрировано 227 случаев заболевания СГБ, а по состоянию на 20 июня 2021 г. было введено около 51,4 миллиона доз [22–25].

Помимо этого, после вакцинации Vaxzevria и Janssen было зафиксировано 38 случаев поперечного миелита в мире: 25 случаев на 1,391 млрд доз для Vaxzevria и 13 случаев на 33 584 049 доз вакцины COVID-19 Janssen. Эти случаи относятся к подозреваемым, а не установленным. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) рекомендовал внести изменения в информацию о препаратах Vaxzevria и Janssen, включив это предупреждение, чтобы повысить осведомленность медицинских работников и людей, получающих вакцины. Поперечный миелит был обозначен как побочное проявление неизвестной частоты [26].

В связи с выявленными серьезными осложнениями ряд стран Европы изменил показания к использованию векторных аденовирусных вакцин (табл. 2) [27].

Таблица 1

Частота случаев TTS после применения вакцины Janssen (данные ACIP на декабрь 2021 г.)

Возраст, лет	Женщины			Мужчины		
	TTS	Число доз вакцины	Частота на 1 000 000 доз	TTS	Число доз вакцины	Частота на 1 000 000 доз
18–29	5	1 089 649	4,59	3	1 565 212	1,92
30–49	21	2 145 881	9,79	8	2 836 890	3,17
50–64	9	2 002 984	4,49	5	2 338 263	2,14
65+	2	1 096 923	1,82	0	1 004 285	0
Всего	37	6 335 437	5,84	17	7 744 650	2,20

Рекомендации по применению разных вакцин в 21 стране Европы

Страна	Comirnaty	Spikevax	Vaxsevria	Janssen
Австрия	Предпочтительна беременным женщинам	≥ 30, в том числе для беременных ≥30		
Бельгия			≥41 года	≥41 года
Хорватия			≥50 лет	
Кипр	Предпочтительно для лиц <50 лет	Предпочтительно для лиц <50 лет	Не показана людям с TTS	Не показана с синдромом капиллярной утечки в анамнезе
Дания			Возможно тем, кто хочет, после консультации с врачом	
Эстония			≥ 50 лет	
Финляндия		≥30 лет	>65 лет	
Франция		≥30 лет	≥55 лет	≥ 55 лет
Германия	Рекомендована беременным	≥ 30, в том числе для беременных ≥30	≥60 лет	≥ 60 лет
Греция			≥ 30 лет	
Исландия		Остановлено или бустер для >60 лет	>55 лет женщины, >40 мужчины, не имеющие риска тромбоза	
Ирландия			≥50 – 69 лет	≥50 – 69 лет, < 50 лет, если нет 2 мРНК, не рекомендована беременным
Италия			≥ 60 лет	≥ 60 лет
Люксембург	<30 лет и беременные 30 – 54 лет – при риске тяжелого COVID19		30 – 54 – желающим ≥55 лет	≥30 лет
Мальта			18 – 70 лет	
Нидерланды	Рекомендована беременным		Не используется	Только по запросу для ≥ 18 лет (беременные исключаются, а группам риска рекомендуется мРНК-вакцина)
Норвегия		≥ 18 лет	Не используется	Только в специальных ситуациях
Португалия			≥60 лет	≥50 лет и мужчинам <50 лет
Испания	Людям ≥70 лет, беременным, группам риска, другим в зависимости от доступности		≥ 60 лет	>40 лет и социально уязвимым
Швеция		Приостановлена родившимся в 1991 г. и позже	≥ 65 лет	Приостановлена
Словения			Только при противопоказании к другим вакцинам	

Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V)

Российские комбинированные векторные вакцины «Гам-КОВИД-Вак», разработанные в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, получены биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препараты состоят

из 2 компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I), и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II). Вакцина вводится с интервалом 21 день между первым компонентом и вторым, при удлинении сроков не-

обходимо ввести вакцину при появлении возможности.

В 3 фазе клинических исследований [28], в которую были включены 21 977 взрослых в период с 7 сентября по 24 ноября 2020 г., они были случайным образом распределены в группу вакцинации ($n = 16\,501$) или плацебо ($n = 5476$), из них 19 866 получили две дозы вакцины или плацебо и включены в первичный анализ. Через 21 день после введения первой дозы вакцины (день введения дозы 2) у 16 (0,1%) из 14 964 участников вакцинации и 62 (1,3%) из 4902 человек в группе плацебо был подтвержден COVID-19; эффективность вакцины составила 91,6% (95% ДИ 85,6 – 95,2).

Большинство зарегистрированных в клиническом исследовании нежелательных явлений относились к 1 степени (7485 [94,0%] из 7966 случаев). Серьезные побочные эффекты имели 45 (0,3%) из 16 427 участников в группе вакцинации и 23 (0,4%) из 5435 участников в группе плацебо, ни одно не считалось связанным с вакцинацией независимым комитетом мониторинга данных. В ходе исследования было зарегистрировано 4 случая смерти (3 [$<0,1\%$] из 16 427 участников в группе вакцинации и 1 [$<0,1\%$] из 5435 участников в группе плацебо), ни один из которых не был связанным с вакциной.

В постмаркетинговом наблюдении в Сан-Марино изучена реактогенность вакцины у привитых старше 60 лет. Средний возраст участников составил 68 лет. Среди привитых 56% составляли женщины. После первой дозы местные и общие реакции наблюдали в 16,4% и 25,8%. После второй дозы – в 31,9% случаев, причем у 18,5% были только системные реакции и у 16,1% только местные. Чаще отмечали местную боль (24,8% для первой дозы и 43,8% для второй), астению (23,8% и 31,9%), головную боль (18,5% и 21,0%) и боли в суставах (16,5% и 21,9%). При развитии реакций после первой дозы у 81,8% отмечены реакции на вторую, что чаще ($P < 0,001$), чем у тех, у кого не было реакций на первое введение (18,2%). Промежуточный анализ подтвердил хороший профиль переносимости Спутника V (Gam-COVIDVac) в возрастной группе старше 60 лет после обеих доз [29].

В Аргентине при наблюдении за 707 медицинскими работниками (средний возраст 35 лет, 67% женщин), привитыми вакциной Спутник V, о побочных проявлениях сообщили 71,3%, по крайней мере об одном – 6,3 на 1000 человеко-часов. У 54% была болезненность в месте инъекции, у 11% – покраснение и отек. Среди общих реакций в 40% лихорадка, 5% – диарея 68% – мышечные боли. У 5% были побочные явления, которые требовали медицинского обследования. Реакции чаще отмечались среди женщин (65,4% против 50%; ОР 1,38, 95%ДИ 1,13 – 5,38) и в возрасте моложе 55 лет (72,8% про-

тив 32% ; ОР 2,66, 95% ДИ 1,32 – 1,68). Иммунитет сформировали 96,6% привитых [30].

Влияние вакцины Спутник V на фертильность. Проведены 2 исследования. В проспективное исследование были включены 51 женщина, все привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения были возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, нормальный овариальный резерв, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Исследование проводили дважды – перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалось количество антральных фолликулов (КАФ) при УЗИ органов малого таза, определение уровня АМГ, ФСГ, ТТГ и эстрадиола в крови, антифосфолипидных антител (АФА) классов М и G к кардиолипину (аКЛ), а2-гликопротеину-1 (а2-ГП-1), аннексину V (аAnV), фосфатидилсерину (аФС), а также IgG антитела к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа. Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста (≥ 37 лет). Уровень АФА, ФСГ и АМГ после вакцинации не отличался от исходного. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация женщин репродуктивного возраста вакциной Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин [31].

В небольшое исследование были включены 10 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе. 6 вакцинировались векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V»), 4 мужчин были включены в группу контроля. Мужчинам, вакцинированным от COVID-19, был выполнен анализ экспрессии генов в образцах эякулята методом РНК-секвенирования до вакцинации и через 75 дней после введения второго компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Мужчинам группы контроля был проведен анализ с аналогичным временным интервалом. Сравнительный анализ паттерна экспрессии генов в образцах эякулята, полученных до и после вакцинации от COVID-19, не выявил статистически значимых изменений. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») на молекулярно-генетические характеристики эякулята [32].

Безопасность вакцины Спутник V. В Аргентине с использованием национальной системы выявления побочных проявлений после иммунизации ESAVI, использующей пассивную систему

регистрации, проведено изучение безопасности вакцины Спутник V [33]. За время, включенное в отчет, было применено 1 450 974 доз вакцины. Результаты свидетельствуют о высокой безопасности Спутник V: частота выявленных анафилактик, тромбоцитопений и синдрома Гийена – Барре была меньше, чем зарегистрировано при использовании других векторных препаратов (табл. 3).

Эффективность вакцины Спутник V. Клиническая эффективность вакцинации в реальной прак-

тике оценивалась по предупреждению развития поражения легких в случае прорывных заболеваний у привитых по сравнению с непривитыми (по данным компьютерной томографии). У лиц с подтвержденной инфекцией SARSCoV2, которые были направлены на компьютерную томографию в 2 амбулаторных центра с 3 июля по 9 августа 2021 г., был оценен прививочный анамнез – наличие полной (>14 дней после второй дозы) и частичной вакцинации (>14 дней после первой дозы). Было включено

Таблица 3

Частота зарегистрированных побочных проявлений в Аргентине при использовании 1 450 974 доз вакцины Спутник V

Классификация	Диагноз	№	%
Сопутствующие события (n = 23 804; 96,4%) Показатель/100 000 введенных доз: 1640,5	Головная боль и/или миалгии и/или артралгии и/или астения	8210	33,2
	Лихорадка с головной болью и/или миалгией и/или артралгией	9407	38,1
	Лихорадка как единственный признак	2,065	8,3
	Местная боль/местная реакция/местная парестезия/местные аденопатии	2306	9,3
	Аллергия легкой и средней степени тяжести	362	1,46
	Анафилаксия	5	0,02
	Иммунная тромбоцитопения	2	0,008
	Желудочно-кишечные симптомы с лихорадкой или без нее (диарея, рвота, тошнота, металлический привкус во рту)	1,447	5,98
Неопределенные (n = 2; 0,0081%)	Синдром Гийена – Барре	1	0,004
	Анафилаксия	1	0,004
Беспокойство при вакцинации	Липотимия, синкопе, нервозность	147	0,59
Программные ошибки (n = 322; 1,3%)	Предварительное введение плазмы	1	0,004
	Компонент 2 в качестве 1-й дозы	8	0,032
	Беременность	10	0,04
	Ошибка места введения	3	0-001
	Грудное вскармливание	10	0,04
	Прочее (COVID-19 активен до вакцинации, иммуносупрессия, не соблюден минимальный интервал, совместное применение с другой вакциной, предварительное разрешение на беременность и грудное вскармливание и т.д.)	290	0,01
Событие, не связанное с вакцинацией (случайное)	Травма головы до вакцинации; фарингит; острая инфекция COVID-19, внезапная сердечная смерть, опоясывающий герпес, гипергликемия, легочная тромбоэмболия, артериальная гипертензия, мочевиная инфекция, эпистаксис, гематурия, синдром Гийена – Барре, острый коронарный синдром, катаракта, почечная колика, эпилепсия, ателектаз, внутрибольничная пневмония, радикулопатия вследствие сдавления спинного мозга)	166	0,67
Безрезультатно	Острый перикардит, аборт в 1-м триместре	2	0,008
Нет клинических данных		124	0,5
Анализируется		123	0,5
Итого		24 689	100

13 894 пациента, 1291 (9,3%) получивших две вакцинации более 2 недель назад. Защитный эффект вакцины увеличивался с увеличением повреждений легких. При любых признаках повреждения легких — 54% (95% ДИ: 48–60), в случае поражения более чем на 50% защитный эффект составил 76% (95% ДИ: 59–86). У невакцинированных пациентов наблюдалось резкое увеличение вероятности госпитализации с возрастом [34].

В популяционном сравнительном исследовании в Венгрии [35] в период с 22 января 2021 г. по 10 июня 2021 г. 3 744 066 человек были привиты BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), HB02 (Sinopharm), Gam-COVID-Vac (Sputnik-V), AZD1222 (AstraZeneca) или мРНК-1273 (Moderna) вакцины. Эффективность против инфекции SARS-CoV-2 оказалась для PfizerBioNTech — 83,3% (95% ДИ 82,6–83,9%); Модерна — 88,7% (95% ДИ 86,6–90,4%); Спутник V — 85,7% (95% ДИ 84,3–86,9%); АстраЗенека — 71,5% (95% ДИ 69,2–73,6%); Синофарм — 68,7% (95% ДИ 67,2–70,1%).

Эффективность вакцины Спутник V против инфекции SARS-CoV-2 через 7 дней после второй дозы была 85,7%, а в отношении смерти, связанной с COVID-19, — от 95,4% до 100% в разных возрастных когортах. Реальные данные эффективности вакцины Спутник V в большой популяции из 820 560 вакцинированных венгерских лиц подтверждают опубликованные результаты клинических испытаний III фазы. При этом исследование показало скорректированные показатели эффективности для вакцины Pfizer-BioNTech (привито 1,497,011 человек) — 83,3% и 84% против инфекции SARS-CoV-2 через ≥ 7 и ≥ 14 дней после второй дозы, что ниже, чем сообщалось в клинической фазе III.

Иммунологическая эффективность вакцины Спутник V. Исследование в Аргентине показало, что 94% наивных участников к 21-му дню после получения первой дозы вакцины Спутник V имели IgG антитела против спайка и с нейтрализующей активностью к SARS-CoV-2. При этом авторы ссылаются, что другая векторная вакцин AstraZeneca демонстрирует только 76% эффективности после первой дозы (ДИ 59,3–85,9%). Однократная доза Спутника V вызывала более высокие уровни антител и способность нейтрализовать вирус у ранее инфицированных людей, чем у наивных, получающих полный курс из 2 доз. С точки зрения авторов, высокий уровень сероконверсии после однократной дозы у наивных участников предполагает возможность отсрочки введения второй дозы для увеличения числа первично вакцинированных людей, в условиях недостаточного количества вакцин в ряде стран [35].

Отечественными авторами показана нейтрализующая эффективность вакцины Спутник V в отношении вариантов коронавируса, вызывающих озабоченность. Не выявлено существенного раз-

личия вирус-нейтрализующей активности (ВНА) сывороток, полученных от людей, вакцинированных Спутник V, по отношению к B.1.1.7, B.1.617.3 и локальным генетическим линиям B.1.1.141 (T385I), B.1.1.317 (S477N, A522S), циркулирующим в Москве. Но для B.1.351, P.1 и B.1.617.2 (Бета, Гамма и Дельта) наблюдалось статистически значимое снижение в 3,1, 2,8 и 2,5 раза соответственно, но менее существенное, чем в публикациях по другим вакцинам, как отмечают авторы [36].

Одно из последних опубликованных сравнительных исследований по эффективности нейтрализации сывороток против SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) по сравнению с эталонным вариантом Wuhan D614G (B.1) у лиц, вакцинированных 2 дозами Спутника V или BNT162b2, в различные временные точки до 6 месяцев после вакцинации показало, что для группы вакцинированных Спутник V снижение уровня нейтрализующих антител (NtAb) к варианту омикрон составило 8,1 раза, а для группы вакцинированных BNT162b2 — 21,4 раза. Анализ показал, что 74,2% сывороток вакцинированных Спутник V и 56,9% вакцинированных BNT162b2- имели нейтрализующие антитела к варианту SARS-CoV-2 омикрон [37].

Аденовирусно-векторная вакцина Конвидеция

Вакцины Ad5-nCoV — однодозовая на аденовирусном векторе типа 5 (Ad5), экспрессирующем белок- SARS-CoV-2- spike protein, разработана китайской фирмой Can-Sino. Опубликованы результаты 3-й фазы двойного слепого, рандомизированного, международного, плацебо-контролируемого исследования фазы 3 у взрослых в возрасте от 18 лет в исследовательских центрах в Аргентине, Чили, Мексике, Пакистане и России.

Одна доза Ad5-nCoV показала эффективность 57,5% (95% ДИ 39,7–70,0, $p=0-0026$) в отношении ПЦР-подтвержденной инфекции COVID-19 в течение 28 дней или более после вакцинации (21 250 участников). Не было выявлено существенной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений — 14% [0–1%] из 18 363 привитых Ad5-nCoV и 10% [0–1%] из 18 354 получивших плацебо. Наиболее частыми реакциями были местные реакции — 44% у привитых и 30–6% в случае плацебо. Вакцина подана для одобрения в ВОЗ и получила его 19 мая 2022 г. [<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccines-covid-19-vaccine-eul-issued/>].

Вакцинация в условиях изменения возбудителя

В период с 20 декабря 2021 г. по 2 января 2022 г. в 21 стране ЕС/ЕЭЗ с адекватным объемом секвенирования сообщалось об оценочной распространенности омикрона на уровне 46%. Показатели

заболеваемости и госпитализации были высокими и увеличивались в большинстве стран. Первые исследования показали, что существующие вакцины могут быть менее эффективными против варианта омикрон, хотя по-прежнему обеспечивают защиту от госпитализации и тяжелого течения заболевания. Европейский CDC считает, что, учитывая значительный рост случаев заболевания, связанного с вариантом омикрон, любые потенциальные преимущества от снижения тяжести инфекции будут недолговечными за счет увеличения общего числа заболевших и развития у людей с факторами риска неблагоприятных исходов [39].

Несмотря на то, что прорывные инфекции у людей, которые полностью вакцинированы, происходят, ожидается, что имеющиеся вакцины защитят от тяжелых заболеваний, госпитализаций и смертей. Мутации в вирусе не должны сделать вакцины полностью неэффективными, и они остаются лучшей мерой для защиты людей от COVID-19, замедления передачи и снижения вероятности появления новых вариантов. Взвешивая пользу и риски используемых сегодня вакцин, ВОЗ однозначно высказалась за важность продолжения массовой иммунизации [40].

Мутации вируса являются проблемой, приводящей к снижению эффективности вакцинации против SARS-CoV-2. Это определяет поиски решения, создание новых вакцин. Уже в ноябре 2021 г. компания Пфайзер объявила о работе над созданием специфической вакцины для штамма омикрон (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>). Активно обсуждается и возможность разработки пансарбековиральной вакцины [41].

Второе поколение вакцин должно привести к выработке нейтрализующих антител против сайтов, которые эволюционно консервативны во всем семействе сарбековиралов, что предупредит ускользание вариантов SARS-CoV-2 от поствакцинального иммунитета [42]. В настоящее время ВОЗ призывает активнее продолжать вакцинацию, несмотря на снижение эффективности вакцин. «Мы должны использовать инструменты, которые у нас есть, даже если мы продолжаем совершенствовать эти инструменты. Мы все в безопасности, только если все в безопасности». Вакцинация остается важной частью подхода к борьбе с продолжающейся пандемией. В соответствии с рекомендациями национальных органов власти необходимо продолжать усилия по увеличению охвата вакцинацией лиц, которые в настоящее время не вакцинированы или вакцинированы частично, а также ускорить внедрение бустерных доз [43].

Литература

1. Jackson, D.A.; Symons, R.H.; Berg, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972, 69, 2904–2909.
2. T. Ura, K. Okuda, M. Shimada Developments in Viral Vector-Based Vaccines *Vaccines* 2014, 2(3), 624-641.
3. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 24 June 2010 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Committee for Medicinal Product for Human Use.
4. Jun Chang Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development *Immune Netw.* 2021 Feb;21(1).
5. K. Williams, A. R. Bastian, R. A. Feldman. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥60 Years *The Journal of Infectious Diseases* © 2020;222:979–88.
6. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 22–24 March 2021: conclusions and recommendations. *Ebola vaccines*. P.203-205
7. Харченко, Е.П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов / Е.П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (5). – С. 4–17.
8. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
9. S.E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi and et. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, December 2021 *MMWR / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3*
10. Анализ последних данных о редких неблагоприятных случаях тромбоза после введения вакцин против COVID-19 компании AstraZeneca (Vaxzevria и Covishield) 16 апреля 2021 г. [https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
11. Updated Brighton Collaboration Case Definition for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Robert T. Chen MD MA, Scientific Director, Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/TTS-Updated-Brighton-Collaboration-Case-Defintion-Draft-Nov-11-2021.pdf>
12. J.G. Rizk A.Gupta, P. Sardar, B. M. Henry, J.C. Lewin, G. Lippi, C.J. Lavie. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine – Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Cerebral Venous Sinus Thrombosis A Review *JAMA Cardiol.* 2021; 6(12):1451-1460. doi:10.1001/jamacardio.2021.3444
13. Y. Liu, Z. Shao, H. Wang SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia *Thrombosis Research* 209 (2022) 75–79.
14. 8 September 2021 corr1 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf
15. EMA 11 November 2021 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf

16. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the Evidence to Recommendation Framework Sara Oliver, MD MSPH ACIP Meeting December 16, 2021.
17. I. See Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Dec 16, 2021.
18. J Robichaud, C. Côté, F. Côté Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford – AstraZeneca) vaccination CMAJ, 2021, August, 30; 193:E1341-4. doi: 10.1503/cmaj.211212
19. A. M. Hause, J. Gee, J. Baggs, W.E. Abara, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021, Morbidity and Mortality Weekly Report / Vol. 70 / No. 31 August 6, 2021/1053-1058 MMWR / August 6, 2021 / Vol. 70 / No. 31
20. E. Jane Woo, A. Mba-Jonas; R. B. Dimova, et al. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February–July 2021 JAMA. 2021;326(16):1606-1613. doi:10.1001/jama.2021.16496 Published online October 7, 2021
21. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.1>
22. ACIP Presentation, Dr. Alimchandani: July 22, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/02-COVID-Alimchandani-508.pdf>
23. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
24. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 – 8 July 2021 meeting: Recommended an update to the product information to include a warning for Guillain-Barre syndrome (GBS) reported following vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine References: 06 Public Safety Update_VAXZEVRIA_14 July 2021 (europa.eu) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021 | European Medicines Agency (europa.eu)
25. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123-33.
26. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 -13 January 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
27. Technical report overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>
28. D. Y Logunov, I.V Dolzhikova, D.V Shcheblyakov, A. I Tukhvatulin, O. V Zubkova, A.S Dzhazullaeva, A., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, *Lancet* 2021; 397: 671–81 Published Online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
29. M. Montalti, G. Soldà, Z. Di Valerio, A. Salusolia, et al. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVIDVac) in the Republic of San Marino: an observational study using active surveillance Authors medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256509>; this version posted May 5, 2021
30. V. Pagotto, A. Ferloni, M. Soriano. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>.
31. Долгушина, Н.В. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста / Н.В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 7. — С. 81–86.
32. Адамян, Л.В. Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2021. — № 27 (5). — С. 8–12.
33. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 10° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas 02 de abril de 2021 Este informe fue realizado por profesionales de la DiCEI del Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa).
34. A. Barchuk, M. Cherkashin, A. Bulina, et al. Vaccine Effectiveness against Referral to Hospital and Severe Lung Injury Associated with COVID-19: A Population Based Case Control Study in St. Petersburg, Russia medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>
35. A. H. Rossi, D. S. Ojeda, A. Varese, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose/Cell Reports Medicine 2, 100359, August 17, 2021.
36. A. Gushchin, I. V. Dolzhikova, A. M. Shchetinin, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants Vaccines 2021, 9, 779.
37. D. Lapa, D. Grousova, G. Matusali, S. Meschi, F. Colavita, et al. Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals medRxiv preprint; this version posted January 19, 2022.
38. S. A. Halperin, L. Ye, D. MacKinnon-Cameron, B. Smith, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet* 2022; 399: 237–48 Published Online December 23, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7)
39. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 13 January 2022) EU/EEA <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-13-january-2022>
40. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Forest Plots Updated November 4, 2021, Prepared by: International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization.
41. D. L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptor-binding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, *Immunity* 54, 2908–2921.
42. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines – from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access – in WHO's. Vaccines Explained series. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>.
43. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022.

References

1. Jackson, D.A.; Symons, R.H.; Berg, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972, 69, 2904–2909.
2. T. Ura, K. Okuda, M. Shimada Developments in Viral Vector-Based Vaccines *Vaccines* 2014, 2(3), 624-641.
3. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 24 June 2010 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Committee for Medicinal Product for Human Use.
4. Jun Chang Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development *Immune Netw.* 2021 Feb;21(1).
5. K. Williams, A. R. Bastian, R. A. Feldman. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥60 Years *The Journal of Infectious Diseases* © 2020;222:979–88.
6. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 22–24 March 2021: conclusions and recommendations. *Ebola vaccines.R.*203-205
7. Harchenko E. P. Vakciny protiv Covid-19: sravnitel'naya ocenka riskov adenovirusnyh vektorov. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* 2020; 19 (5): 4–17.
8. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
9. S.E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi and et. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, December 2021 *MMWR / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3)*
10. Analiz poslednih dannyh o redkih neblagopriyatnyh sluchayah tromboza posle vvedeniya vakcin protiv COVID-19 kompanii AstraZeneca (Vaxzevria i Covishield) 16 aprelya 2021 g. [https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
11. Updated Brighton Collaboration Case Definition for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Robert T. Chen MD MA, Scientific Director, Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/TTS-Updated-Brighton-Collaboration-Case-Definition-Draft-Nov-11-2021.pdf>
12. J.G. Rizk A.Gupta, P. Sardar, B. M. Henry, J.C. Lewin, G. Lippi, C.J. Lavie. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine – Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Cerebral Venous Sinus Thrombosis A Review *JAMA Cardiol.* 2021; 6(12):1451-1460. doi:10.1001/jamacardio.2021.3444
13. Y. Liu, Z. Shao, H. Wang SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia *Thrombosis Research* 209 (2022) 75–79.
14. 8 September 2021 corr1 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf
15. EMA 11 November 2021 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf
16. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the Evidence to Recommendation Framework Sara Oliver, MD MSPH ACIP Meeting December 16, 2021.
17. I. See Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Dec 16, 2021.
18. J Robichaud, C. Côté, F. Côté Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford – AstraZeneca) vaccination *CMAJ*, 2021, August, 30; 193:E1341-4. doi: 10.1503/cmaj.211212
19. A. M. Hause, J. Gee, J. Baggs, W.E. Abara, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021, *Morbidity and Mortality Weekly Report / Vol. 70 / No. 31 August 6, 2021* 1053-1058 *MMWR / August 6, 2021 / Vol. 70 / No. 31*
20. E. Jane Woo, A. Mba-Jonas; R. B. Dimova, et al. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February–July 2021 *JAMA.* 2021;326(16):1606-1613. doi:10.1001/jama.2021.16496 Published online October 7, 2021
21. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.1>
22. ACIP Presentation, Dr. Alimchandani: July 22, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/02-COVID-Alimchandani-508.pdf>
23. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
24. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 – – 8 July 2021 meeting: Recommended an update to the product information to include a warning for Guillain-Barre syndrome (GBS) reported following vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine References: 06 Public Safety Update VAXZEVRIA_14 July 2021 (europa.eu) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021 | European Medicines Agency (europa.eu)
25. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011; 36(2):123-33.
26. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 -13 January 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
27. Technical report overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>
28. D. Y Logunov, I.V Dolzhikova, D.V Shcheblyakov, A. I Tukhvatulin, O. V Zubkova, A.S Dzharullaeva, A., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, *Lancet* 2021; 397: 671–81 Published Online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
29. M. Montalti1, G. Soldà, Z.Di Valerio, A. Salussolia, et al. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVIDVac) in the Republic of San Marino: an observational study using active surveillance Authors medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256509>; this version posted May 5, 2021)

30. V. Pagotto, A. Ferloni, M. Soriano. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>.
31. Dolgushina N.V., Drapkina YU.S., Krechetova L.V., Ivanec T.YU., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bajramova G.R., Suhih G.T. Vakcina Gam-KOVID-Vak (Sputnik V) ne okazyvaet negativnogo vliyaniya na ovarial'nyj rezerv u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya. 2021; 7: 81-86.
32. L.V. Adamyan, V.I. Vechorko, V.V. Elagin, A.A. Dashko, D.A. Doroshenko, A.A. Stepanyan, I.V. Medvedeva, M.I. Sorokin, M.V. Suncova, V.O. Efimov, A.A. Buzdin. Vakcinaciya protiv COVID-19 ne vliyaet na reproduktivnoe zdorov'e muzhchin (po dannym RNK-sekvenirovaniya). Problemy reprodukcii. 2021;27(5):8–12.
33. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 10° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas 02 de abril de 2021 Este informe fue realizado por profesionales de la DiCEI del Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa).
34. A. Barchuk, M. Cherkashin, A. Bulina, et al. Vaccine Effectiveness against Referral to Hospital and Severe Lung Injury Associated with COVID-19: A Population Based Case Control Study in St. Petersburg, Russia medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>
35. A. H. Rossi, D. S. Ojeda, A. Varese, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose/Cell Reports Medicine 2, 100359, August 17, 2021.
36. A. Gushchin, I. V. Dolzhikova, A. M. Shchetin, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants Vaccines 2021, 9, 779.
37. D. Lapa, D. Grousova, G. Matusali, S. Meschi, F. Colavita, et al. Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals medRxiv preprint; this version posted January 19, 2022.
38. S. A. Halperin, L. Ye, D. MacKinnon-Cameron, B. Smith, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial Lancet 2022; 399: 237–48 Published Online December 23, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7)
39. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 13 January 2022) EU/EEA <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-13-january-2022>
40. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Forest Plots Updated November 4, 2021, Prepared by: International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization.
41. D. L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptorbinding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, Immunity 54, 2908–2921.
42. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines – from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access – in WHO's. Vaccines Explained series. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>.
43. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022.

Авторский коллектив:

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

Фригман Ирина Владимировна – старший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: fridiv@mail.ru

ОЖИРЕНИЕ И COVID-19: ИНСАЙТЫ ДВУХ ПАНДЕМИЙ

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева

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

Obesity and COVID-19: insights from two pandemics

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, E.B. Kireeva

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

Резюме

В настоящей обзорной статье обсуждаются патофизиологические механизмы развития коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением. Показано, что ожирение рассматривается как важнейший фактор риска для развития множества коморбидных заболеваний, в том числе тяжелых форм и смертельных исходов в результате новой коронавирусной инфекции. В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, а также наличие хронического воспалительного состояния. В статье рассмотрены немедикаментозные подходы и вопросы фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Показано, что проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению гиподинамии, уровню стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По этой причине усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены, в первую очередь, на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением и борьбу с гиподинамией. Перечислены основные группы лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для борьбы с липотоксичностью. Отмечено, что врачи-инфекционисты и эндокринологи могут использовать те группы препаратов, которые влияют на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Доказано, что спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: пандемия, ожирение, COVID-19.

Abstract

This review article discusses the pathophysiological mechanisms of the development of coronavirus infection in obese patients. It has been shown that obesity is considered as the most important risk factor for the development of many comorbid diseases, including severe forms and deaths as a result of a new coronavirus infection. The higher incidence and severity of a new coronavirus infection in obese patients is based on a complex of factors, the main of which are an increase in cardiovascular risk, including a tendency to thrombosis, a decrease in the efficiency of the respiratory system, impaired immune response, and the presence of chronic inflammatory state. The article discusses non-drug approaches and issues of pharmacological therapy in patients with obesity in the context of a pandemic of a new coronavirus infection. It is shown that the implementation of national quarantine measures has led to an increase in physical inactivity, the level of stress and a change in the eating behavior of the population, closing a vicious circle and contributing to an increase in body weight. For this reason, the efforts of physicians of therapeutic specialties should be directed primarily to increasing resistance to infection among obese patients and combating physical inactivity. The main groups of drugs that can be used to combat lipotoxicity are listed. It was noted that infectious disease doctors and endocrinologists can use those groups of drugs that affect the most vulnerable pathogenetic triggers for the development of obesity and comorbidities: hunger and satiety processes, decreased insulin sensitivity, development of lipotoxicity and chronic inflammation. It has been proven that the range of positive effects of new antihyperglycemic drugs from the groups of type 1 glucagon-like peptide agonists and type 2 sodium-glucose transporter inhibitors, combined with a well-studied efficacy and safety profile, represents a new opportunity for the treatment of obesity in the context of a coronavirus infection pandemic.

Key words: pandemic, obesity, COVID-19.

В настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации (РФ). По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность избыточной массы тела и ожирения в российской популяции составила 59,2% и 23,1% соответственно, что приобрело характер пандемии [1]. По результатам проведенного в РФ многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года частота встречаемости ожирения в популяции достигла 29,7% [2].

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска для развития множества коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), патологию сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания, онкологию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Особую роль ожирение играет в развитии инфекций. Показано, что пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний и их отягощенному течению [3]. При анализе результатов обследования 268 пациентов, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, было отмечено, что у 58% из них было диагностировано ожирение [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²], причем наличие морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м²) было ассоциировано с летальным исходом. Исследование, проведенное в Мексике, подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ожирения (особенно морбидного) не только при гриппе, но и при заболеваниях, вызванных другими вирусными патогенами, включая коронавирус, метапневмовирус, парагрипп и риновирус [4].

Начало 2020 г. ознаменовалось развитием пандемии новой коронавирусной инфекции, которая характеризуется высокой летальностью (от 2 до 10%) [5]. В результате проведенных эпидемиологических исследований стало понятно, что тяжесть течения инфекции COVID-19 и риск развития летальных исходов связаны с такими факторами, как пожилой возраст пациентов [6] и наличие сопутствующих заболеваний – СД2, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ) и онкологии [7]. Недавние исследования, проведенные во многих странах, показали, что важным независимым фактором для прогнозирования риска инфицирования COVID-19 и исхода данного заболевания является наличие ожирения [8].

Наиболее крупным и значимым по числу проанализированных случаев в настоящий момент является отчет Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании. В нем изучены данные по 5578

пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением COVID-19, среди которых 63% имели ожирение или избыточную массу тела. Более того, из 1795 пациентов, потребовавших расширенной респираторной поддержки, почти у 70% пациентов также отмечалось ожирение или избыток массы тела [9]. По результатам других исследований, проведенных в Соединенных Штатах Америки (США), среди пациентов с ИМТ > 30 кг/м² частота госпитализаций по поводу инфекции COVID-19 в обычное отделение стационара или в ОРИТ оказалась в 2 раза и в 1,8 раза выше, чем у пациентов без ожирения. Более заметное различие отмечено у пациентов с ИМТ > 35 кг/м², для которых повышение вероятности госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОРИТ составило 2,2 и 3,6 раза соответственно [10]. Еще одно подтверждение наличия тесной связи ожирения с тяжестью течения инфекции COVID-19 получено во французском исследовании A. Simonnet, по результатам которого среди пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, находящихся на ИВЛ, доля лиц с ожирением оказалась в два раза больше, чем с нормальной массой тела [11]. Кроме того, в группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м² частота тяжелого течения инфекции с необходимостью использования ИВЛ могла достигать 90% [11]. Таким образом, имеющиеся эпидемиологические данные о протекании COVID-19 позволяют выделить ожирение в качестве важнейшего прогностического фактора риска развития тяжелого течения этого заболевания, критических состояний и смерти [11].

В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, наличие хронического воспалительного состояния, а также нарушение метаболического ответа (рис. 1) [12].



Рис. 1. Множественные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и увеличения тяжести течения инфекции COVID-19 [12]

Ожирение общепризнанно является источником хронического воспаления, поскольку сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением содержания белков острой фазы [13]. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [13]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами снижает резистентность организма в борьбе с инфекциями и способствует развитию осложнений со стороны различных органов-мишеней вируса COVID-19, в том числе одного из самых опасных осложнений – «цитокинового шторма». Причиной развития последнего является активация выработки интерферона, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли (ФНО) и колониестимулирующего фактора, однако главное патогенетическое звено связано с гиперпродукцией ИЛ-6 [14]. По данным метаанализа крупных рандомизированных многоцентровых исследований показано, что уровень ИЛ-6 является сильным и независимым предиктором летальных исходов при инфекции, вызванной COVID-19. [15]. Поскольку жировая ткань человека является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [15], она способна обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции. Распространение вируса из

пораженных органов в окружающую их жировую ткань занимает несколько дней, что способствует развитию отсроченного «цитокинового шторма» с повреждением сердца, легких и печени у пациентов с ожирением [15]. Негативные эффекты хронического воспаления у пациентов с ожирением дополняются нарушениями клеточного иммунитета. Известно, что важным фактором иммунодефицита у пациентов с ожирением является нарушение структуры и целостности лимфоидной ткани за счет избыточного отложения жировой ткани [16]. Любое изменение архитектуры лимфоидной ткани может отрицательно повлиять на ее функционирование, что приводит к изменению распределения популяций иммунных клеток, нарушению активности Т-клеток и снижению иммунной защиты. По данным Adler et al., ожирение и метаболический синдром оказывают сильное влияние на функционирование лимфоидной ткани [17]. Ожирение приводит к увеличению отложения липидов в первичных лимфоидных органах (костном мозге и тимусе), что нарушает распределение популяции лейкоцитов и приводит к заметному изменению общей иммунной защиты [17]. Предполагается, что ожирение способствует преждевременному «старению» иммунной системы, а наиболее заметные изменения наблюдаются у пожилых людей [18]. В целом, ожирение нарушает целостность иммунной системы и значительно влияет на развитие, миграцию и разнообразие лейкоцитов у пациентов с COVID-19 (рис. 2).

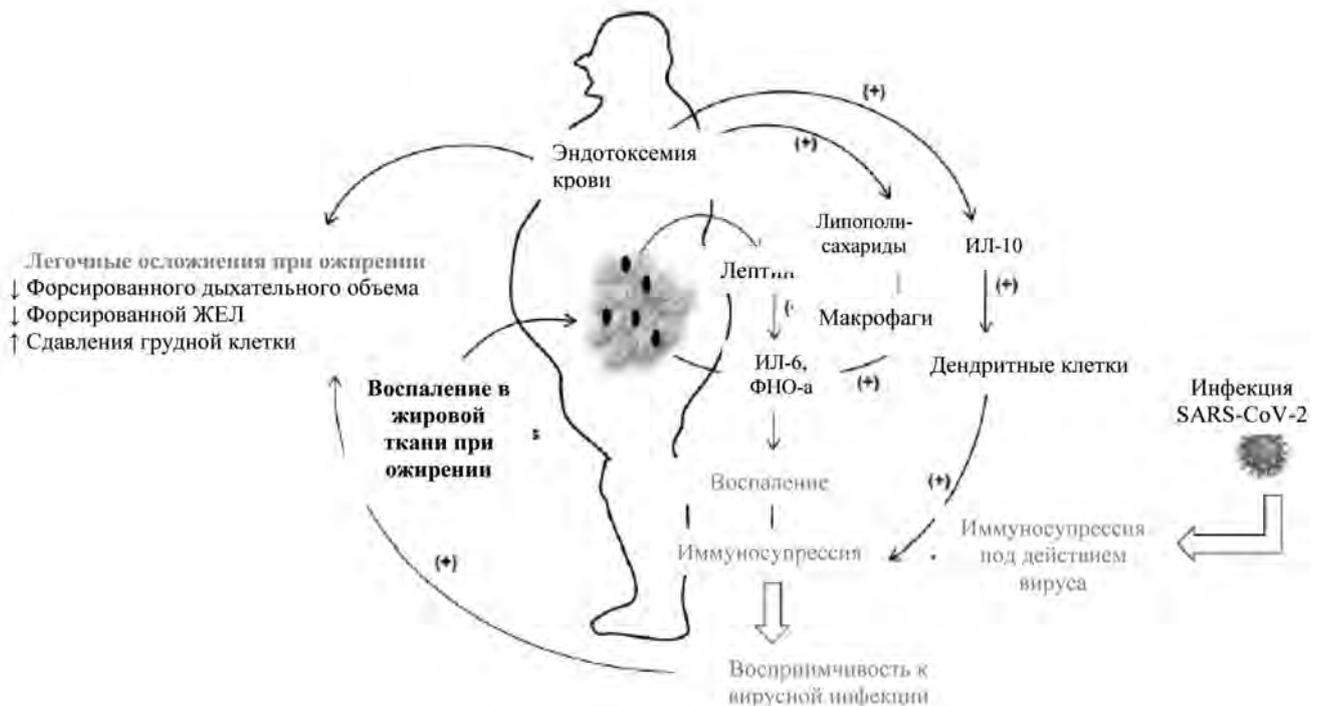


Рис. 2. Схема развития иммуносупрессии у пациентов с ожирением [19]

Не меньшее значение в патогенезе инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением играет и увеличение сердечно-сосудистых рисков. В последние годы стало понятно, что повышенная масса тела не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [20]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии и индекс массы тела, продемонстрировали низкую специфичность [21]. Этим объясняется возрастающий интерес к изучению висцерального (или эктопического) ожирения, которое по результатам многочисленных исследований стало считаться патогенетической платформой для развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжелого течения инфекции COVID-19 [22]. Особую роль в данном вопросе играет жировая ткань, окружающая сердце и коронарные сосуды, в частности, эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ). По сравнению с подкожными жировыми клетками в эпикардальных адипоцитах отмечена более активная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) – активного транспортера вируса в клетку организма-хозяина. Это обуславливает негативную роль ЭЖТ в качестве вирусного резервуара при инфекции COVID-19 [23] (рис. 3).

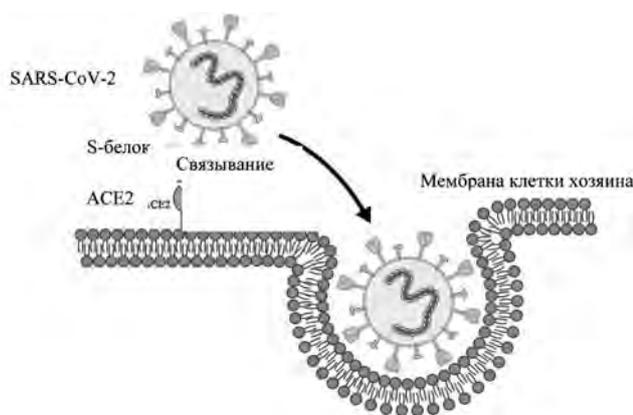


Рис. 3. Схема проникновения вирусных частиц SARS-CoV-2 в эпикардальную жировую ткань с участием ACE2 [24]

Показано, что объемная и гиперваскуляризованная ЭЖТ у людей с ожирением может способствовать более активному распространению вируса, иммунному ответу и большей секреции провоспалительных цитокинов [25]. Кроме того, у пациентов с инфекцией COVID-19 ЭЖТ способна непосредственно передавать провоспалительный секрет в миокард посредством сети мелких кровеносных сосудов *vasa vasorum*, а также паракринно. Это, в свою очередь, усиливает сигнальный воспа-

лительный каскад и способствует развитию дисфункции кардиомиоцитов, миокардита и хронической сердечной недостаточности. Высокие сердечно-сосудистые риски у пациентов с ожирением тесно связаны с еще одним патогенетическим фактором – повышенной склонностью к тромбообразованию [26]. Известно, что ожирение само по себе увеличивает риск тромбоэмболий легочной артерии [26]. Это объясняется более высокими уровнями факторов свертываемости крови, повышенным соотношением тромбин/антитромбин, а также гиперактивацией тромбоцитов [27]. Согласно данным Borch et al., у больных с ожирением риск артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий повышен в 2–5 раз [28]. Анализ свертывающей системы показал, что при коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител, поэтому одним из важных элементов лечения данной категории пациентов является адекватная гипокоагуляция для профилактики тромботических осложнений [28].

Еще одним негативным эффектом ожирения является снижение эффективности дыхательной системы. В первую очередь, это связано с рестриктивными нарушениями дыхания за счет уменьшения остаточного объема и жизненной емкости легких. Кроме того, отложение жировой ткани вокруг ребер увеличивает массу грудной клетки и снижает растяжимость ее стенок, что обуславливает затруднения в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, а при избыточном отложении жира в брюшной полости уменьшается экскурсия диафрагмы [29]. Отмеченное у таких больных снижение объема форсированного выдоха также свидетельствует о вкладе в патогенез дыхательных нарушений и обструктивной составляющей [29]. По этой причине даже у относительно здоровых пациентов с ожирением наблюдается смешанный характер дыхательных нарушений, который обуславливает склонность к снижению сатурации крови кислородом и развитию гиперкапнии. Дополнительный вклад в развитие гипоксии у таких пациентов вносит высокая частота синдрома апноэ во сне [30]. Таким образом, ожирение снижает резервы дыхательной системы, повышая риски легочных осложнений и ухудшая прогноз пациентов с инфекцией COVID-19.

Не вызывает сомнений, что перечисленные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и тяжести течения инфекции COVID-19, приводят к значительному увеличению числа осложнений у таких пациентов (рис. 4). В последнее время в качестве важного маркера возможных осложнений COVID-19 стали рассмат-

ривать соотношение уровня дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) и глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) – важных биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции углеводного обмена. Показано, что трансмембранный белок DPP-4 может выступать в качестве функционального рецептора для спайк-белка многих вирусов, в том числе для вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV [25]. Кроме того, DPP-4 играет важную роль в процессах регуляции иммунной системы, активируя пути Т-клеток и ядерного фактора каппа-б (NK-кВ) [31]. В свою очередь, пептид GLP-1, напротив, обладает плейотропными защитными свойствами, которые включают кардиопротективный эффект, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, антифибротический, антитромботический и вазопротективные эффекты [32]. Выявленные особенности обмена биологически активных веществ могут использоваться для разработки подходов к лечению инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением.

Анализ последствий пандемии COVID-19 показал, что ее негативные эффекты связаны не только с самой инфекцией и ее осложнениями, но и с изменениями образа жизни населения. Проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению гиподинамии, уровню стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По данным итальянского исследования пищевых привычек и изменения образа жизни во время пандемии COVID-19, в котором приняли участие 3533 человек в возрасте от 12 до 86 лет, 34,4% респондентов отмечали усиление аппетита, 40,3% – незначительную прибавку массы тела, 8,3% – значительную прибавку [33]. Получены данные, что снижение ежедневной физической активности у молодых здоровых мужчин всего на 2 недели приводит к потере мышечной массы и увеличению висцеральной жировой массы, инсулинорезистентности и повышению уровня триглицеридов в плазме [34]. Еще более заметные изменения метаболизма наблюдаются в результате



Рис. 4. Дисбаланс факторов, приводящих к развитию осложнений, у пациентов с инфекцией COVID-19 и нормальной массой тела или ожирением [25]

соблюдения постельного режима во время инфекции COVID-19 [35]. Наконец, часто выявляемые депрессия и тревога после перенесенной инфекции COVID-19 также способствуют увеличению массы тела пациентов [36]. Понимание взаимоотношения ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и прогрессирования хронических заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа организма.

Усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены, в первую очередь, на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением. Самым эффективным нефармакологическим методом иммуномодуляции является умеренная аэробная физическая нагрузка, снижающая выработку провоспалительных цитокинов, повышающая уровень адипонектина и позитивно влияющая на инсулино- и лептино-резистентность [37]. Наиболее вероятным клеточным механизмом действия физической активности в данном случае рассматривается активация АМФ-зависимой протеинкиназы. Другие рекомендации по увеличению устойчивости к инфекции должны включать отказ от употребления переработанных продуктов с низким содержанием клетчатки [38], ограниченное употребление гиперкалорийных продуктов и алкоголя [39], достаточный сон (не менее 7–8 ч в сутки) [40], а также стремление избегать хронического психоэмоционального стресса [41].

При рассмотрении вопросов фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии COVID-19 следует отметить, что одной из первых групп препаратов, которые предложили использовать для борьбы с липотоксичностью при различных патологических состояниях, стали статины [42]. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы под действием статинов приводит к снижению не только плазменного уровня холестерина ЛПНП, но и триглицеридов, что препятствует развитию липотоксичности под действием окисленных ЛПНП, а также обеспечивает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие [43]. В наблюдательных исследованиях была показана эффективность лечения статинами при вирусных инфекциях в виде снижения количества госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с гриппом [44]. В настоящее время не вызывает сомнений, что, с учетом небольшой стоимости, хорошей переносимости и большого объема накопленных клинических данных, использование статинов в составе комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 позволяет снизить массу и объем жировой ткани, а также уменьшить число инфекционных осложнений [45].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых препаратов первого ряда для лечения ожирения является метформин [46]. Результаты недавних экспериментальных исследований показали, что, помимо хорошо изученного механизма – индукции АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) печени, играющей важную роль в поддержании энергетического баланса клетки, метформин обладает важными альтернативными механизмами действия [46]. Метформин улучшает организацию митохондрий, обладает позитивным влиянием на функцию кардиомиоцитов за счет активации процесса аутофагии, а также снижает выработку воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-альфа [47]. По данным ретроспективного исследования С.Т. Bramante et al. с участием более 9000 пациентов с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) использование метформина в когорте амбулаторных пациентов было связано со значимым снижением смертности от COVID-19 (относительный риск [ОР] = 0,32; доверительный интервал [ДИ]: 0,15–0,66, $p = 0,002$), а также с тенденцией к снижению числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР = 0,78, ДИ: 0,58–1,04; $p = 0,087$) [48]. Вместе с тем, при тяжелом течении инфекции COVID-19 с декомпенсацией углеводного обмена применение метформина может сопровождаться рисками развития лактацидоза, обезвоживания и острого почечного повреждения. В связи с этим у таких пациентов рекомендован переход на лечение инсулином короткого действия [49].

С учетом описанной ранее роли дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) в развитии инфекции COVID-19 предприняты попытки изучения роли ингибиторов DPP-4 (таких как ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) в качестве средств, блокирующих взаимодействие вируса/DPP-4 и препятствующих проникновению вируса внутрь клетки [50]. Также известно, что ингибирование DPP-4 уменьшает воспаление и обладает антифибротическими эффектами. Показано, что ингибиторы DPP-4 могут обеспечивать некоторые защитные эффекты при тяжелом течении COVID-19, однако эффективность и безопасность данной группы препаратов при инфекции COVID-19 требует дополнительного изучения [50]. Еще одной группой препаратов, которая привлекла внимание ученых с учетом важной роли глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) в защите организма от инфекции COVID-19, стали агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргППП-1). Показана выраженная противовоспалительная активность АргППП-1 [51], которая теоретически может блокировать воспалительный ответ на вирус SARS-CoV2 со стороны легких. Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток под

действием лираглутида за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемоаттракционный белок моноцитов-1), что объясняет выраженные кардиопротективные и нефропротективные эффекты представителей класса АргППП-1 [52]. Недавно было показано, что применение препаратов из группы АргППП-1 до инфицирования вирусом COVID-19 сопровождалось снижением риска развития смерти и других неблагоприятных исходов, например, госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОРИТ [53]. Таким образом, с учетом выраженного противовоспалительного действия, а также позитивных метаболических и кардиоренальных эффектов, АргППП-1 в настоящее время являются одним из лучших вариантов лечения СД2 и ожирения в условиях пандемии COVID-19 [54]. Негативные эффекты препаратов данной группы при тяжелом течении инфекции могут быть связаны со снижением аппетита и побочными эффектами со стороны ЖКТ, поэтому в каждом случае решение о продолжении лечения препаратами АргППП-1 на фоне инфекции COVID-19 следует принимать индивидуально [54].

Наиболее заметный эффект, с точки зрения влияния на массу жировой ткани, отмечен для сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов

натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторов НГЛТ2, SGLT2) или глифлозинов – единственной группы антигипергликемических препаратов с доказанным эффектом снижения массы тела. Механизм действия иНГЛТ2 связан с селективным подавлением активности НГЛТ2 типа, что приводит к снижению почечного порога глюкозы, уменьшению реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах и увеличению экскреции глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Повышенная потеря глюкозы с мочой (70–80 г/сут) как энергетического субстрата сопровождается снижением массы тела и уменьшением центральной и периферической ИР [54]. Другие протективные эффекты иНГЛТ-2 включают активизацию АМФ-активируемой протеинкиназы и стимуляцию процесса фосфорилирования ацетил-КоА-карбоксилазы в скелетной мускулатуре, что сопровождается развитием существенного липолитического эффекта. Кроме того, иНГЛТ-2 стимулируют процесс преобразования белой жировой ткани в бурую, что усиливает расходование энергии [54]. Другой позитивный эффект иНГЛТ-2 связан с увеличением чувствительности инсулиновых рецепторов за счет поляризации макрофагов М2 в жировой ткани и в печени, что снижает накопление эктопического жира, уменьшает выраженность воспаления и инсулинорезистентности (рис. 5).

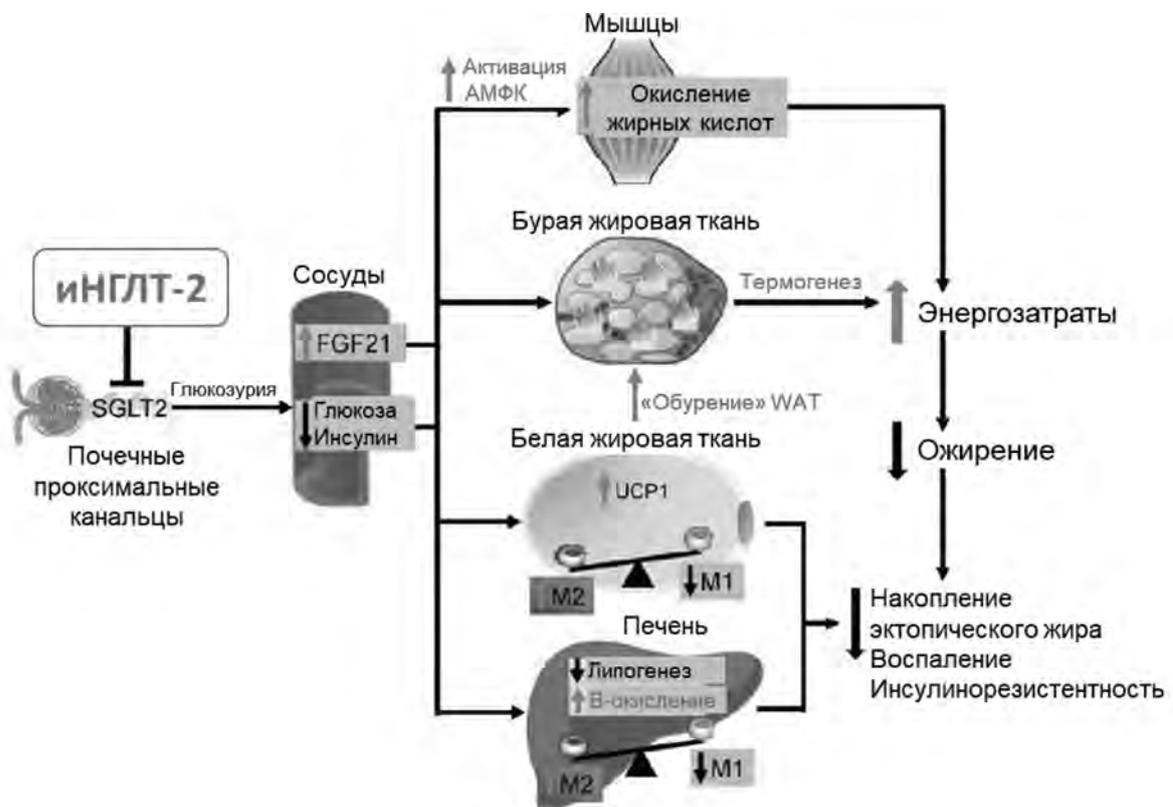


Рис. 5. Протективные эффекты иНГЛТ-2 у пациентов с ожирением [55]: WAT – белая жировая ткань, UCP1 – разобщающий белок 1 типа, FGF21 – фактор роста фибробластов 21

Применение иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, изучалось в ходе исследования DARE-19 – единственного рандомизированного двойного слепого исследования по применению сахароснижающих препаратов у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, с наличием по крайней мере одного фактора кардиометаболического риска [56]. В результате исследования было показано, что применение иНГЛТ-2 дапаглифлозина было безопасным и характеризовалось хорошей переносимостью, однако не сопровождалось значимым снижением частоты развития дисфункции внутренних органов или смерти, а также не приводило к улучшению клинического состояния пациентов [56]. Вместе с тем, с учетом возможных рисков развития кетоацидоза и острого почечного повреждения при тяжелом течении COVID-19 от использования данной группы препаратов следует отказаться, а коррекцию показателей гликемии следует проводить препаратами инсулина короткого действия [49]. Сводные данные о положительных и негативных эффектах сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице. Важно отметить, что многие из представленных в таблице данных получены в ходе ретроспективных исследований со значительным влиянием искажающих факторов в виде различных показаний к применению данных препаратов, различий профиля риска и тяжести инфекции COVID-19 у изученных пациентов.

Таким образом, ожирение является очевидным и важным фактором заболеваемости тяжелыми формами и смертности в результате инфекции COVID-19. Сочетание пандемий ожирения и инфекции COVID-19 требует реализации четких стратегий борьбы с ожирением, пропаганды здорового питания и повышения физической активности. Представленный в настоящем обзоре существенный вклад ожирения в развитие инфекции COVID-19 определяет возможность использования врачами-инфекционистами и эндокринологами отдельных групп препаратов, влияющих на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агПП-1 и иНГЛТ-2 в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии COVID-19.

Литература

1. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014. Vol. 384. №. 9945. P. 766 – 781.
2. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ /

Таблица

Потенциальные эффекты сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 [Steenblock S et al]

Класс сахароснижающих препаратов	Потенциальные позитивные эффекты	Потенциальные негативные эффекты
Метформин	Стабилизирует ACE2, модулирует ось «ACE2 – ангиотензин II – AT1R», ингибирует связывание вируса с клетками организма-хозяина, ингибирует митохондриальный комплекс I, защищает эндотелий и сосудистое русло, снижает созревание вируса	Риск обезвоживания, лактацидоза, хронической болезни почек, острого почечного повреждения
иНГЛТ-2	Снижают вирусную нагрузку, кардио- и ренопротективные эффекты	Риск обезвоживания, кетоацидоза, острого почечного повреждения
АрГПП-1	Противовоспалительные эффекты, борьба с эндотелиальной дисфункцией, улучшают функцию сердечно-сосудистой системы и почек	Снижают аппетит и ускоряют насыщаемость, возможны негативные эффекты со стороны ЖКТ
Ингибиторы DPP4	Блокируют захват вируса в клетку, снижают воспалительный ответ, хорошо переносятся пациентами	Увеличение смертности у пожилых пациентов (возможно, за счет сопутствующих заболеваний)
Инсулин	Противовоспалительные эффекты	Гипогликемия, высокие дозы увеличивают смертность при инфекции COVID-19

- Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 4–11.
3. Dzaou V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114 (25): 2850–70.
 4. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896–902
 5. Rajgor D., Lee M., Archuleta S., et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):776-777.
 6. Fischer F, Raiber L, Boscher C, Winter MH. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? *Front Public Health*. 2020;8:151.
 7. Singh A., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and con-troversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-287.
 8. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
 9. ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
 10. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016. *J Am Med Assoc*. 2018;319(16):1723–1725.
 11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199.
 12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-342.
 13. Tilg, H.; Moschen, A.R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2006, 6, 772–783.
 14. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:333-340.
 15. Liu X, Wang H, Shi S, et al Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis *Postgrad Med J*. 2021 Jun 3;postgrad-medj-2021-139939
 16. Романцова Т.И., Сыч И.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, И.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16, № 4. С 3-17.
 17. Adler B., Kaushansky K., Rubin C. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):737-48. doi:10.1038/nrendo.2014.169
 18. Cai S., Liao W., Chen S., et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1): 80.
 19. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med*. 2020;9(7):2158.
 20. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
 21. Чумакова, Г.А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 21, № 4. — С 89–96.
 22. Панова, Е.И. Коронавирусная инфекция у пациента с ожирением (обзор литературы) / Е.И. Панова, М.С. Пиманкина // Архивъ внутренней медицины. — 2021. — № 11(3). — С. 209–216.
 23. Шатунова П.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П.О. Шатунова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2020. — № 97(4). — С. 339–345.
 24. Yu J, Chai P, Ge S and Fan X. Recent Understandings Toward Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): From Bench to Bedside. *Front. Cell Dev. Biol*. 8:476.
 25. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7):1178–1179.
 26. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48: E 004.
 27. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27–42.
 28. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439–1444.
 29. Бойков, В.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / В.А. Бойков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — № 12(1). — С. 86–92.
 30. Бочкарев, М.В. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ / М.В. Бочкарев [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018. — № 6. — С. 152–158.
 31. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;26:108125.
 32. Alshanwani A, Kashour T, Badr A. Anti-Diabetic Drugs GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors may Represent Potential Therapeutic Approaches for COVID-19. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021 Aug 9.
 33. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–8.
 34. Olsen R., Krogh-Madsen R., Thomsen C., et al. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*. 2008;299(11):1261-3.
 35. Palaiodimos L., Kokkinidis D., Li W., et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
 36. Pan A., Sun Q., Czernichow S., et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):595-602.
 37. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3709–3722.
 38. Rauber, F.; Da Costa Louzada, M.L.; Steele, E.M.; Millett, C.; Monteiro, C.A.; Levy, R.B. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 2018, 10, 587.
 39. Lee, I.-M.; Shiroma, E.J.; Lobelo, F.; Puska, P.; Blair, S.N.; Katzmarzyk, P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380, 219–229.
 40. Sridhar, G.R.; Sanjana, N.S.N. Sleep, Curr. Immunol. Rev. cadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J. Diabetes* 2016, 7, 515–522.

41. Fricchione, G.L. The Challenge of Stress-Related Non-Communicable Diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2018, 24, 93–95.
42. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014 May-Jun;22(3):147-51.
43. Alexopoulos, N.; Melek, B.H.; Arepalli, C.D.; Hartlage, G.-R.; Chen, Z.; Kim, S.; Stillman, A.E.; Raggi, P. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: A substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013, 61, 1956–1961
44. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir Res.* 2013;99:417–35.
45. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology.* 2018;154:69–75.
46. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015. № 471. P. 307–322.
47. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021 Oct;29(10):894-907.
48. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021;93(7):4273-4279.
49. Cranston, Nicholson, Meeking, Butt, Kar, Cummings. Urgent Safety Notice: Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis. R United Hosp Bath NHS Found Trust. 2020 Apr 3.
50. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature.* 2013;500:227–31.
51. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864:2814–2821.
52. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia.* 2010; 53 (7): 2256-2263
53. Kahkoska AR, Abrahamson TJ, Alexander GC, et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care.* 2021 Jun 16;dc210065
54. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185–1192
55. Liang Xu & Tsuguhito Ota (2018) Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization, *Adipocyte*, 7:2, 121-128
56. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
57. Steenblock S, Schwarz P, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 9, Issue 11, 2021: 786-798.
- References**
1. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014. Vol. 384. №. 9945. P. 766–781.
2. Muromtseva G. A. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF / G.A. Muromtseva [i dr.] // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2014. – T. 13, № 6. – S. 4–11 (In Russian).
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114 (25): 2850–70.
4. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009; 302 (17): 1896–902
5. Rajgor D., Lee M., Archuleta S., et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):776-777.
6. Fischer F, Raiber L, Boscher C, Winter MH. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? *Front Public Health.* 2020;8:151.
7. Singh A., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):283-287.
8. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.
9. ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
10. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016. *J Am Med Assoc.* 2018;319(16):1723–1725.
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1195-1199.
12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-342.
13. Tilg, H.; Moschen, A.R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 772–783.
14. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:333-340.
15. Liu X, Wang H, Shi S, et al Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis *Postgrad Med J.* 2021 Jun 3;postgrad-medj-2021-139939
16. Romantsova T.I., Sych I.P. Immunometabolizm i metavospalenie pri ozhireнии / T.I. Romantsova, I.P. Sych // *Ozhirenie i metabolizm.* – 2019. – T.16, № 4. S 3-17.
17. Adler B., Kaushansky K., Rubin C. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):737-48. doi:10.1038/nrendo.2014.169
18. Cai S., Liao W., Chen S., et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1): 80.
19. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med.* 2020;9(7):2158.
20. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
21. Chumakova G.A. Metody otsenki vistseral'nogo ozhireniya v klinicheskoy praktike / G.A. Chumakova, N.G. Veselovskaya // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* – 2016. – T. 21, № 4. S 89–96 (In Russian).

22. Panova E.I. Koronavirusnaya infektsiya u patsienta s ozhireniem (obzor literatury) / E.I. Panova, M.S. Pimankina // Arkhiv" vnutrenney meditsiny. — 2021. — № 11(3). — S. 209-216 (In Russian).
23. Shatunova P.O. Angiotenzin-prevrashchayushchiy ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19 / P.O. Shatunova [i dr.] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2020. — № 97(4). S. 339–345 (In Russian).
24. Yu J, Chai P, Ge S and Fan X. Recent Understandings Toward Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): From Bench to Bedside. *Front. Cell Dev. Biol.* 8:476.
25. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7):1178–1179.
26. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48: E 004.
27. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27–42.
28. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439–1444.
29. Boykov V. A. Sostoyanie funktsii vneshnego dykhaniya u patsientov s ozhireniem / V.A. Boykov [i dr.] // Byulleten' sibirskoy meditsiny. — 2013. — № 12(1). S. 86–92 (In Russian).
30. Bochkarev M. V. Zhaloby na narusheniya dykhaniya vo sne i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy v regionakh Rossii: dannye issledovaniya ESSE-RF / M.V. Bochkarev [i dr.] // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. — 2018. — № 6. S. 152–158 (In Russian).
31. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;26:108125.
32. Alshanwani A, Kashour T, Badr A. Anti-Diabetic Drugs GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors may Represent Potential Therapeutic Approaches for COVID-19. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021 Aug 9.
33. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–8.
34. Olsen R., Krogh-Madsen R., Thomsen C., et al. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*. 2008;299(11):1261-3.
35. Palaodimos L., Kokkinidis D., Li W., et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
36. Pan A., Sun Q., Czernichow S., et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):595-602.
37. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3709–3722.
38. Rauber, F.; Da Costa Louzada, M.L.; Steele, E.M.; Millett, C.; Monteiro, C.A.; Levy, R.B. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 2018, 10, 587.
39. Lee, I.-M.; Shiroma, E.J.; Lobelo, F.; Puska, P.; Blair, S.N.; Katzmarzyk, P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380, 219–229.
40. Sridhar, G.R.; Sanjana, N.S.N. Sleep, Curr. Immunol. Rev. *cardian dysrhythmia, obesity and diabetes*. *World J. Diabetes* 2016, 7, 515–522.
41. Fricchione, G.L. The Challenge of Stress-Related Non-Communicable Diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res*. 2018, 24, 93–95.
42. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014 May-Jun;22(3):147-51.
43. Alexopoulos, N.; Melek, B.H.; Arepalli, C.D.; Hartlage, G.-R.; Chen, Z.; Kim, S.; Stillman, A.E.; Raggi, P. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: A substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013, 61, 1956–1961
44. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir Res*. 2013;99:417–35.
45. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154:69–75.
46. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J*. 2015. № 471. P. 307–322.
47. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol*. 2021 Oct;29(10):894-907.
48. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol*. 2021;93(7):4273-4279.
49. Cranston, Nicholson, Meeking, Butt, Kar, Cummings. Urgent Safety Notice: Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis. R United Hosp Bath NHS Found Trust. 2020 Apr 3.
50. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227–31.
51. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:2814–2821.
52. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*. 2010; 53 (7): 2256-2263
53. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care*. 2021 Jun 16:dc210065
54. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185–1192
55. Liang Xu & Tsuguhito Ota (2018) Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization, *Adipocyte*, 7:2, 121-128
56. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
57. Steenblock S, Schwarz P, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 9, Issue 11, 2021: 786-798.

Авторский коллектив:

Халимов Юрий Шавкатович – начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-941-18-56, e-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович – докторант при кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-275-24-48, e-mail: mveda-nio@mil.ru

Киреева Елена Борисовна – доцент кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-915-62-80, e-mail: kirr72@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА СЕЗОННОСТЬ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В. Бабаченко^{1,2}, Е.Д. Орлова¹, Ю.В. Лобзин^{1,3,4}

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

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

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

⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Impact of the COVID-19 pandemic on the seasonality of respiratory syncytial viral infection

I.V. Babachenko^{1,2}, E.D. Orlova¹, Yu.V. Lobzin^{1,3,4}

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

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

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

⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен обзор современных тенденций изменения в эпидемиологии респираторно-синцициальной вирусной инфекции, в том числе ее сезонности, под влиянием пандемии COVID-19, как по данным мировой литературы, так и с учетом проводимых в Российской Федерации мониторинговых эпидемиологических исследований. Приводится подробное описание динамики выявления РСВ в период 2020–2021 гг. и начала 2022 г. в России по результатам общероссийского эпидемиологического мониторинга. Эпидемиологические исследования в разных регионах мира, в том числе в России, выявили отсутствие характерных для предыдущих лет осеннего в 2020 г. и зимне-весеннего в 2021 г. сезонных подъемов заболеваемости респираторно-синцициальной вирусной инфекцией под влиянием пандемии COVID-19. В 2021–2022 гг. отмечен резкий рост заболеваемости и госпитализации детей на фоне уменьшения случаев новой коронавирусной инфекции во всех странах мира, при этом изменились типичные для допандемического периода время начала и длительности эпидсезонов респираторно-синцициальной вирусной инфекции. Ранее проведенные нами исследования показали, что в разные годы и в различных регионах России время начала и окончания эпидсезона также может не совпадать, что затрудняет прогнозирование сезонных пиков заболеваемости, их длительности и выраженности только на основании ранее полученных данных. Это обуславливает целесообразность продления сроков пассивной специфической профилактики паливизумабом в течение года при наличии показаний к его применению, в том числе с учетом данных проводимого в Российской Федерации эпидемиологического мониторинга.

Ключевые слова: РС-вирусная инфекция, дети раннего возраста, сезонность, специфическая профилактика, паливизумаб.

Abstract

The article presents an overview of current trends in the epidemiology of respiratory syncytial viral (RSV) infection, including its seasonality, under the impact of the COVID-19 pandemic, both according to world literature and taking into account monitoring epidemiological studies conducted in the Russian Federation. A detailed description of the dynamics of RSV detection in the period 2020–2021 and the beginning of 2022 in Russia according to the results of the all-Russian epidemiological monitoring is given. Epidemiological studies in different regions of the world, including Russia, have revealed the absence of seasonal rises in the incidence of RSV infection, characteristic of previous years, in 2020 and winter-spring in 2021 under the influence of the COVID-19 pandemic. In 2021–2022, a sharp increase in the incidence and hospitalization of children was noted against the backdrop of a decrease in cases of a new coronavirus infection in all countries of the world, while the start time and duration of respiratory syncytial virus infection, typical for the pre-pandemic period, changed. Our previous studies have shown that in different years and in different regions of Russia, the start and end times of the epidemiological season may also not coincide, which makes it difficult to predict seasonal peaks in incidence, their duration and severity only on the basis of previously obtained data. This makes it expedient to extend the terms of passive specific prophylaxis with palivizumab for a year if there are indications for its use, including taking into account the data of epidemiological monitoring conducted in the Russian Federation.

Key words: RS-viral infection, young children, seasonality, specific prevention, palivizumab.

Введение

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей (НДП) у детей. Вирус регистрируют повсеместно, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), обуславливает ежегодную заболеваемость в мире до 33 млн случаев подтвержденной РСВ-инфекции (РСВИ) с поражением нижних дыхательных путей (НДП) у детей первых 5 лет жизни [1]. Проведенный в допандемическом периоде анализ заболеваемости и смертности от РСВИ показал, что среди детей первых пяти лет жизни в 2017 г. были госпитализированы 3 млн детей, причем 59 600 пациентов умерли [2]. Наиболее тяжело протекает заболевание у детей первого полугодия жизни, среди которых по результатам проведенного исследования 1,4 млн детей были госпитализированы, 27 300 умерли [2]. РСВ составляет до 63% от всех респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни [3].

Клинические проявления острой РСВИ у детей первого года жизни характеризуются наличием бронхоолита (12,0–29,4% случаев), пневмонии (15,0–23,5%) и обструктивного бронхита (63%), которые сопровождаются длительной бронхообструкцией и осложняются дыхательной недостаточностью I–III степени, вплоть до развития апноэ, а также летальных исходов [4, 5]. У детей в возрасте до 1 года в 56,8% случаев отмечается одышка, в 17,2% — цианоз, при этом лишь у половины температура превышает 37°C, в отличие от пациентов второго года жизни, у которых лихорадка более 38°C встречается в 78,9% случаев, одышка — в 38,2%, цианоз — в 6,9% [3]. Пациенты первого года жизни с РСВИ чаще переносят тяжелые формы заболевания (8,6%), требуют кислородной поддержки (13,8%) и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (15,9%) [3, 4, 6]. У пациентов старше года заболевание чаще осложняется развитием пневмонии (35–39%), простого и обструктивного бронхита (60%), а также комбинированных поражений нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (острого среднего отита) [4]. Особенно тяжело болеют недоношенные дети, с тяжелыми пороками сердца, легких и бронхолегочной дисплазией. По данным Д.Ю. Овсянникова (2019), из 40 недоношенных детей в возрасте от 9 суток до 6,5 месяцев, перенесших острый РСВ-бронхоолит, лихорадка развивалась лишь у 37,5% детей, в то время как одышка — у 95% и апноэ — у 40% [7]. В половине случаев наблюдавшиеся пациенты требовали лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, проведения респираторной поддержки (80%), в том числе искусственной вентиляции легких (25%) [7].

Современные тенденции в эпидемиологии РСВИ в мире в период пандемии COVID-19 РСВИ встречаются во всем мире, во всех климатических поясах, при этом пики сезонной заболеваемости различаются по времени. На основании многолетнего наблюдения в Российской Федерации (РФ) установлено, что заболеваемость детей с острой РСВИ имеет осенне-зимне-весенний характер, а у пациентов с поражением НДП она сохраняется и в летние месяцы, преимущественно за счет пациентов в возрасте от 2 до 5 лет. Максимальный подъем заболеваемости РСВИ по всей России приходится на февраль — март, а сам сезон РСВИ начинается с октября и длится до конца апреля [3, 4, 6, 7].

Пандемия COVID-19 внесла резкие изменения в этиологическую структуру ОРВИ, нарушив годами сохранявшуюся сезонность и частоту выявления различных респираторных инфекций, в том числе РСВИ. Со времени возникновения пандемии новой коронавирусной инфекции и введения карантинных мероприятий отмечалось значительное сокращение регистрации случаев РСВИ во всем мире. В допандемический период в Северном полушарии сезон РСВИ начинался в ноябре и заканчивался в марте, в Южном полушарии длился с июня по сентябрь, а в тропических странах круглогодично с пиками в сезон дождей [8]. С марта 2020 г. в Северном полушарии наблюдалось значительное снижение регистрации РСВИ с единичными случаями выявления РСВ в последующие месяцы; в Южном полушарии также отмечали отсутствие вируса в зимние месяцы (май — август 2020 г.). Заметное уменьшение обнаружения вирусов и госпитализаций по поводу РСВИ у детей наблюдалось в Австралии, Чили и Южной Африке, а снижение количества госпитализаций в педиатрические отделения интенсивной терапии наблюдалось по всей Южной Америке [9, 10]. В Западной Австралии и Южной Зеландии количество положительных тестов на РСВ сократилось на 94% по сравнению с предыдущими 8 годами, снижение заболеваемости сохранялось, несмотря на ослабление местных ограничений, включая открытие школ. Отмечалось также уменьшение числа госпитализаций по поводу бронхоолита детей раннего возраста на 85,9% и частоты обращений в отделение неотложной помощи по поводу острых респираторных инфекций на 70,8% по сравнению с прогнозируемыми. Число госпитализаций в отделение интенсивной терапии по поводу бронхоолита также снизилось на 89,1% [11, 12]. В Корею зимнего подъема заболеваемости РСВИ в сезоне 2020–2021 гг. также не наблюдалось. Количество случаев регистрации и госпитализация по поводу РСВИ снизились до 19% и 9% по сравнению с предыдущими сезонами, а также до 23% и 10% от прогнозируемого значения [13]. В Северном полу-

шарии точно так же ограничительные меры прервали распространение РСВ осенью/зимой 2020 г. Например, в Англии в течение октября и ноября в рамках национального эпиднадзора не было обнаружено ни одного положительного образца на РСВ [9]. В большинстве из 17 европейских стран циркуляция РСВ прекратилась вскоре после того, как в феврале – марте 2020 г. были введены меры по профилактике COVID-19. Число случаев РСВИ в Бельгии в 2020/2021 гг. снизилось на 99% по сравнению с предыдущими сезонами. Также в 2020 г. отсутствовала очередная волна госпитализаций по поводу бронхолита, так как заболеваемость снизилась на 92,5% [14]. В Испании (Каталонии) среди детей раннего возраста наблюдали снижение заболеваемости РСВИ на 86% по сравнению со средними показателями заболеваемости в сезоны с 2009 по 2019 г. Количество случаев РСВИ у детей младше 5 лет было значительно ниже ожидаемого с марта по май 2020 г., а также в течение зимних месяцев 2020/2021 гг. (до 8-й недели 2021 г. был зафиксирован всего 1 случай РСВИ), несмотря на смягчение карантинных мероприятий по COVID-19 с октября 2020 г. Во Франции разные авторы также отмечали снижение количества случаев РСВИ в 2020 г. в среднем в 2,2 раза по сравнению с предыдущими сезонами: с 51-й недели 2020 г. по 5-ю неделю 2021 г. заболеваемость РСВИ была значительно ниже ожидаемого уровня [15]. В марте 2020 г. на фоне введения карантина по COVID-19 количество случаев госпитализации по поводу РСВИ резко сократилось, с апреля по ноябрь 2020 г. в Париже не было зафиксировано ни одного случая [16]. Невысокая заболеваемость РСВ сохранялась в большинстве стран и после ослабления ограничительных мер в конце 2020 г., лишь из отдельных государств, например, Австралии, стали поступать сообщения о резком росте заболеваемости РСВИ уже с сентября 2020 г. [17]. Количество выявленных случаев РСВИ у детей возросло с единичных до 100 в неделю, что больше средних показателей в предыдущие сезоны [17].

В 2021 г. сообщения о регистрации РСВ в структуре ОРВИ в рамках проводимого эпидемиологического мониторинга начали поступать из разных стран мира. Во многих наблюдался отсроченный подъем заболеваемости РСВИ: на большей части Австралии заболеваемость резко возросла в сентябре – декабре 2020 г., причем показатели госпитализации были выше, чем обычно в период максимального подъема в июне – августе. Отсроченные пики заболеваемости РСВИ наблюдали в Южной Африке, Соединенных Штатах Америки (США), в которых увеличение активности РСВИ в период с мая по июнь 2021 г. было необычно для этого сезона [9]. В Великобритании также отмечалось увеличение количества положительных

результатов на РСВ с 3,4% до 15,1% в июле – августе 2021 г., несмотря на сохранение циркуляции новой коронавирусной инфекции варианта дельта среди вакцинированного взрослого населения [10]. В Японии (Токио) весной 2021 г. было зарегистрировано необычно большое количество случаев РСВИ у детей. К 28-й неделе 2021 г. зафиксировано 10 327 случаев РСВИ, что значительно выше общего числа случаев заболевания в 2020 г. (570) и в годы до пандемии (в 2020 г. вспышек РСВИ зафиксировано не было, а до пандемии они ежегодно наблюдались с летне-осенней сезонностью) [18]. В Нью-Йорке увеличение числа случаев РСВИ отмечалось с конца зимы до начала весны (апрель 2021 г.), что отражает межсезонный подъем РСВИ, совпавший с ослаблением мер по профилактике COVID-19. Однако в 2021 г. было также отмечено увеличение тяжести РСВИ: большее количество пациентов нуждались в госпитализации и требовали проведения оксигенотерапии [19], увеличилась частота госпитализации детей в отделения реанимации и интенсивной терапии (81% против 45%) [20]. В Испании с середины апреля до июля 2021 г. наблюдалась волна подъема РСВИ, показатели заболеваемости которой превысили ожидаемые на 279% [21]. Во Франции рост количества случаев и начало эпидемии РСВИ пришлось на 5 – 10-ю недели 2021 г., то есть на 3 – 4 месяца позже, чем в сезоны 2018/2019 гг. и 2019/2020 гг., когда 90% случаев госпитализации пациентов с РСВИ приходилось на период с октября по январь (с максимальным количеством в конце ноября – начале декабря). В отличие от наблюдений авторов из Нью-Йорка (Halabi K.C., 2022), показавших, что большее количество пациентов нуждались в госпитализации и требовали проведения оксигенотерапии в 2021 г., в Париже отмечали снижение количества тяжелых форм заболевания с поражением НДП у детей грудного возраста по сравнению с предыдущими годами: в сезон 2020/2021 гг. частота госпитализации больных тяжелой РСВИ снизилась в 1,5 раза у грудных детей и в 2 раза у детей в возрасте до 3 месяцев [19, 15, 16, 22].

Наряду с изменением сезонности эпидемических подъемов описано изменение их продолжительности: например, во Франции эпидемия РСВ началась на 5-й неделе 2021 г., что на 12 недель позже, чем в сезонах 2016/2017 – 2019/2020 гг. и была короче по продолжительности – 12 недель (против 14 – 15 недель в предыдущие сезоны), при этом размер пика был почти вдвое меньше, чем в предыдущие периоды [22]. В Исландии эпидемия РСВ началась на 4 недели позднее, по продолжительности была аналогична предыдущим сезонам, при этом размер пика был в четыре раза выше. В Нидерландах эпидемия РСВИ началась на 28 недель позже, чем в предыдущие сезоны [22]. С середины мая

2021 г. РСВ начал циркулировать в ряде стран, например, в Швеции, Нидерландах, Испании, Португалии и Дании, но лишь в небольшом количестве до 20-й недели (более поздние данные отсутствуют). Продолжительность сезона РСВИ в 2020 г. также была короче по сравнению с предыдущими сезонами в Австралии (4 месяца против 6) и Южной Африке (5 недель по сравнению с 19–33) [22].

В работе E. Vinns et al. (2021) было показано, что, несмотря на снижение заболеваемости и госпитализации по поводу РСВИ и гриппа по всему миру (Европа, Австралия, Новая Зеландия, США, Латинская Америка, Южная Африка), в 2020 г. количество подтвержденных случаев риновирусной инфекцией не изменилось [23]. Авторы объясняют резкое уменьшение заболеваемости РСВИ и гриппом явлением интерференции вирусов, которая не распространялась на риновирусы, а также проведением ограничительных мероприятий, которые способствовали снижению большинства капельных инфекций в 2020 г. С другой стороны, было отмечено, что ограничительные мероприятия по COVID-19 преимущественно применялись в отношении взрослого населения, в то время как во время второй волны COVID-19 многие школы и детские сады оставались открытыми, ношение масок не являлось обязательным, а соблюдение социальной дистанции и правил личной гигиены крайне затруднительно для детей младшей возрастной группы. Несмотря на снижение количества заболевших острой РСВИ, число микст-инфекций с другими респираторными вирусами существенно не отличалось в зависимости от эпидсезона, однако в 2021 г. отмечено увеличение частоты сочетания РСВ с риновирусом и парагриппом [19], с риновирусом и сезонными коронавирусами [16], с аденовирусом [12].

Во всем мире не только произошли резкие изменения сезонности инфекции, уменьшение количества выделяемых вирусов, но даже смещение возрастной структуры заболевших на более старшие возрастные группы в ряде стран: в Австралии было отмечено увеличение среднего возраста пациентов до 18,4 месяцев, что превышало средний возраст в 2012 и 2019 гг. (7,3–12,5 месяцев) [17]. Во Франции, напротив, в 2021 г. регистрировали уменьшение доли взрослого населения (особенно среди лиц старше 65 лет) и увеличение доли детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет [22].

Особенности эпидемиологии РСВИ в Российской Федерации в период пандемии COVID-19 и целесообразность изменения подходов к ее профилактике

В Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции также отмечали изменения сезонности РСВИ. В начале 2020 г., ког-

да заболеваемость COVID-19 в России была незначительной и еще не вводились противоковидные ограничения, регистрация РСВ характеризовалась типичным зимне-весенним подъемом в феврале – марте 2020 г. с резким снижением числа заболевших в апреле – мае до единичных случаев (рис. 1). Выделение респираторных вирусов существенно снизилось, причем доминировали риновирусы (см. рис. 1).

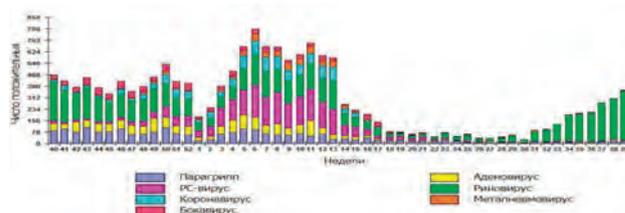


Рис. 1. Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в РФ в период 2019 – 2020 гг. по результатам ПЦР-диагностики (по данным Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева [24]. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics)

При этом регистрация случаев острой РСВИ отмечалась крайне редко, в том числе в сезон традиционного осеннего подъема в сентябре – ноябре 2020 г., а также в январе – марте 2021 г. (рис. 2).

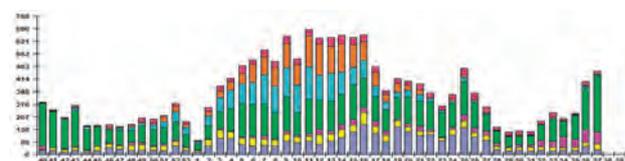


Рис. 2. Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в РФ в период 2020 – 2021 гг. по результатам ПЦР-диагностики (по данным Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева [24]. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics)

С начала 2021 г. РСВ начали регистрировать в циркуляции, особенно в этиологической структуре тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), протекающей с поражением НДП, осложняющейся дыхательной недостаточностью и требующей госпитализации, в том числе в отделения реанимации и неотложной терапии.

С начала сентября 2021 г. частота выявления РСВ в РФ увеличилась, уступая первенство лишь риновирусам, от которых он отставал по частоте в 3 раза (рис. 3).

По результатам ПЦР-диагностики в базовых лабораториях двух национальных центров по гриппу ВОЗ в РФ за 35-ю неделю 2021 г. (30.08 – 05.09.2021) из 1949 образцов, тестируемых на возбудителей

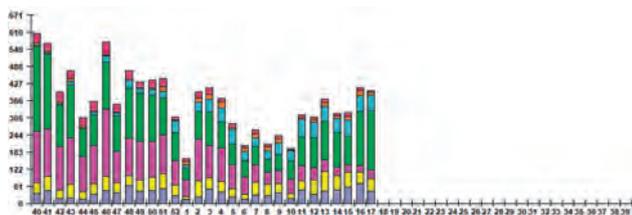


Рис. 3. Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в РФ в период 2021 – 2022 гг. по результатам ПЦР-диагностики (по данным Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева [24]. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics)

ОРВИ, в 2,1% выявлены рибонуклеиновые кислоты (РНК) РСВ, что уступало только частоте выявления РНК риновирусов (6,3%) [24]. К 42-й неделе 2021 г. (середина октября) на фоне снижения заболеваемости COVID-19 количество регистраций ОРВИ увеличилось, причем существенно возросла доля РСВИ, догнав и незначительно перегнав риновирусную инфекцию (из 3682 образцов 5,5% – РСВИ, 5,0% – риновирусная инфекция). К середине ноября РСВ существенно обогнал частоту выявления риновирусов (из 3164 образцов 7,2%, по сравнению риновирусами – 5,1%), что составило 42% (228 из 547) от общего числа идентифицированных вирусов. В декабре сохранялось равновесие РСВ и риновирусов (2,4% и 2,9% из 5755 соответственно). С начала 2022 г. соотношение РСВ и риновирусов существенно не менялось, частота их обнаружения по-прежнему превышала другие респираторные вирусы, хотя на фоне стремительного роста новой коронавирусной инфекции отмечалось как общее снижение ОРВИ, так и постепенное уменьшение РСВИ, однако в структуре ТОРИ они регистрировались по-прежнему, хотя и с меньшей частотой. В конце февраля (к 8-й неделе) на фоне третьей волны пандемии COVID-19 из 26 051 образцов в 59,7% выявляли РНК новых коронавирусов SARS-CoV-2, что более чем в 10 раз превышало общее количество зарегистрированных респираторных вирусов негриппозной этиологии (из 4349 обследованных образцов 4,9%, в том числе риновирусы – в 1,1% случаев, РСВ – в 1,0%, аденовирусы – в 0,9%, вирусы парагриппа и сезонные коронавирусы – в 0,7% случаев). В марте 2022 г. количество респираторных вирусов составляло 5,8%, при этом риновирусы, РСВ и сезонные коронавирусы не превышали 1,3%, 1,1% и 1,0% соответственно. В апреле на фоне снижения третьей волны пандемии COVID-19 (частота выявления SARS-CoV-2 составляла 17,7% на 14-й неделе) вновь начали доминировать риновирусы (3,5%) при одинаковой частоте регистрации парагриппа, аденовирусов и сезонных коронавирусов. К началу мая (17-й неделе) 2022 г. при обнаружении новых ко-

ронавирусов лишь в 9,9% случаев респираторные вирусы негриппозной этиологии стали регистрировать в 13,1%, при доминировании риновирусов (6,9%) и обнаружении нуклеиновых кислот сезонных коронавирусов в 1,8% случаев, аденовирусов – в 1,5%, парагриппа – в 1,4%. РСВ выявляли в 1,0% исследуемых образцов. Таким образом, сезон подъема РСВИ в 2021 – 2022 гг. отмечался в октябре – декабре 2021 г. и январе 2022 г. при его существенном снижении в период ожидаемого максимального подъема, начиная с февраля 2022 г.

Установленные изменения на фоне пандемии COVID-19, регистрировавшиеся в большинстве стран мира, показали невозможность прогнозирования сезонных пиков заболеваемости, их длительности и выраженности только на основании ранее полученных данных. Эпидемиологические исследования в разных регионах мира, а также проведенные нами в допандемическом периоде в РФ позволили установить и ранее происходившие ежегодные смещения на месяц как начала и окончания эпидсезона, так и максимального уровня госпитализации больных, которые в ряде сезонов (2011 – 2012 гг.) отмечали с сентября по январь, в другие сезоны (2012 – 2013 гг.) – со второй половины января по апрель – май [4]. Многоцентровое проспективное исследование, проведенное в РФ в допандемический период в 2015 – 2016 гг. на базе клиник Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Саратова, включавшее 1000 госпитализированных по поводу поражения НДП детей первого года жизни, продемонстрировало также региональные различия в помесечной интенсивности госпитализации детей первого года жизни с РСВИ. Сезонные пики госпитализации, обусловленной РСВИ, во всех Центрах регистрировали в декабре 2015 г. – апреле 2016 г. В Санкт-Петербурге число больных начинало последовательно расти в декабре, достигая максимума в марте и снижаясь в мае, в других городах РФ столь четких закономерностей не установлено, однако большинство больных острой РСВИ поступили в стационары в те же сроки: в Саратове – в январе и марте, в Казани – в декабре, феврале и апреле, в Архангельске – в декабре, марте, апреле и мае. В июне сохранялась госпитализация больных РСВИ в Казани и Архангельске [6].

Несмотря на большую социальную значимость РСВИ, в настоящее время отсутствуют как средства ее этиотропного лечения, так и вакцинопрофилактики. Эффективным зарегистрированным препаратом для пассивной иммунопрофилактики РСВИ является паливизумаб.

Препарат паливизумаб представляет собой гуманизированное антитело, которое блокирует F-белок (белок слияния) вируса, препятствующее проникновению РСВ в клетки респираторного

эпителия. Паливизумаб (АТХ J06BB Иммуноглобулины специфические; J06BB16 Паливизумаб) — генноинженерный иммуноглобулиновый препарат в виде готового раствора для внутримышечного введения, предназначен для пассивной иммунизации и не является вакциной. Препарат одобрен для использования с 1998 г. в ряде стран мира, а с 2010 г. применяется в России.

Иммунизация паливизумабом необходима детям в возрасте до 6 мес., рождённым на 35-й неделе беременности или ранее, детям до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев, детям до 2 лет с гемодинамически значимыми пороками сердца. Оптимальной схемой иммунизации является 5 инъекций препарата паливизумаб, проводимых с интервалом в месяц, и начало иммунизации должно приходиться на первый месяц сезона РСВИ вне зависимости от времени рождения ребенка (в сезон подъема РСВИ или между сезонами).

Паливизумаб уменьшает частоту госпитализаций детей из всех групп риска тяжелого течения РСВИ более чем на 50%, а также снижает частоту летальных случаев по причине инфекций НДП более чем в 4 раза [25]. При нарушении частоты введения препарата эффективность профилактики снижается, и риск госпитализации, ассоциированной с РСВИ, повышается в 3 раза [24]. Препарат паливизумаб характеризуется хорошим профилем безопасности, нежелательные явления, описанные в инструкции, — единичны, преимущественно связаны с аллергическими реакциями.

Заключение

Таким образом, изменение эпидемиологии РСВИ затрудняет прогнозирование нового подъема заболеваемости. Во всем мире для стран, в которых в течение всего года не было случаев респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, наблюдалось резкое увеличение заболеваемости, рост тяжелых форм, госпитализации, в том числе по поводу бронхиолита, появление летальных исходов в 2021/2022 гг., вследствие восприимчивости младенцев и детей раннего возраста, ранее не встречавшихся с вирусом. Возникает целесообразность продления профилактики паливизумабом за пределами обычных сроков введения. Установлены особенности сезонности РСВИ, которая в предыдущие годы была осенне-зимне-весенней, но, как показали наблюдения зарубежных и отечественных авторов, в том числе на территории РФ, может меняться, как под влиянием пандемии COVID-19, так и в разные годы и в разных регионах Российской Федерации, причем начало подъема заболеваемости и его максимальные уровни могут не совпадать. Это обуславливает целесообразность продления сроков введения препарата

паливизумаб в течение года при наличии показаний к его применению, в том числе с учетом данных проводимого в РФ эпидемиологического мониторинга.

Литература

1. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). World Health Organization. 2017. Accessed July 27, 2020. https://www.who.int/influenza/rsv/WHO_RSV_pilot_strategy_21112017.pdf
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098): 946-958 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689664>, accessed 16 November 2017.
3. Цыбалова, Л.М. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста / Л.М. Цыбалова [и др.] // *Лечащий врач*. — 2015. — № 4. — С. 2—7.
4. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 76—81.
5. Бабаченко, И.В. Клинико-морфологические особенности респираторно-синцитиальной пневмонии у детей / И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т.10, №1. — С. 113—120.
6. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т.10, №3. — С. 70—76.
7. Овсянников, Д.Ю. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей / Д.Ю. Овсянников [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т.11, №4. — С. 99—107.
8. Mattia G, et al. During the COVID 19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatr Pulmonology*. 2021 Oct; 56(10):3106-3109. DOI: 10.1002/ppul.25582
9. Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance*. 2021; 26(29): 1-9. <https://doi.org/10.2807/1560-9175.ES.2021.26.29.2100186>
10. Taylor A, Whittaker E. The Changing Epidemiology of Respiratory Viruses in Children During the COVID-19 Pandemic: A Canary in a COVID Time. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41(2): 46-48. DOI: 10.1097/INF.0000000000003396
11. Britton PN, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4 (11): 42-43. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)
12. Trenholme A, et al. COVID-19 and Infant Hospitalizations for Seasonal Respiratory Virus Infections, New Zealand, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27 (2): 641—643. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204041>
13. Kim JH, et al. Respiratory syncytial virus and influenza epidemics disappearance in Korea during the 2020—2021 season of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 110: 29—35. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.005>
14. Brusselen Van D, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180: 1969-1973. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>
15. Casalegno JS, et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rh ne Loire,

France. *Eurosurveillance*. 2021; 26 (29): 1-4. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100630>

16. Fourgeaud J, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40: 2389–2395. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04323-1>

17. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019 – Related Public Health Measures. – *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2829-e2830. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1906>

18. Ujiie M., Tsuzuki S., Nakamoto T., Iwamoto N. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27 (11): 2969-2970. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211565>

19. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the Coronavirus Disease-2019 Pandemic Compared with Previous Years. *The Journal of Pediatrics*. 2022; 242: 242-244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.057>

20. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021; 148 (3): 1-3. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052089>

21. Como E, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia During the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022, 11(2): 69–72. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab121>

22. Summeren van J, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance*. 2021; 26 (29): 1-6. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639>

23. Binns E, et al. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID 19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatric Pulmonology*. 2022; 57: 38-42. DOI: 10.1002/ppul.25719.

24. Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2022&week=07

25. Checchia PA, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2011 Sept; 12(5): 580-588

References

1. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). World Health Organization. 2017. Accessed July 27, 2020. https://www.who.int/influenza/rsv/WHO_RSV_pilot_strategy_21112017.pdf

2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098): 946-958 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689664>, accessed 16 November 2017.

3. Tsybalova, L.M. *Lechashchiy vrach*. 2015; 4: 2–7 (in Russian).

4. Rovniy, V.B. *Zhurnal infektologii*. 2013; 5 (2): 76-81 (in Russian).

5. Babachenko, I.V. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10 (1): 113-120 (in Russian).

6. Babachenko, I.V. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10 (3): 70-76 (in Russian).

7. Ovsvyannikov, D.Yu. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11(4): 99-107 (in Russian).

8. Mattia G, et al. During the COVID 19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatric Pulmonology*. 2021 Oct; 56(10):3106-3109. DOI: 10.1002/ppul.25582

9. Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance*. 2021; 26(29): 1-9. <https://doi.org/10.2807/1560-917.ES.2021.26.29.2100186>

10. Taylor A, Whittaker E. The Changing Epidemiology of Respiratory Viruses in Children During the COVID-19 Pandemic: A Canary in a COVID Time. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41(2): 46-48. DOI: 10.1097/INF.0000000000003396

11. Britton PN, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4 (11): 42-43. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)

12. Trenholme A, et al. COVID-19 and Infant Hospitalizations for Seasonal Respiratory Virus Infections, New Zealand, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27 (2): 641–643. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204041>

13. Kim JH, et al. Respiratory syncytial virus and influenza epidemics disappearance in Korea during the 2020–2021 season of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 110: 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.005>

14. Brusselen Van D, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180: 1969-1973. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>

15. Casalegno JS, et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rh ne Loire, France. *Eurosurveillance*. 2021; 26 (29): 1-4. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100630>

16. Fourgeaud J, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40: 2389–2395. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04323-1>

17. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019 – Related Public Health Measures. – *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2829-e2830. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1906>

18. Ujiie M., Tsuzuki S., Nakamoto T., Iwamoto N. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27 (11): 2969-2970. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211565>

19. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the Coronavirus Disease-2019 Pandemic Compared with Previous Years. *The Journal of Pediatrics*. 2022; 242: 242-244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.057>

20. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021; 148 (3): 1-3. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052089>

21. Como E, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia During the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022, 11(2): 69–72. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab121>

22. Summeren van J, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro-*

surveillance. 2021; 26 (29): 1-6. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639>

23. Binns E, et al. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatric Pulmonology*. 2022; 57: 38-42. DOI: 10.1002/ppul.25719.

24. Yezhenedel'nyy natsional'nyy byulleten' po grippu i ORVI (in Russian). <https://www.influen->

[za.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2022&week=07](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2022&week=07)

25. Checchia PA, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2011 Sept; 12(5): 580-588

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна – заведующая научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Орлова Елизавета Денисовна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-964-335-07-75; e-mail: 3x3.9@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович – президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: +7-921-930-15-14; e-mail: ylobzin@mail.ru

ПЕРСНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БАКТЕРИОФАГАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Н.В. Гончар^{1,2}, К.Д. Ермоленко¹, Н.В. Скрипченко^{1,3}

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Personalized therapy with bacteriophages of digestive diseases

N.V. Gonchar^{1,2}, K.D. Ermolenko¹, N.V. Skripchenko^{1,3}

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

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

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Современные представления о тесной взаимосвязи здоровья человека и микробиоты кишечника, а также последние достижения молекулярной биологии, свидетельствующие о значимой роли вирома кишечника, способствуют проведению исследований терапевтической пользы бактериофагов.

Цель данного обзора – рассмотреть перспективы применения бактериофагов для коррекции микробиоты кишечника и терапии заболеваний органов пищеварения.

В обзоре описаны основы биологии фагов, особенно бактериофагового вирома кишечника при гастроэнтерологической патологии; освещены вопросы современных методов терапии и профилактики на основе фагов, рассмотрены проблемы фаговой терапии и пути их преодоления. Показано, что использование фагов может стать ключевым персонализированным подходом к лечению и профилактике инфекционных и неинфекционных гастроэнтерологических заболеваний.

Ключевые слова: бактериофаги, микробиота кишечника, бактериофаговый виром кишечника, заболевания органов пищеварения, терапия.

Введение

Одно из ведущих мест в патогенезе заболеваний органов пищеварения (функциональных гастроинтестинальных расстройств, болезни Крона, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени и др.) принадлежит нарушениям состава и функций бактериальных представителей микробиоты кишечника [1, 2]. В то же время достижения молекулярной биологии свидетельствуют о значимой роли вирома кишечника, прежде всего, бактериофагов, в процессах изменения состояния микробиоты кишечника [3].

Abstract

Current insights into the close relationship between human health and the gut microbiota, as well as recent advances in molecular biology suggesting a significant role for gut viromas, have encouraged research into the therapeutic usefulness of bacteriophages.

The purpose of this review is to consider the prospects for the use of bacteriophages for the correction of the gut microbiota and therapy of digestive system diseases.

The review describes the basics of phage biology, peculiarities of bacteriophage virome of the intestine in gastroenterological pathology; it highlights modern methods of phage-based therapy and prevention, considers problems of phage therapy and ways to overcome them. It is shown that the use of phages can become a key personalized approach to the treatment and prevention of infectious and non-infectious gastroenterological diseases.

Key words: bacteriophages, gut microbiota, bacteriophage gut virus, digestive diseases, therapy.

Хотя бактериофаги были открыты более века назад и использовались в качестве антибактериальных препаратов, научная разработка фаговых терапевтических препаратов несколько замедлилась в середине XX в. на фоне эйфории, связанной с появлением низкомолекулярных антибиотиков [4]. Однако повсеместное распространение мультирезистентных бактерий в последние десятилетия существенно ограничило универсальность антибиотиков в качестве основного средства этиотропной терапии [5, 6]. Современные представления о тесной взаимосвязи здоровья человека и микробиоты кишечника поставили под сомнение

применимость антибиотиков широкого спектра действия и обусловили повышение интереса к бактериофагам [7]. Методы молекулярной генетики, структурной биологии и высокопроизводительной геномики позволили выявить огромное разнообразие фагов [8], предполагающее направленное их использование против большинства патогенных бактерий и возможность контроля микробиоты кишечника путем воздействия на определенные виды бактерий [9].

Цель исследования — рассмотреть перспективы применения бактериофагов для коррекции микробиоты кишечника и персонализированной терапии заболеваний органов пищеварения.

Основы биологии бактериофагов

Бактериофаги, или фаги (от древнегреческого *φαγω* — «пожираю») — вирусы, поражающие бактериальные клетки, широко распространены в естественных средах, богатых бактериями, включая почву, водоемы, тело человека [10]. Фаги классифицируются соответственно своей структуре, устанавливаемой по данным методов электронной микроскопии и геномного секвенирования [11]. Как правило, состоят из белкового капсида, содержащего геномную нуклеиновую кислоту в виде линейной двухцепочечной ДНК, линейной одноцепочечной или двухцепочечной РНК или кольцевой одноцепочечной ДНК [12]. Подавляющее большинство ДНК-фагов микробиоты кишечника человека принадлежат к порядку *Caudovirales*, содержащих линейные двухцепочечные ДНК и образующие три разных семейства в зависимости от структуры хвоста: *Siphoviridae* (с гибким хвостом), *Myoviridae* (с сократительным хвостом) и *Podoviridae* (с коротким хвостом) [13]. Хвосты и связанные с ними хвостовые волокна представляют собой аппарат, который определяет целевую специфичность вириона по отношению к патогенным бактериям и обеспечивает эффективность их поражения. Микробиота кишечника человека также содержит значительное количество очень мелких фагов, относящихся к семейству *Microviridae*, не имеющих хвостовых структур [14].

По характеру взаимодействия с бактериальной клеткой различают вирулентные и умеренные фаги [15]. Вирулентные фаги (например, *E. coli* фаг Т4) следуют только литическому пути размножения, который начинается со специфической адсорбции на рецепторы бактериальной поверхности [16]. Затем происходит внедрение ДНК фага в цитоплазму хозяина, где осуществляется программа репликации ДНК и экспрессии генов, сборка вирионов и выпуск инфекционных фаговых частиц во время лизиса хозяина [17]. Умеренные бактериофаги (например, *E. coli* фаг

Х), адсорбируясь на рецепторы хозяина, подвергаются лизогении [18], при которой происходит либо выключение экспрессии вирусных генов репрессором, кодируемым фагом или спящим профагом, либо интеграция в хромосому хозяина, либо образование самовоспроизводящейся плазмиды [19]. В результате образованная лизогенная клетка становится невосприимчивой к дальнейшей инфекции тем же фагом [20]. При лизогении вирусный геном реплицируется синхронно с ДНК хозяина и делением клетки, а бактериофаг в подобном состоянии называется профагом. Профаги способны пассивно переноситься бактериальным хозяином неограниченно долгое время, при этом они могут нести гены, усиливающие патогенность хозяина и защищающие его от других фагов [21]. Переход от лизогении к лизису называется лизогенной индукцией или индукцией профага [22]. В ненарушенной планктонной культуре все лизогенные штаммы бактерий спонтанно продуцируют определенные концентрации свободных вирионов [23]. Круг хозяев фагов обычно ограничен одним видом бактерий (это определяет важное свойство бактериофагов — специфичность), хотя не исключается, что встречаются поливалентные бактериофаги, паразитирующие в бактериях разных видов. Спектр хозяев зависит, главным образом, от особенностей рецепторов на поверхности бактерий, антифаговых систем, обеспечивающих ингибирование проникновения ДНК фагов в бактериальную клетку, разрушение фаговой ДНК, ингибирование экспрессии фагового гена, а также лизис инфицированной клетки [24]. Фаги, в свою очередь, противодействуют факторам антифаговой защиты бактерий, используя молекулярные и генетические механизмы [25].

Бактериофаговый виром кишечника здоровых людей

Хотя установлено, что бактериальный микробиом кишечника быстро приобретает после рождения, о вирусном микробиоме, состоящем из бактериофагов и эукариотических РНК- и ДНК-вирусов, известно меньше [26]. Фаговый виром кишечника состоит из профагов в бактериальных клетках, а также из свободных вирионов или вирусоподобных частиц. Имеются данные, что в первые два года жизни бактериальный микробиом и эукариотический виром быстро увеличиваются, что коррелирует с сокращением и изменением состава бактериофагового вирома [27]. В настоящее время точное определение состава последнего весьма проблематично по разным причинам. В частности, *Caudovirales*, ведущие умеренный образ жизни, имеют очень мозаичные геномы, что затрудняет отнесение той или иной прочитанной последовательности к конкретному фагу [28]. Сле-

дует также учитывать, что различные протоколы выделения фагов приводят к различиям результатов исследований [29]. Кроме того, имеются доказательства возможности существования «носительства» у отдельных фагов, когда они находятся в «спящем» состоянии и не интегрированы в геном хозяина [30].

Бактериофаговый виром кишечника при гастроэнтерологической патологии

Учитывая, что дисбактериоз кишечника сопровождается заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени [31], можно ожидать изменений состава бактериофагового вирома в зависимости от той или иной патологии [32]. Действительно у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, в отличие от здоровых лиц, выявляли более высокую относительную численность *Caudovirales* по сравнению с *Microviridae*, а также отмечали разницу в составе семейств *Caudovirales* при метагеномном секвенировании ДНК-вирусоподобных частиц из образцов фекалий [33]. Пациенты с болезнью Крона чаще имели относительно более умеренные фаги; изменения вирома отражались на бактериальной микробиоте. Например, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) был снижен уровень *Firmicutes* и повышены уровни фагов, нацеленных на *Firmicutes* [33]. Сравнение результатов метагеномного секвенирования вирусоподобных частиц, полученных из образцов фекалий пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и здоровых лиц, показало, что пациенты с СРК имели менее разнообразный виром, но сдвига от литических к умеренным фагам при СРК не наблюдалось [34]. Однако виromы образцов слизистой оболочки толстой кишки пациентов с болезнью Крона отличались повышенным содержанием вирусоподобных частиц по сравнению с образцами слизистой оболочки толстой кишки здоровых людей [35]. Виromы слизистой оболочки прямой кишки пациентов с язвенным колитом также имели более высокую относительную численность, но меньшее разнообразие фагов *Caudovirales*, чем у здоровых лиц [36], что соответствовало результатам анализа образцов фекалий [37]. Изменения состава энтерального вирома, установленного с помощью метагеномного секвенирования образцов фекалий, отмечали и у пациентов с колоректальным раком (КРР); при этом были выявлены виромные сигнатуры, отличающиеся от таковых у здоровых людей, и обнаружены четыре таксономических маркера, ассоциированных со смертностью больных КРР [38].

Исследования бактериофагов кишечника у пациентов с заболеваниями печени показали, что при алкогольном гепатите в образцах фекалий наблюдалось более высокое разнообразие фагов по

сравнению с таковым у лиц, не употребляющих алкоголь [39]. Фаги *Escherichia* и *Enterococcus* были чрезмерно представлены у пациентов с алкогольным гепатитом, а повышенное содержание фагов *Staphylococcus* коррелировало с более высокой тяжестью заболевания [39]. В то же время у пациентов с тяжелой формой неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось снижение разнообразия фагов в кишечнике [40]. Однако полученные результаты ограничиваются очень широкими категориями фагов, а не конкретными типами и не фагами конкретных хозяев. Анализ приведенных данных свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, чтобы определить, способны ли изменения бактериофагового вирома вызывать развитие или прогрессирование органической и функциональной гастроэнтерологической патологии или они есть результат имеющегося патологического процесса.

Современный потенциал терапии и профилактики на основе фагов

В последние два десятилетия внимание к бактериофагам вновь активизировалось [41, 42]. Проводятся исследования по использованию фагов для лечения кишечных инфекций, оценивается их безопасность и клиническая эффективность [43]. Так, изучение терапевтического значения *E. coli* T4-подобных фагов при бактериальной диарее у взрослых и детей не выявило каких-либо нежелательных побочных явлений, но и эффективности не было отмечено, что, по мнению авторов, могло быть обусловлено недостаточно высокими дозами бактериофагов [44]. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных была показана перспективность применения фагов для снижения интенсивности колонизации кишечника при заражении *V. cholerae* и для профилактики холероподобной диареи [45].

И всё же значительно больший научный и практический интерес сегодня вызывают стратегии коррекции микробиоты кишечника или стратегии прецизионного (высокоточного) ее редактирования с помощью фагов у больных с патологией кишечника и патологией печени. В двух плацебо-контролируемых исследованиях оценивался эффект терапевтического влияния коктейля PreforPro, состоящего из 4 фагов, применявшегося как совместно с пробиотическим штаммом *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL04, так и без него, на улучшение состава бактериальной составляющей микробиоты кишечника [46, 47]. В этих исследованиях принимали участие пациенты, у которых наблюдались невыраженные расстройства желудочно-кишечного тракта неинфекционной природы. По результатам испытаний PreforPro установлена его безопасность, но доказательства

клинической эффективности признаны неоднозначными.

Данные экспериментальных исследований на лабораторных мышках показали, что фаги против адгезивно-инвазивных штаммов *E. coli*, имеющих значение в патогенезе ВЗК, могут быть использованы в качестве варианта лечения [48]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование (I/II-а фазы) по оценке безопасности и эффективности перорального применения фагового коктейля EsoEctive, направленного против адгезивно-инвазивных штаммов *E. coli* у пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии (NCT03808103).

Установлено, что в образцах фекалий пациентов с алкогольным гепатитом значительно повышен уровень *Enterococcus faecalis*. Наличие штаммов *E. faecalis*, продуцирующих экзотоксин цитолизин, коррелирует с неблагоприятными исходами и смертностью у пациентов с алкогольным гепатитом [49]. Пероральное введение цитолизин-положительных штаммов *E. faecalis* усугубляло вызванное этанолом поражение печени у лабораторных мышей. Чтобы распространить эти результаты на людей, гнотобиотических мышей колонизировали образцами фекалий цитолизин-положительных и цитолизин-отрицательных пациентов с алкогольным гепатитом. У мышей, получавших перорально фаги, специфически направленные против цитолизин-положительных *E. faecalis*, уменьшились проявления поражения печени, вызванные этанолом, тогда как у мышей, получавших фаги против цитолизин-отрицательных *E. faecalis*, не наблюдалось никаких положительных эффектов. Описанное исследование можно рассматривать как один из первых документированных примеров прецизионного редактирования микробиоты кишечника путем экстирпации субпопуляции *E. faecalis* [49]. Для подтверждения полученных данных необходимы исследования с участием пациентов, страдающих алкогольным гепатитом.

Как показали доклинические исследования, ряд бактерий микробиоты кишечника, в частности, *Streptococcus gallolyticus* subsp., *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *E. coli* и *E. faecalis*, связаны с развитием и прогрессированием КРР [50]. Конечно, для подтверждения причинно-следственной связи между бактериями кишечника и КРР требуются дополнительные исследования. Тем не менее, опосредованную бактериофагами высокоточную коррекцию микробиоты кишечника, по-видимому, стоит изучать как прогрессивный метод лечения. При этом для целенаправленного воздействия на бактерии-хозяева важно идентифицировать рецепторы фагов.

Фаги могут не только точно редактировать микробиоту кишечника, но и доставлять лекарства в определенное место. С появлением мощных инструментов для инженерии фагов, создаются возможности «прикрепления» медикаментозных препаратов к поверхности фага и доставки их в «место назначения». Это означает, что таргетное введение высоких доз лекарственных средств позволит снизить концентрацию препаратов в системе циркуляции и уменьшить токсическое воздействие на нецелевые ткани [51]. В ряде доклинических исследований проверен такой подход терапии. Фаги, способные нацеливаться на *Staphylococcus aureus*, обеспечивали высокие локальные концентрации хлорамфеникола, достаточные для подавления роста ранее устойчивых бактериальных клеток. Пероральное введение фагов, покрытых ириноканом, снижало численность *F. nucleatum*, способствующих формированию устойчивости КРР к химиотерапии у мышей [52]. Идея доставки лекарств, опосредованная фагами, имеет перспективы для широкого практического применения. Показано, что бактериофаги, направленные на патогенные *F. nucleatum*, но ковалентно связанные с наночастицами декстрана, способствовали пролиферации *Clostridium butyricum*, что увеличивало уровень короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике у мышей и подавляло рост опухоли [52]. Таким образом, многофункциональные фаговые частицы могут быть использованы для повышения эффективности лечения путем модуляции кишечной микробиоты (то есть уменьшения количества патогенных бактерий и стимулирования роста полезных бактерий).

Проблемы фаговой терапии и пути их преодоления

В большинстве исследований терапия на основе фагов признана безопасной. Однако в одном исследовании на модели мыши было установлено, что нитчатые фаги *Pseudomonas* могут напрямую взаимодействовать с лейкоцитами человека, при этом продуцируется фаговая РНК, стимулирующая выработку интерферона [53]. Данное наблюдение показало, что нитчатые фаги могут взаимодействовать с иммунной системой человека и оказывать непосредственное влияние на его здоровье. Учитывая длительное присутствие бактерий и фагов в кишечнике млекопитающих, не будет удивительным узнать, что фаги способны к многочисленным взаимодействиям с иммунной системой человека и другими разнообразными типами клеток. На мышинных моделях воспаления и дисбактериоза кишечника было обнаружено, что перорально введенные фаги могут стимулировать выработку воспалительных цитокинов и вызывать воспалительные процессы [54]. В других работах

введение фагов *in vitro* либо не влияло на воспалительный ответ, либо оказывало противовоспалительное действие на клетки млекопитающих [55].

В то же время высокая специфичность фагов представляет потенциальную проблему, поскольку узкий круг хозяев может ограничить широкое терапевтическое применение. Поэтому создание фагового коктейля, состоящего из нескольких фагов, каждый из которых нацелен на разные рецепторы, может быть одним из вариантов подхода к терапии. При этом, согласно существующим рекомендациям, безопасность каждого отдельного фага и каждой комбинации фагов должна быть научно доказана [56]. Одна из возможных стратегий фаговой терапии предполагает обучение фага, или адаптацию. Это процесс отбора эволюционировавших фагов с широким диапазоном хозяев или способных преодолеть бактериальную устойчивость с помощью экспериментальных лабораторных процедур. Фаги, которые направлены против нескольких хозяев, могут быть получены путем многократных раундов селекции с использованием различных бактериальных изолятов или устойчивых мутантов [57]. Идентифицировав белки фага, отвечающие за распознавание хозяина, можно внести генетические изменения, чтобы расширить ареал обитания хозяина или снизить вероятность возникновения устойчивости к фагу [58].

Критическими моментами фаготерапии считают тестирование пациентов на наличие целевого бактериального хозяина в кишечнике, подтверждение его чувствительности к выбранным фагам и определение оптимальной дозы назначаемых бактериофагов. Многочисленные исследования показали безопасность относительно высоких доз фагов, вводимых перорально или внутривенно (10^9 PFU). Задачу поддержания достаточного количества фагов для терапевтических целей можно решить путем модификаций белков фагового капсида; подобные изменения могут способствовать продлению периода полужизни фагов за счет уменьшения интенсивности их фагоцитоза [59].

Фаги считают лекарственными препаратами в США и Евросоюзе; в отношении их производства и разрешения на продажу действуют очень строгие ограничения, такие же, как при соблюдении «надлежащей производственной практики» (Good Manufacturing Practice, GMP) [60]. В 2018 г. правительство Бельгии отнесло терапевтические фаги к рецептурным препаратам. В европейском законодательстве «рецептурный препарат» определяется как «любое лекарственное средство, приготовленное в аптеке в соответствии с медицинским рецептом для конкретного пациента». Сегодня фаги могут рассматриваться в качестве эффективных и безопасных лекарственных средств, учитывая их широкое распространение в окружающей сре-

де и в организме человека и их принципиальную неспособность поражать ткани человека. Вместе с тем, очевидно, что фаговая терапия требует соблюдения специфических правил и норм, которые отличаются от тех, которые используются для стандартной лекарственной терапии.

Заключение

Бактериофаги рассматривают не только как мощное оружие против возбудителей бактериальных инфекций, но и как средства, способные корригировать негативные изменения микробиоты кишечника и обладающие многообещающими терапевтическими возможностями при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Активному применению фаготерапии будет способствовать решение вопросов о пользе и вреде эффектов потенциального взаимодействия фагов с человеком, о путях эволюции природы фагов и долгосрочном влиянии на здоровье фаг-модулированной микробиоты кишечника. В целом, использование фагов может стать ключевым персонализированным подходом к лечению и профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний, поэтому заслуживает внимания врачей и дальнейшего изучения учеными.

Литература

1. Young V.B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017; 356: j831.
2. Феклисова, Л.В. Дисбиотические нарушения слизистых оболочек ротоглотки у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в различные периоды / Л.В. Феклисова, Е.А. Медведева // *Инфекционные болезни*. — 2016. — Т. 14, № 2. — С. 24–28.
3. Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “known unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (2): 195–209.
4. Summers W.C. Bacteriophage therapy. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 437–451.
5. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 133: 4–19.
6. Николаева, С.В. Что нужно знать об антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей. Правильный старт — успешный финиш / С.В. Николаева [и др.] // *Инфекционные болезни*. 2020. — Т. 18, № 4. — С. 195–200.
7. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (6): 458–478.
8. Mushegian A.R. Are there 10^{31} virus particles on earth, or more, or fewer? *J. Bacteriol.* 2020; 202 (9): e00052-20.
9. Duan Y., Young R., Schnabl B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00536-z>.
10. Pratama A.A., van Elsas J.D. The “neglected” soil virome-potential role and impact. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (8): 649–662.
11. Dion M.B., Oechslin F., Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020; 18 (3): 125–138.

12. Hatfull G.F. Bacteriophage genomics. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11 (5): 447–453.
13. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Chen L.-X., et al. Clades of huge phages from across earth's ecosystems. *Nature.* 2020; 578 (7795): 425–431.
14. Gregory A.C., Zablocki O., Zayed A.A., et al. The gut virome database reveals age-dependent patterns of virome diversity in the human gut. *Cell Host Microbe.* 2020; 28 (5): 724–740.
15. Ofir G., Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell.* 2018; 172 (6): 1260–1270.
16. Silva J.B. Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016; 363 (4): fnw002.
17. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. *Microbiol. Rev.* 1992; 56 (3): 430–481.
18. Dou C., Xiong J., Gu Y., et al. Structural and functional insights into the regulation of the lysis-lysogeny decision in viral communities. *Nat. Microbiol.* 2018; 3 (11): 1285–1294.
19. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISMEJ.* 2017; 11 (7): 1511–1520.
20. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., et al. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISMEJ.* 2016; 10: 2854–2866.
21. Fortier L.C., Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. *Virulence.* 2013; 4 (5): 354–365.
22. Alexeeva S., Guerra Martinez J.A., Spus M., Smid E.J. Spontaneously induced prophages are abundant in a naturally evolved bacterial starter culture and deliver competitive advantage to the host. *BMC Microbiol.* 2018; 18 (1): 120.
23. Nanda A.M., Thormann K., Frunzke J. Impact of spontaneous prophage induction on the fitness of bacterial populations and host-microbe interactions. *J. Bacteriol.* 2015; 197 (3): 410–419.
24. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8: 317–327.
25. Dufour N., Clermont O., La Combe B., et al. Bacteriophage LM33_P 1, a fast-acting weapon against the pandemic ST 131-025b:H4 *Escherichia coli* clonal complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71 (11): 3072–3080.
26. Liang G., Zhao C., Zhang H., et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature.* 2020; 581 (7809): 470–474.
27. Lim E.S., Wang D., Holtz L.R. The bacterial microbiome and virome milestones of infant development. *Trends Microbiol.* 2016; 24 (10): 801–810.
28. Shapiro J.W., Putonti C. Gene co-occurrence networks reflect bacteriophage ecology and evolution. *mBio.* 2018; 9 (2): eO1870–1917.
29. Santiago-Rodriguez T.M., Hollister E.B. Human virome and disease: high-throughput sequencing for virus discovery, identification of phage-bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses.* 2019; 11: 656.
30. Pourcel C., Midoux C., Vergnaud G., Latino L. A carrier state is established in *Pseudomonas aeruginosa* by phage LeviOrO1, a newly isolated ssRNA levivirus. *J. Gen. Virol.* 2017; 98 (8): 2181–2189.
31. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (7): 397–411.
32. Алексанина, Н.В. Фагорезистентность условно-патогенных бактерий кишечной микробиоты у детей с нарушениями микробиоценоза / Н.В. Алексанина, Т.И. Твердохлебова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 102–107.
33. Clooney A.G., Sutton T.D.S., Shkoporov A.N., et al. Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe.* 2019; 26 (6): 764–778.
34. Coughlan S., Das A., O'Herlihy E., et al. The gut virome in irritable bowel syndrome differs from that of controls. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1–15.
35. Lepage P., Colombet J., Marteau P., et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut.* 2008; 57 (3): 424–425.
36. Zuo T., Lu X.-J., Zhang Y., et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019; 68 (7): 1169–1179.
37. Norman J.M., Handley S.A., Baldridge M.T., et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015; 160 (3): 447–460.
38. Nakatsu G., Zhou H., Wu K.K.W., et al. Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterology.* 2018; 155 (2): 529–541.e5.
39. Jiang L., Lang S., Duan Y., et al. Intestinal virome in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2020; 72 (6): 2182–2196.
40. Lang S., Demir M., Wisplinghoff H., et al. Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 159 (5): 1839–1852.
41. Саперкин, Н.В. Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор / Н.В. Саперкин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 19–30.
42. Асланов, Б.И. Бактериофаги как эффективные противозидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций / Б.И. Асланов, А.В. Любимова, Л.П. Зуева // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 65–70.
43. Sarker S.A., Berger B., Deng Y., et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ. Microbiol.* 2017; 19 (1): 237–250.
44. Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBio-Medicine.* 2016; 4: 124–137.
45. Yen M., Cairns L.S., Camilli A. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14187.
46. Gindin M., Febvre H.P., Rao S., et al. Bacteriophage for Gastrointestinal Health (PHAGE) study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019; 38 (1): 68–75.
47. Grubb D.S., Wrigley S.D., Freedman K., et al. PHAGE-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients.* 2020; 12 (8): 2474.
48. Galtier M., De Sordi L., Sivignon A., et al. Bacteriophages targeting adherent invasive *Escherichia coli* strains as a promising new treatment for Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11 (7): 840–847.
49. Duan Y., Llorente C., Lang S., et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature.* 2019; 575 (7783): 505–511.
50. Wirbel J., Pyl P.T., Kartal E., et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat. Med.* 2019; 25 (4): 679–689.
51. Yacoby I., Bar H., Benhar I. Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (6): 2156–2163.
52. Zheng D.W., Dong X., Pan P., et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal can-

cer augments their responses to chemotherapy. *Nat. Biomed. Eng.* 2019; 3 (9): 717–728.

53. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science*. 2019; 363 (6434): eaat9691.

54. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (2): 285–299.e8.

55. Zhang L., Hou X., Sun L., et al. *Staphylococcus aureus* bacteriophage suppresses LPS-induced inflammation in MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1614.

56. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. In Bacteriophage therapy: From Lab to Clinical Practice (eds Azeredo J., Sillankorva S.). Springer, 2018: 99–110.

57. Friman V.P., Soanes-Brown D., Sierocinski P., et al. Pre-adapting parasitic phages to a pathogen leads to increased pathogen clearance and lowered resistance evolution with *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis bacterial isolates. *J. Evolut. Biol.* 2016; 29 (1): 188–198.

58. Dunne M., Rupf B., Tala M., et al. Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Rep.* 2019; 29 (5): 1336–1350.

59. Capparelli R., Parlato M., Borriello G., et al. Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (8): 2765–2773.

60. Fauconnier A. In Bacteriophage therapy: From Lab to Clinical Practice (eds Azeredo, J. & Sillankorva, S.). Springer, 2018: 253–268.

References

1. Young V.B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017; 356: j831.

2. Feklisova L.V., Medvedeva E.A. Disbioticheskie narusheniya slizisty'x obolochek rotoglotki u detej c rekurrentny'mi respiratorny'mi zabolevaniyami v razlichny'e periody'. *Infekcionny'e bolezni*. 2016; 14(2): 24–28 (in Russian)

3. Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “known unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (2): 195–209.

4. Summers W.C. Bacteriophage therapy. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 437–451.

5. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 133: 4–19.

6. Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shabalina S.V., et al. Chto nuzhno znat' ob antibakterial'noj terapii respiratorny'x infekcij u detej. *Pravil'ny'j start – uspeshny'j finish. Infekcionny'e bolezni*. 2020; 18(4): 195–200 (in Russian)

7. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (6): 458–478.

8. Mushegian A.R. Are there 10^{31} virus particles on earth, or more, or fewer? *J. Bacteriol.* 2020; 202 (9): e00052-20.

9. Duan Y., Young R., Schnabl B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases [Internet]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00536-z>.

10. Pratama A.A., van Elsas J.D. The “neglected” soil virome-potential role and impact. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (8): 649–662.

11. Dion M.B., Oechslin F., Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020; 18 (3): 125–138.

12. Hatfull G.F. Bacteriophage genomics. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11 (5): 447–453.

13. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Chen L.-X., et al. Clades of huge phages from across earth's ecosystems. *Nature*. 2020; 578 (7795): 425–431.

14. Gregory A.C., Zablocki O., Zayed A.A., et al. The gut virome database reveals age-dependent patterns of virome diversity in the human gut. *Cell Host Microbe*. 2020; 28 (5): 724–740.

15. Ofir G., Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell*. 2018; 172 (6): 1260–1270.

16. Silva J.B. Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016; 363 (4): fnw002.

17. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. *Microbiol. Rev.* 1992; 56 (3): 430–481.

18. Dou C., Xiong J., Gu Y., et al. Structural and functional insights into the regulation of the lysis-lysogeny decision in viral communities. *Nat. Microbiol.* 2018; 3 (11): 1285–1294.

19. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISMEJ*. 2017; 11 (7): 1511–1520.

20. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., et al. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISMEJ*. 2016; 10: 2854–2866.

21. Fortier L.C., Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. *Virulence*. 2013; 4 (5): 354–365.

22. Alexeeva S., Guerra Martinez J.A., Spus M., Smid E.J. Spontaneously induced prophages are abundant in a naturally evolved bacterial starter culture and deliver competitive advantage to the host. *BMC Microbiol.* 2018; 18 (1): 120.

23. Nanda A.M., Thormann K., Frunzke J. Impact of spontaneous prophage induction on the fitness of bacterial populations and host-microbe interactions. *J. Bacteriol.* 2015; 197 (3): 410–419.

24. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8: 317–327.

25. Dufour N., Clermont O., La Combe B., et al. Bacteriophage LM33_P 1, a fast-acting weapon against the pandemic ST 131-025b:H4 Escherichia coli clonal complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71 (11): 3072–3080.

26. Liang G., Zhao C., Zhang H., et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature*. 2020; 581 (7809): 470–474.

27. Lim E.S., Wang D., Holtz L.R. The bacterial microbiome and virome milestones of infant development. *Trends Microbiol.* 2016; 24 (10): 801–810.

28. Shapiro J.W., Putonti C. Gene co-occurrence networks reflect bacteriophage ecology and evolution. *mBio*. 2018; 9 (2): e01870–1917.

29. Santiago-Rodriguez T.M., Hollister E.B. Human virome and disease: high-throughput sequencing for virus discovery, identification of phage-bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses*. 2019; 11: 656.

30. Pourcel C., Midoux C., Vergnaud G., Latino L. A carrier state is established in *Pseudomonas aeruginosa* by phage LeviOrOI, a newly isolated ssRNA levivirus. *J. Gen. Virol.* 2017; 98 (8): 2181–2189.

31. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (7): 397–411.

32. Aleksanina N.V., Tverdoxlebova T.I. Fagorezistentnost' uslovno-patogenny'x bakterij kishechnoj mikrobioty' u detej s narusheniyami mikrobiocenoza. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13 (2): 102–107 (in Russian)

33. Clooney A.G., Sutton T.D.S., Shkoporov A.N., et al. Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe*. 2019; 26 (6): 764–778.

34. Coughlan S., Das A., O'Herlihy E., et al. The gut virome in irritable bowel syndrome differs from that of controls. *Gut Microbes*. 2021; 13 (1): 1 – 15.
35. Lepage P., Colombet J., Marteau P., et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut*. 2008; 57 (3): 424 – 425.
36. Zuo T., Lu X.-J., Zhang Y., et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*. 2019; 68 (7): 1169 – 1179.
37. Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015; 160 (3): 447 – 460.
38. Nakatsu G., Zhou H., Wu K.K.W., et al. Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterology*. 2018; 155 (2): 529 – 541.e5.
39. Jiang L., Lang S., Duan Y., et al. Intestinal virome in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2020; 72 (6): 2182 – 2196.
40. Lang S., Demir M., Wisplinghoff H., et al. Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 159 (5): 1839 – 1852.
41. Saperkin N.V., Kovalishena O.V., Kvashnina D.V., et al. E'fektivnost' ispol'zovaniya bakteriofagov dlya lecheniya i profilaktiki infekcii: sistematicheskij obzor. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11 (4): 19 – 30 (in Russian)
42. Aslanov B.I., Lyubimova A.V., Zueva L.P. Bakteriofagi kak e'fektivny'e protivoe'pidemicheskie sredstva dlya kupirovaniya vspy'shek vnutribol'nichny'x infekcij. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11 (1): 65 – 70. (In Russian)
43. Sarker S.A., Berger B., Deng Y., et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ. Microbiol.* 2017; 19 (1): 237 – 250.
44. Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBio-Medicine*. 2016; 4: 124 – 137.
45. Yen M., Cairns L.S., Camilli A. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14187.
46. Gindin M., Febvre H.P., Rao S., et al. Bacteriophage for Gastrointestinal Health (PHAGE) study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019; 38 (1): 68 – 75.
47. Grubb D.S., Wrigley S.D., Freedman K., et al. PHAGE-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2474.
48. Galtier M., De Sordi L., Sivignon A., et al. Bacteriophages targeting adherent invasive *Escherichia coli* strains as a promising new treatment for Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2017; 11 (7): 840 – 847.
49. Duan Y., Llorente C., Lang S., et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019; 575 (7783): 505 – 511.
50. Wirbel J., Pyl P.T., Kartal E., et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat. Med.* 2019; 25 (4): 679 – 689.
51. Yacoby I., Bar H., Benhar I. Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (6): 2156 – 2163.
52. Zheng D.W., Dong X., Pan P., et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nat. Biomed. Eng.* 2019; 3 (9): 717 – 728.
53. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science*. 2019; 363 (6434): eaat9691.
54. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (2): 285 – 299.e8.
55. Zhang L., Hou X., Sun L., et al. *Staphylococcus aureus* bacteriophage suppresses LPS-induced inflammation in MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1614.
56. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. In Bacteriophage therapy: From Lab to Clinical Practice (eds Azeredo J., Sillankorva S.). Springer, 2018: 99 – 110.
57. Friman V.P., Soanes-Brown D., Sierocinski P., et al. Pre-adapting parasitic phages to a pathogen leads to increased pathogen clearance and lowered resistance evolution with *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis bacterial isolates. *J. Evolub. Biol.* 2016; 29 (1): 188 – 198.
58. Dunne M., Rupf B., Tala M., et al. Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Rep.* 2019; 29 (5): 1336 – 1350.
59. Capparelli R., Parlato M., Borriello G., et al. Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (8): 2765 – 2773.
60. Fauconnier A. In Bacteriophage therapy: From Lab to Clinical Practice (eds Azeredo, J. & Sillankorva, S.). Springer, 2018: 253 – 268.

Авторский коллектив:

Гончар Наталья Васильевна – и.о. руководителя научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, ведущий 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

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

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФПК и ПП Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812) 234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

КЛИНИКО–ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕТА–ГЕРПЕС–ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА 6: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.С. Тянь¹, О.В. Голева¹, И.В. Бабаченко^{1,2}

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

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

Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review

N.S. Tian¹, O.V. Goleva¹, I.V. Babachenko^{1,2}

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

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

Резюме

Литературный обзор посвящен современному представлению о бета-герпес-вирусах человека 6 (вирус герпеса человека 6; ВГЧ-6). Проведен анализ литературы преимущественно за последние 5 лет. В статье дана краткая справка об истории открытия вирусов, освещены вопросы таксономии ВГЧ-6, новые взгляды на этиологические особенности вирусов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, в частности, на возможность их генной интеграции. Описаны различия между ВГЧ-6А и В. Представлены современные взгляды на этиологическую связь различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, сердца, других органов и систем с ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Отмечены клинические особенности инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ВГЧ-6, а также внезапной экзантемы, наиболее характерной для детей первых 2 лет жизни. Даны современные представления о возможностях и проблемах лабораторной диагностики и лечения ВГЧ-6 инфекции, в том числе у детей. Полученные данные отражают необходимость создания единых протоколов обследования и лечения ВГЧ-6.

Ключевые слова: бета-герпес-вирус человека 6, вирус герпеса человека 6, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, хромосомно-интегрированный ВГЧ-6, клиническая картина, диагностика, лечение.

Введение

Впервые бета-герпес-вирус человека 6 (ВГЧ-6) был обнаружен в 1985 г. у иммунокомпрометированных пациентов со СПИДом. В 1986 г. группа сотрудников лаборатории Роберта Галло Национального института рака США выделила вирус у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и назвала его В-лимфотропный человеческий вирус (HBLV). Впоследствии выяснилось, что вирус относится к группе герпес-вирусов и имеет родство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам, в связи с чем его переименовали в вирус герпеса человека 6 типа (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*). В 1988 г. тот

Abstract

The literature review is devoted to the modern concept of human betaherpesvirus 6 (human herpesvirus 6; HHV-6). The analysis of the literature mainly for the last five years was carried out. The article provides a brief background on the history of the discovery of viruses, highlights the taxonomy of HHV-6, new views on the etiological features of the HHV-6A and HHV-6B viruses, in particular, the possibility of their gene integration. Differences between HHV-6A and B are described. Modern views on the etiological relationship of various diseases of the central and peripheral nervous system, a heart, other organs and systems with HHV-6A and HHV-6B are presented. There have been cases of infectious mononucleosis associated with HHV-6, as well as exanthema subitum that is mostly typical for children under 2 years old. Modern ideas about the possibilities and problems of HHV-6 infection laboratory diagnosis and treatment of children and adult are given. Obtained data points out necessary of a unified protocol creation for the examination and treatment of HHV-6.

Keywords: Human betaherpesvirus 6, human herpesvirus 6, HHV-6A, HHV-6B, chromosomally integrated HHV-6, clinical picture, diagnosis, treatment.

же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой. В 2012 г. Международный комитет по таксономии вирусов установил, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются самостоятельными таксономическими единицами, а не разновидностями одного вируса — ВГЧ-6 [1, 2].

Несмотря на то, что геномы этих вирусов гомологичны более чем на 95%, они различаются фенотипически, тропны к различным клеточным рецепторам и в большинстве случаев имеют разные клинические проявления [3]. ВГЧ-6А является менее изученным вирусом, приобретает в более позднем возрасте, первичное инфицирование в большинстве случаев протекает бессимптомно.

Известно, что он часто выявляется у иммунокомпрометированных лиц. Предполагается, что данный вирус ассоциирован с таким нейродегенеративным заболеванием, как болезнь Альцгеймера [4, 5]. ВГЧ-6В распространен повсеместно, более 90% населения инфицируется им в течение первых 3 лет жизни [6]. Первичная ВГЧ-6 инфекция встречается у взрослых редко, реактивация может происходить в любом возрасте. Более 95% взрослого населения являются серопозитивными к ВГЧ-6А, ВГЧ-6В или к обоим вариантам [6]. ВГЧ-6 может являться триггером иммуносупрессивных и хронических аутоиммунных процессов.

Этиология, эпидемиология

Передача вируса осуществляется преимущественно контактно-бытовым путем со слюной, реже может передаваться воздушно-капельным, половым путем и при трансплантации органов. Выделение ВГЧ-6 из образцов слюны указывает на то, что вирус находится в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоках. Небольшой процент новорожденных (от 0,25% до 0,33%) инфицируются при трансплацентарной передаче. Данных о передаче вируса при переливании крови и грудном вскармливании получено не было [7].

Отмечается, что вирус обладает тропизмом к Т-клеткам и нейротропностью. ВГЧ-6 реплицируется в Т-лимфоцитах, основной клеткой-мишенью является зрелый CD4 + Т-лимфоцит, однако для проникновения в клетку ВГЧ-6А использует рецепторы CD46, в то время как ВГЧ-6В – CD134 [6]. 2 варианта вируса имеют различную тропность к иммунокомпетентным клеткам: ВГЧ-6А поражает Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK), в то время как ВГЧ-6В не способен персистировать в цитотоксических Т-лимфоцитах. Оба вируса способны поражать В-лимфоциты только при коинфекции с ВЭБ. Посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза ВГЧ-6 проникает в клетки с последующей репликацией вируса. После первичной инфекции вирусная ДНК сохраняется в мононуклеарных клетках периферической крови [4, 6].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В способны воздействовать на хемокиновые и цитокиновые механизмы, приводя к дисрегуляции при лимфопролиферативных заболеваниях. Инфицирование нарушает выработку IL-12 в макрофагах и дендритных клетках, что позволяет подавить активацию цитотоксических эффекторов. Эксперименты *in vitro* показали, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В индуцируют миелосупрессию, подавляют функции Т-клеток [4].

Особенность ВГЧ-6 заключается в том, что он может интегрироваться в субтеломерную область клеточной хромосомы. Впервые данные наблюдения были описаны в 1993 г. M. Luppi et al. При

встраивании ВГЧ-6 в геном половых клеток возможна передача вируса последующим поколениям по закону Менделя с образованием хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, *iciHHV-6*). ХиВГЧ-6 также может передаваться при трансплантации органов. Механизмы интеграции в настоящий момент изучаются [8]. Однако обнаружено, что чаще происходит интеграция в хромосомах 9q, 11p, 17p и 19q [9]. ХиВГЧ-6 присутствует у 0,5–2% населения, что составляет около 70 миллионов человек во всем мире. Распространенность хиВГЧ-6 варьирует от 0,2% в Японии и 0,6% в Канаде, до 1–3% в Европе. ХиВГЧ-6В встречается чаще варианта А. Однако это может зависеть от географических факторов и анализируемой популяции пациентов [10, 11]. Возможна реактивация ВГЧ-6 из интегрированного состояния на фоне терапии кортикостероидами, ингибиторами гистондеацетилазы, при развитии иммунодефицитных состояний, а также во время беременности, что может приводить к развитию клинически манифестных форм, возрастанию риска самопроизвольных абортов [4, 12]. Британское исследование, проведенное в 2020 г., показало, что женщины с хиВГЧ-6 инфицированными плодами имеют в 2,5–3 раза повышенный риск преэклампсии [13].

Биологическое значение хромосомно-интегрированных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в настоящее время изучается. Вне зависимости от видовой принадлежности хромосомная интеграция ВГЧ-6 оказывает влияние на стабильность теломерных областей, в которые встраивается геномная ДНК вируса. Показано, что эндогенный ВГЧ-6 разрушает теломеры и ведет к селективной анеуплоидии. Нестабильность генома может быть причиной развития онкологических заболеваний. Теломеры, связанные с эндогенным ВГЧ-6, часто склонны к внезапным делециям, которые приводят к их укорочению. В результате наблюдается преждевременное старение клеток и нарушение тканевого гомеостаза [14, 15].

Клиническая картина

Политропностью ВГЧ-6 обусловлено многообразие клинических форм. Однако часть заболеваний и их взаимосвязь с вирусом находятся еще на стадии изучения. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли ВГЧ-6 как этиологического фактора.

Выявлено, что ВГЧ-6 играет важную роль при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), а также у иммунокомпрометированных лиц, включая реципиентов при трансплантации органов и тканей. У иммунокомпетентных лиц заболевание чаще носит доброкачественный, самоограничивающийся характер [6].

Первичная ВГЧ-6 инфекция является причиной более 36% всех случаев острой лихорадки у детей

в возрасте от 12 до 15 месяцев и вызвана почти исключительно ВГЧ-6В, а не ВГЧ-6А [6]. Острая инфекция протекает с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, инфекционного мононуклеоза или лихорадки без очага инфекции [16]. Возможно бессимптомное первичное инфицирование.

Считают, что на долю ВГЧ-6 приходится не менее 2% всех первичных вирусных поражений ЦНС [17]. При генотипировании отмечается преобладание ВГЧ-6 варианта В [18]. Возможно развитие менингита, энцефалита, менингоэнцефалита, в том числе у иммунокомпетентных детей [17, 19]. В случае выздоровления ВГЧ-6 может персистировать в латентной форме в Т-клетках и нервной ткани пожизненно, сохраняя способность к реактивации. Вирусный ген U94 играет важную роль в формировании стадии латенции и хВГЧ-6 [7, 20]. Описаны случаи острого и подострого энцефалита, обусловленного диффузной или многоочаговой демиелинизацией [6]. Связь ВГЧ-6 с патологией нервной системы непросто доказать из-за повсеместного распространения вируса и трудностей получения пораженных тканей для прижизненного исследования. Большинство людей инфицированы с раннего возраста, что также затрудняет диагностику [7].

ВГЧ-6В является основной причиной развития фебрильного эпилептического статуса у детей — состояния, связанного с повышенным риском травмы гиппокампа и последующей эпилепсии височной доли [7, 10].

Проведенное группой американских ученых Readhead B. et al. в 2018 г. многоцентровое когортное исследование 3 независимых групп пациентов с болезнью Альцгеймера с анализом геномных, транскриптомных, протеомных и гистопатологических данных в 4 областях мозга человека постмортально выявило увеличение числа ВГЧ-6А и ВГЧ-7 у субъектов с болезнью Альцгеймера, по сравнению с контрольной группой [21].

Молекулярная мимикрия (схожесть мембранного белка ВГЧ-6 U24 и основного белка миелина человека) является возможным механизмом, с помощью которого запускается развитие рассеянного склероза. Убедительным аргументом в пользу этиологической роли ВГЧ-6А и В служит большая частота обнаружения вируса в лейкоцитах крови, по сравнению с группой здоровых лиц, а также повышение вирусной нагрузки в периоды обострения при ремиттирующей форме рассеянного склероза [7]. В отечественном исследовании ранее было продемонстрировано выявление вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в 94% случаев при рассеянном склерозе, при этом более чем в 2/3 случаев вместе с ВГЧ-6 [22].

В систематическом обзоре и метаанализе за 2021 г. показана взаимосвязь между развитием

синдрома хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) и ВГЧ-6. Однако авторы указывают, что необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. Синдром хронической усталости — это неврологическое заболевание, при котором усталость не восстанавливается после отдыха или сна и сопровождается жалобами, и оно является диагнозом исключения. Для заболевания характерна повсеместная распространенность. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) выделили критерии для выявления данного синдрома: утомляемость в течение более 6 месяцев и минимум 4 из следующих симптомов: не приносящий бодрости сон, недомогание после физической нагрузки, миалгии, полиартралгии, лимфаденоиты, боль в горле, цефалгии, нарушение памяти и концентрации внимания [23].

Диагноз «внезапная экзантема» (exanthema subitum, шестая болезнь, детская розеола) является наиболее частым клиническим проявлением первичной ВГЧ-6 инфекции и характеризуется острым началом с развитием лихорадки до 40°C в течение 3–5 дней, возможны также фебрильные судороги, периорбитальный отек, конъюнктивит, лимфаденопатия, дисфункция желудочно-кишечного тракта. Затем температура критически снижается. Накануне или вскоре после ее нормализации появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, 2–3 мм в диаметре, на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях. Вокруг каждого элемента можно увидеть бледный ободок. В 2/3 случаев на мягком небе и языке обнаруживается энантема в виде красных папул (пятна Нагаймы) [6, 24]. Экзантема сохраняется от нескольких часов до 2 суток и исчезает без последующего шелушения и пигментации. Иногда появляются везикулярные элементы сыпи [25]. Описана этиологическая роль ВГЧ-6В в развитии внезапной экзантемы [3, 6], однако в исследовании Е.В. Мелехиной и др. (2016), напротив, показано выявление у больных ДНК ВГЧ-6А [26].

Инфекционный мононуклеоз может развиваться как при первичном инфицировании ВГЧ-6, так и при реактивации у детей старше 4 лет. Y. Kharchenko et al. (2019) при анализе 410 случаев инфекционного мононуклеоза, вызванного различными этиологическими агентами (ВЭБ, ЦМВ (цитомегаловирус), ВГЧ-6 или их сочетаниями), выявили, что заболевание вызывается ВГЧ-6 реже, чем остальными возбудителями (в 3,17%). Для него характерны длительная высокая лихорадка, синдром экзантемы, лабораторно зафиксированы лейкоцитоз, моноцитоз в трети случаев, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [27]. При инфекционном мононуклеозе, ассоциированном с ВГЧ-6, с меньшей частотой по сравнению с ВЭБ-мононуклеозом

выявляются тонзиллит, спленомегалия. В периферической крови атипичные мононуклеары обнаруживаются в половине случаев, однако не превышают 10%, уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ)) повышался до 1,5 норм в 18,7%. Возможно развитие инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии: ВГЧ-6 + ВЭБ (18,2%), ВГЧ-6 + ЦМВ (1,2%), ВГЧ-6 + ВЭБ + ЦМВ (2,5%) [28].

При обследовании пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($n=34$), выявлена реактивация герпес-вирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), в том числе при отсутствии в анамнезе исходного иммунодефицита. Наиболее часто в крови были обнаружены ДНК ВЭБ (82%), по сравнению с ЦМВ (15%) и ВГЧ-6 (22%). Сочетанная герпес-вирусная инфекция ВЭБ + ВГЧ-6 диагностирована у 4 пациентов, ВЭБ + ЦМВ — у 3 и ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 — у 2. Исследование крови серологическими методами подтвердило наличие активации, а не первичное инфицирование. Реактивация ВЭБ, в отличие от других герпес-вирусов, была связана с более длительной средней продолжительностью пребывания в ОРИТ (15 дней против 8 дней, $P<0,05$). [29].

Активность ВГЧ-6, чаще варианта В, была обнаружена после трансплантации почки, печени и костного мозга. У реципиентов трансплантата симптомы часто включают лихорадку, интерстициальный пневмонит, миелит и сыпь, симптомы отторжения трансплантата (болезнь «трансплантат против хозяина»). ДНК ВГЧ-6В обнаруживается в крови у 40% реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение 100 дней и является наиболее частой инфекционной причиной энцефалита после ТГСК [6, 30]. F. Gonzalez et al. (2021) провели ретроспективное исследование, включив 364 пациента с гематологическими заболеваниями, получавших лечение в отделении интенсивной терапии в онкологическом центре за 6 лет. Было выявлено, что доминировала реактивация ВГЧ-6 (66 пациентов, 17,9%), по сравнению с вирусом простого герпеса 1, 2 типов (11,3%), ЦМВ (10,4%), ВЭБ (6,6%) и вирусом ветряной оспы ($n=3$). Согласно многопараметрическому анализу, реактивация ВГЧ-6 была независимо связана с госпитальной смертностью (отношение шансов (ОШ), 2,35; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,03–5,34; $P=0,042$), тогда как профилактическое назначение противовирусной терапии во время пребывания в отделении интенсивной терапии снижало данный показатель (ОШ, 0,41; 95% ДИ, 0,18–0,95; $P=0,037$). Пневмонит, обусловленный ВГЧ-6, был независимо связан с однолетней смертностью (ОШ 6,87; 95% ДИ 1,09–43,3; $P=0,04$) [31].

В 1991 г. ВГЧ-6В впервые был указан как возможный патоген при заболеваниях нижних дыхательных путей после ТГСК. В период с 1992 по 2015 г. J.A. Hill et al. (2019) провели ретроспективное одноцентровое исследование у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток в Онкологическом исследовательском центре Фреда Хатчинсона (США). Для уточнения этиологической роли ВГЧ-6 в поражении легких выполнялось исследование бронхоальвеолярного лаважа на выявление ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР. ВГЧ-6В был обнаружен в биоматериале у 147 из 553 человек (27%), в то время как ДНК ВГЧ-6А не была зарегистрирована ни в одном образце. Установлено, что пациенты с ВГЧ-6В имели более высокий риск общей смертности. Напротив, у пациентов, лечившихся противовирусными препаратами (ганцикловир или фоскарнет), отмечалось снижение показателя летальности. Продемонстрирована связь между уровнем вирусной нагрузки ВГЧ-6 в бронхоальвеолярном лаваже и исходом: выявление низкой концентрации вируса не было связано с повышением риска летальности и ассоциировано с бессимптомным выделением вируса. Медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6В в лаваже была выше у пациентов с диффузными помутнениями по типу «матового стекла» или диффузными сочетанными изменениями по сравнению с фокальными очагами или диффузными узлами, при этом самый высокий уровень зафиксирован у одного пациента с клинически диагностированным идиопатическим пневмонитом (IPS, Idiopathic Pneumonia Syndrome). Выявлено, что реципиенты аллогенной ТГСК с поражением нижних дыхательных путей имели повышенный риск общей смертности, в том числе от дыхательной недостаточности, по сравнению с отрицательными на ВГЧ-6В реципиентами. В образцах легочной ткани, зафиксированных формалином, от 6 пациентов с ВГЧ-6В методом ПЦР во всех случаях был обнаружен вирус. На мышинной модели показана возможность реактивации розетового вируса, гомологичного ВГЧ-6, в легких после ТГСК с развитием пневмонита [30].

Выявление ВГЧ-6 у лиц с миокардитом, воспалительной дилатационной кардиомиопатией колеблется от 8 до 20%. У иммунокомпетентных лиц поражение сердца с развитием острого миокардита, вызванное ВГЧ-6, возникает крайне редко, однако в подобных случаях течение заболевания может быть крайне неблагоприятным [32]. В литературе описан случай летального исхода 62-летнего пациента после трансплантации стволовых клеток с развитием на 13-й день после операции дилатационной кардиомиопатии, осложненной сердечной недостаточностью, резистентной к проводимой комплексной (антибактериальной, патогенетической) терапии. Молекулярно-генетическим ме-

тодом (ПЦР крови) была выявлена ДНК ВГЧ-6 с низкой вирусной нагрузкой (менее 200 копий/мл). Иммуногистохимическим методом обнаружены антигены ВГЧ-6 в кардиомиоцитах [33].

Описан случай развития фульминантного миокардита, вызванного ВГЧ-6, у 59-летнего мужчины с признаками острой респираторной инфекции, с молниеносным течением заболевания и летальным исходом. Из анамнеза известно, что в течение 3 дней его беспокоили лихорадка, одышка. Аускультативно отмечалось ослабленное дыхание с двух сторон, снижение уровня сатурации до 93%. Лабораторно в клиническом анализе крови зарегистрирован нейтрофильный лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови – повышение уровня трансаминаз (АСТ 133 ЕД/л, АЛТ 205 ЕД/л) и высокий уровень D-димера (3446 нг/мл). КТ органов грудной клетки выявила паренхиматозные утолщения с воздушной бронхограммой, локализующиеся на верхушке и средней доле правого легкого, диффузные и двусторонние участки «матового стекла», плевральный и перикардиальный выпот, лимфаденопатию. На ЭКГ зафиксирована синусовая тахикардия. На ЭхоКГ выявлен перикардиальный выпот без признаков тампонады сердца, фракция выброса 60%. Обследование на респираторные вирусы, в том числе двукратное исследование отделяемого из носо-ротоглотки на РНК SARS-CoV-2, было отрицательным. На 3-и сутки госпитализации возникла остановка сердца. Постмортально при гистологическом исследовании сердца выявлен миокардит и перикардит. На фоне миокардиосклероза наблюдались волнистые и гипертрофированные миофибриллы. В ткани сердца имел место диффузный некротизирующий васкулит с воспалительным инфильтратом, образованным лимфоцитами, моноцитами и эозинофильными гранулоцитами. Коронарные артерии были проходимы, но имели фиброзную гиперплазию и воспалительный инфильтрат в слоях интимы и меди. Было проведено исследование миокарда на кардиотропные вирусы, включая ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, энтеровирус, SARS-CoV-2 методом ПЦР. Обнаружены были только ДНК ВГЧ-6 [34].

ВГЧ-6 зачастую присутствует в эндометрии у женщин с бесплодием. Путем инфицирования ВГЧ-6А клеток эндометрия человека (HEC-1А) продемонстрированы изменение характера экспрессии микроРНК и адгезии трофобластов к клеткам эндометрия с нарушением их правильного прикрепления [14, 35].

Врожденная ВГЧ-6 инфекция обнаруживается у 1% новорожденных и часто протекает бессимптомно [16].

В настоящее время изучается взаимосвязь между ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и развитием таких аутоиммунных состояний, как тиреодит Хашимото, синдром

Шегрена, системная склеродермия и системная красная волчанка; а также роль вируса в лимфо-пролиферативных заболеваниях, как доброкачественных, так и злокачественных, включая ходжкинскую и неходжкинскую лимфомы [3, 4, 36].

Диагностика

Заподозрить ВГЧ-6 возможно клинически, однако требуется лабораторное подтверждение для окончательного установления диагноза.

В клиническом анализе крови отмечают неспецифические воспалительные изменения: лейкопения, реже – лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительно увеличенная СОЭ. Возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении, появление атипичных лимфоцитов и гемофагоцитов в костном мозге [4]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в большинстве случаев в пределах нормы.

При инфекционном мононуклеозе основными гематологическими изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз, на первой неделе болезни часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе, увеличение СОЭ, появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1 – 2-й неделе заболевания [16].

При оценке гуморального звена иммунитета, а именно уровней неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, у инфицированных детей не выявлено статистически значимых отличий от контрольных показателей. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число у детей, инфицированных ВГЧ-6, ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Аналогичные изменения фагоцитарного звена выявлены в остром периоде герпетической инфекции у взрослых пациентов [37].

В связи с полиморфизмом клинических проявлений особое значение приобретают предложенные зарубежными авторами лабораторные критерии для диагностики ВГЧ-6 инфекции [7]:

1. Обнаружение ДНК ВГЧ-6А и В в пораженных клетках и тканях в диагностических концентрациях, превышающих аналогичные показатели у здоровых лиц.
2. Уровень вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А и В в крови, пораженной ткани и/или антител к нему коррелируют с тяжестью заболевания.
3. Определение мРНК ВГЧ-6А и В методом ПЦР в реальном времени и/или их антигенов с помощью иммуногистохимии в пораженных тканях.
4. Отсутствие других инфекционных агентов в очаге воспаления.
5. Клеточный и гуморальный иммунные ответы к вирусу коррелируют с тяжестью заболевания.
6. Подтвержденная *in vitro* или *in vivo* способность ВГЧ-6 влиять на клеточную функцию в пораженной ткани, вызывая или усиливая патологию.

7. Эффективность противовирусной терапии в виде снижения вирусной нагрузки и клинического улучшения.

Разработан ряд этиологических методов диагностики ВГЧ-6 инфекции: иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунологический анализ, иммунопреципитация, иммуноблот. Верифицировать варианты ВГЧ-6А и ВГЧ-6В серологическими методами на данный момент не представляется возможным ввиду отсутствия тест-систем. Антитела к ВГЧ-6 могут перекрестно реагировать с антигенами ВГЧ 7 типа и ЦМВ в виду схожести геномов вирусов. В повседневной практике обычно используется ИФА. Диагностическое значение имеет выявление IgM в сыворотке крови, а также четырехкратное нарастание титра IgG при исследовании в парных сыворотках [38]. Однако высокий уровень IgG не позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации. Наличие только антител класса IgG (ИФА) к ВГЧ-6 в средних (1:250 — 1:500) и высоких титрах ($\geq 1:500$) свидетельствует о недавно перенесенной ВГЧ-6 инфекции; в низких титрах — о том, что у ребенка был контакт с вирусом и организм ответил слабовыраженной иммунной реакцией [16].

Иммуноблот — это высокочувствительный и более специфичный метод, чем ИФА, в основе которого лежит белок-белковое взаимодействие, благодаря чему проводится определение наличия антител к отдельным вирусным антигенам, синтезирующимся в различные сроки вирусогенеза. Таким образом, тест позволяет более точно установить период инфекционного процесса [39].

Дополнительно Y. Higashimoto et al. (2012) были предложены тест-системы, учитывающие разные рамки считывания для ВГЧ-6А (U11, p100) и ВГЧ-6В (101K) [40].

Преимущественным методом диагностики ВГЧ-6 считается ПЦР, однако необходимо правильно интерпретировать получаемые показатели при анализе того или иного биологического материала. Так, например, слюна является ненадежной средой для обследования методом ПЦР в связи с возможностью выделения ДНК вируса в ней до 7 месяцев. Напротив, количественное определение вируса непосредственно в сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является наиболее используемым и показательным способом диагностики ВГЧ-6 инфекции, за исключением случаев хиВГЧ-6 [38]. В настоящее время нет установленной границы между определением латентной и активной вирусной инфекции по результатам ПЦР-анализа. В работе А.Д. Музыки (2017) с учетом данных собственных исследований предложено считать активной ВГЧ-6 инфекцию при вирусной нагрузке более 100 копий/ 10^5 клеток

в крови [41]. Отсутствие ДНК ВГЧ-6 в плазме или сыворотке не означает, что в тканях (например, в сердце, щитовидной железе, головном мозге) нет персистирующих вирусов в низкой концентрации. Качественное исследование цельной крови на наличие ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР не рекомендуется, так как большинство здоровых людей имеют низкий уровень латентного ВГЧ-6В в крови. При чувствительной «гнездовой» ПЦР около трети нормальной популяции будет позитивной на латентную ДНК. Качественный ПЦР-анализ может быть полезен в случаях необходимости дифференцирования вариантов вируса — ВГЧ-6А или ВГЧ-6В [42].

ХиВГЧ-6-положительные лица содержат одну копию вирусного генома в каждой зародышевой клетке. В результате у этих людей наблюдается стойкая высокая вирусная нагрузка ($10^6 - 10^7$ копий/мл) в цельной крови, и лейкоциты, волосяные фолликулы, ногти, семенная жидкость и другие образцы клеток и тканей также будут вирус-положительными [43]. При серологическом обследовании лиц с хиВГЧ-6 методом ИФА не всегда обнаруживаются антитела класса IgG, что требует дальнейшего изучения.

При трансплацентарной передаче ВГЧ-6 у младенцев выявляют низкую вирусную нагрузку в образцах пуповинной и периферической крови, при этом в волосяных фолликулах не удается обнаружить ДНК ВГЧ-6, что помогает в дифференциальной диагностике с хиВГЧ-6 [10].

При поражении ЦНС проводят люмбальную пункцию. В ликворограмме, как правило, выявляют повышенный уровень белка при нормальном клеточном составе, возможен минимальный плеоцитоз [44]. Выполняют исследование ликвора на ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с ВГЧ-6 энцефалитом в среднем колеблется от 600 до 10^6 копий/мл. Возможна низкая вирусная нагрузка в спинномозговой жидкости иммунокомпетентных детей, составляющая менее 100 копий/мл [3].

Лечение

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, включающих этиотропное лечение с высоким уровнем доказательной эффективности. В 2004 г. в исследовании была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН α/β , при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А [16].

Как правило, у иммунокомпетентных лиц без сопутствующих органических заболеваний, а также при легком течении ВГЧ-6 инфекции противовирусная терапия не проводится. Лечение детей в случае внезапной экзантемы является патогенетическим, симптоматическим [6].

В случае поражения ЦНС (энцефалита, менингоэнцефалита), вызванного ВГЧ-6, при тяжелом или негладком течении заболевания у иммунокомпрометированных лиц рекомендована противовирусная терапия в наиболее ранние сроки: ганцикловир или валганцикловир, цидофовир и фоскарнет внутривенно, курс лечения составляет 3–4 недели. В настоящий момент у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток, ганцикловир является препаратом выбора [6]. Однако применение вышеуказанных лекарственных средств ограничено в виду их нефротоксичности и миелосупрессии. *In vitro* было продемонстрировано формирование резистентности ВГЧ-6 к противовирусным препаратам [45]. В педиатрической практике ганцикловир разрешен к применению с 12 лет, валганцикловир – с 16 лет; их применение у детей более младшего возраста проводят «off label» при наличии жизнеугрожающих состояний, обусловленных ВГЧ-6. Цидофовир и фоскарнет отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации.

У новорожденных детей при тяжелом заболевании, вызванном ВГЧ-6, включение иммуноглобулина человека нормального (иммуновенин; 4 мл/кг массы в сутки, внутривенно капельно) в комплекс терапии, наряду с назначением ацикловира (30 мг/кг массы в сутки, внутривенно капельно), выявило иммуномодулирующие эффекты, характеризующиеся более высоким содержанием относительно количества CD3+, CD4+ и снижением CD8+ Т-лимфоцитов через 3 месяца от начала лечения, а также снижение частоты гипотрофии и гепатоспленомегалии [46].

Исследователи Центра клеточной и генной терапии Бейлоровского медицинского колледжа создали готовые противовирусные Т-клетки для лечения некоторых вирусных инфекций, в том числе ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6. Эти вирусы являются наиболее частыми причинами заболеваемости и летальности у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации стволовых клеток. Этот метод, называемый «адаптивным переносом вирус-специфических Т-клеток» (adoptive transfer of virus-specific T cells; VSTs), может быть безопасным и эффективным, не токсичным, возможным для использования у пациентов, инфицированных штаммами, которые устойчивы к остальным противовирусным препаратам. VSTs является перспективным и в конечном итоге может оказаться самой безопасной и экономически эффективной альтернативой для пациентов с тяжелыми вирусными инфекциями [47, 48].

Заключение

ВГЧ-6 является сравнительно «молодым» вирусом. С момента его открытия прошло три десяти-

летия, вирус активно исследуется специалистами разных областей. Доказана его этиологическая значимость в развитии таких инфекционных заболеваний, как внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, воспалительные заболевания ЦНС, однако выявление ВГЧ-6 у лиц с рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера, синдромом хронической усталости, аутоиммунными заболеваниями требует дальнейшего изучения. У иммунокомпрометированных людей вирус может вызывать тяжелые формы заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Особенность ВГЧ-6 интегрироваться в хромосомы человека с формированием хромосомно-интегрированного состояния в настоящий момент уникальна. Дальнейшее изучение лиц с хВГЧ-6 поможет ответить на вопросы об отдаленных прогнозах, качестве и продолжительности жизни.

Широкое распространение вируса и его маркеров в популяции, отсутствие единой классификации и диагностических критериев затрудняют постановку диагноза. В литературном обзоре отмечена низкая информативность качественного определения ДНК ВГЧ-6 в цельной крови без определения генотипа, так как возможно наличие генетического материала вируса в крови при латентной форме. В данном случае в качестве среды предпочтительнее использовать плазму или сыворотку крови. Наиболее достоверной является количественная ПЦР с оценкой вирусной нагрузки, однако метод дорогостоящий и в настоящее время не является рутинным.

Единого понимания необходимости и стандарта лечения ВГЧ-6, особенно у иммунокомпетентных детей, в настоящий момент нет. Показан хороший ответ на применение ганцикловира, цидофовира, фоскарнета у иммунокомпрометированных лиц, преимущественно взрослых. Положительный эффект отмечали и при сочетанном использовании у новорожденных детей с врожденной ВГЧ-6 инфекцией иммуноглобулина человека нормального и ацикловира, однако таких наблюдений недостаточно. Возможно, в будущем появятся новые препараты для этиотропного лечения ВГЧ-6 инфекции, будет показана эффективность готовых противовирусных Т-клеток, что откроет новые перспективы в лечении.

Литература

1. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). Arch Virol. 2012 Jul;157(7):1411-22.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: <https://talk.ictvonline.org/> [Internet].
3. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. Pediatric Neurology. 2020;105:10-20.

4. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 May 1;10(1):e2018035.
5. Finkel Y, Schmiedel D, Tai-Schmiedel J, et al. Comprehensive annotations of human herpesvirus 6A and 6B genomes reveal novel and conserved genomic features. *eLife* 2020;9:e50960.
6. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2021 Aug 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> [Internet].
7. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.
8. Greninger AL, Knudsen GM, Roychoudhury P, et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6. *BMC Genomics*. 2018;204:19.
9. Pinto, E., Chen, X., Easton, J. et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 6, 6302 (2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>
10. Greninger AL, Naccache SN, Pannaraj P, et al. The Brief Case: Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in the Age of Multiplex HHV-6 Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Oct;57(10).
11. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;22:333–9.
12. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 May;223(10):1713-1723.
13. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol*. 2020 May;5:901–908.
14. Попкова, М.И. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 3. — С. 5–18.
15. Huang Y, Hidalgo-Bravo A, Zhang E et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(1):315-27.
16. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелехина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2016. — Т. 6, № 1 (27). — С. 13–19.
17. Olli-Lähdesmäki T, Haataja L, Parkkola R, et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010 Jul;43(1):53-6.
18. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3972-3978.
19. You SJ. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. *J Child Neurol*. 2020 Feb;35(2):132-136.
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. Readhead B, Haure-Miranda JV, Funk CC, et al. Multi-scale 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.
22. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиели- тов и рассеянного склероза у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2016. — № 2. — С. 623–624.
23. Mozhgani S-H, Rajabi F, Qurbani M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirol* 2022;65:49-57.
24. Детская дерматология : справочник / под ред. А.Дж. Манчини, Д.П. Кроучук ; пер.с англ. под ред. О.Ю. Олисовой, Н.Г. Кочергина. — 2-е русс. изд. — М.: Практическая медицина, 2018. — 664 с.
25. Особенности клинических проявлений у детей инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / А.Г. Пашиян [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2017. — Т. 20, № 4. — С. 205–208.
26. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — № 95 (2). — С. 30–37.
27. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb;(287):51-56.
28. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е.В. Новосад [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — № 1. — С. 36–38.
29. Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpesvirus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021 May;51(3):296-299.
30. Hill JA, Vande Vusse LK, Xie H, et al. Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2670-2681.
31. Gonzalez F, Beschmout S, Chow-Chine L, et al. Herpesviridae in critically ill hematology patients: HHV-6 is associated with worse clinical outcome. *J Crit Care*. 2021 Dec;66:138-145
32. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020 May;45(3):221-229.
33. Brennan Y, Gottlieb DJ, Baewer D, Blyth E. A fatal case of acute HHV-6 myocarditis following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:82-4.
34. Colombo D, Cecanecchia C, Albore M, et al. Post-mortem differential diagnosis from COVID-19: A case of fulminant myocarditis HHV-6 related. *Pathol Int*. 2022;72(1):75-78.
35. Bortolotti D, Soffritti I, D'Accolti M, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment. *Reprod Sci*. 2020 Mar;27(3):779-786
36. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, et al. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1402-1408
37. Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа / Е.Н. Галич [и др.] // Доктор.Ру. — 2019. — № 5 (160). — С. 23–26.
38. Анохин, В.А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61, № 5. — С. 127–131.
39. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, 2nd Edition. 2020. 794p.
40. Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y et al. Development of a Human Herpesvirus 6 Species-Specific Immunoblotting Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4): 1245-1251.
41. Музыка, А.Д. Диагностика, клинико-лабораторные особенности и лечение активных форм инфекции вируса герпеса

человека 6-го типа у детей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 14.01.09 / А.Д. Музыка. — М., 2017. — 163 с.

42. HHV-6 Foundation. HHV-6A/B Testing. Available at: <https://hhv-6foundation.org/patients/hhv-6-testing-for-patients> [Internet]

43. Полунина, А.В. Диагностика инфицирования вирусом герпеса 6 типа / А.В. Полунина // Медицина: теория и практика. — 2018. — Т. 3, № 5. — С. 84—89.

44. Клинико-лучевые особенности острых нейроинфекций, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6-го типа у детей (на примере клинических наблюдений) / Е.Ю. Горелик [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2018. — № 2 (56). — С. 36—46.

45. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155-2163. doi:10.3324/haematol.2019.223073

46. Кравченко, Л.В. Оптимизация терапии при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных / Л. В. Кравченко, М.А. Левкович, М.В. Пятакова // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, №1 (70). — С. 44—47.

47. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557.

48. HHV-6 Foundation. HHV-6 Treatment. Available at: <https://hhv-6foundation.org/clinicians/hhv-6-treatment> [Internet]

References

1. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol*. 2012 Jul;157(7):1411-22.

2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: <https://talk.ictvonline.org/> [Internet].

3. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Pediatric Neurology*. 2020;105:10-20.

4. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 May 1;10(1):e2018035.

5. Finkel Y, Schmiedel D, Tai-Schmiedel J, et al. Comprehensive annotations of human herpesvirus 6A and 6B genomes reveal novel and conserved genomic features. *eLife* 2020;9:e50960.

6. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2021 Aug 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> [Internet].

7. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.

8. Greninger AL, Knudsen GM, Roychoudhury P, et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6. *BMC Genomics*. 2018;204:19.

9. Pinto, E., Chen, X., Easton, J. et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 6, 6302 (2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>

10. Greninger AL, Naccache SN, Pannaraj P, et al. The Brief Case: Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in the Age of Multiplex HHV-6 Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Oct;57(10).

11. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:333—9.

12. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 May;223(10):1713-1723.

13. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol*. 2020 May;5:901—908.

14. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A. Sravnitel'naya kharakteristika beta-gerpes-virusov cheloveka 6A i 6V. *Sovremennyy vzglyad na problemu. Zhurnal infektologii*. 2021;13(3):5-18.

15. Huang Y, Hidalgo-Bravo A, Zhang E et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(1):315-27.

16. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J. i dr. *Sovremennyye predstavleniya ob infektsii, vyzvannoy virusom herpesa cheloveka 6 tipa. Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016;V.6;1(27):13-19.

17. Olli-Lhdsm ki T, Haataja L, Parkkola R, et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010 Jul;43(1):53-6.

18. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3972-3978.

19. You SJ. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. *J Child Neurol*. 2020 Feb;35(2):132-136.

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. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multi-scale 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.

22. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.J. i dr. Kliniko-laboratornaya differentsial'naya diagnostika entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomiyelitov i rasseyanogo skleroza u detey. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2016;2:623-624.

23. Mozhgani S-H, Rajabi F, Qurbani M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2022;65:49-57.

24. *Detskaya dermatologiya. Spravochnik/ pod red. A.D. Manchini, D.P. Krouchuk; per.s angl. pod red. O.J. Olisovoy, N.G. Kochergina. 2-e russ.izd.- M.: Prakticheskaya meditsina*, 2018.- 664s.: il.- Dop. tit. l. angl.

25. Pashinyan A.G., Il'yenko L.I., Akopyan A.N., Dzhevayeva D. G. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy u detey infektsii, vyzvannoy virusom herpesa cheloveka 6-go tipa. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2017;V. 20;4:205-208.

26. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J. i dr. *Tekhenie infektsii, obuslovlennoy virusom herpesa cheloveka 6-go tipa, u detey s ostrymi respiratornymi zabolevaniyami. Pediatrya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2016;95(2):30-37.

27. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb;(287):51-56.

28. Novosad E.V., Shamsheva O.V., L'vov N.D. i dr. *Infektsionnyy mononukleoz, assotsirovanny s virusom herpesa 6 tipa. Detskiye infektsii*. 2008;1:36-38.

29. Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021 May;51(3):296-299.
30. Hill JA, Vande Vusse LK, Xie H, et al. Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2670-2681.
31. Gonzalez F, Beschmout S, Chow-Chine L, et al. Herpesviridae in critically ill hematology patients: HHV-6 is associated with worse clinical outcome. *J Crit Care*. 2021 Dec;66:138-145
32. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020 May;45(3):221-229.
33. Brennan Y, Gottlieb DJ, Baewer D, Blyth E. A fatal case of acute HHV-6 myocarditis following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:82-4.
34. Colombo D, Cecanecchia C, Albore M, et al. Post-mortem differential diagnosis from COVID-19: A case of fulminant myocarditis HHV-6 related. *Pathol Int*. 2022;72(1):75-78.
35. Bortolotti D, Soffritti I, D'Accolti M, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment. *Reprod Sci*. 2020 Mar;27(3):779-786
36. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, et al. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1402-1408
37. Galich E.N., Solov'yeva I.L., Kusel'man A.I. i dr. Fagotsitoz i gumoral'nyy immunitet u detey, infitsirovannykh virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa. *Doktor.Ru*. 2019;5(160):23-26.
38. Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infektsii, vyzvannye virusami gerpesa 6-go tipa: sovremennyye osobennosti. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;V.61;5:127-131.
39. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, 2nd Edition. 2020. 794p.
40. Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y et al. Development of a Human Herpesvirus 6 Species-Specific Immunoblotting Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4): 1245-1251.
41. Muzyka, A. D. Diagnostika, kliniko-laboratornyye osobennosti i lecheniye aktivnykh form infektsii virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa u detey : dissertatsiya ... kandidata meditsinskikh nauk : 14.01.08 14.01.09 / Muzyka A. D.; [Mesto zashchity: Federal'noye bjdzhethnoe uchrezhdenie nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka]. — Moskva, 2017. — 163 s.: 21 il.
42. HHV-6 Foundation. HHV-6A/B Testing. Available at: <https://hhv-6foundation.org/patients/hhv-6-testing-for-patients> [Internet]
43. Polunina, A.V. Diagnostika infitsirovaniya virusom gerpesa 6 tipa. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018;V.3;S:84-89.
44. Gorelik E.J., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. i dr. Kliniko-luchevyye osobennosti ostrykh neyroinfektsiy, assotsirovannykh s virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa u detey (na primere klinicheskikh nablyudeniy). *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2018;2(56):36-46.
45. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155-2163. doi:10.3324/haematol.2019.223073
46. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. Optimizatsiya terapii pri infektsii, vyzvannoy virusom gerpesa 6 tipa, u novorozhdennykh. *Detskiye infektsii*. 2020;V.19;1 (70):44-47.
47. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557.
48. HHV-6 Foundation. HHV-6 Treatment. Available at: <https://hhv-6foundation.org/clinicians/hhv-6-treatment> [Internet]

Авторский коллектив:

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812) 234-07-40, +7-921-649-05-63; e-mail: golev.ao@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИРУСОМ SARS-COV-2 И АУТОИММУННЫМИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.И. Власенко¹, О.А. Портик¹, Г.Н. Бисага¹, М.П. Топузова¹, В.А. Малько¹, П.Ш. Исабекова¹, Н.В. Скрипченко^{2,3}, Т.М. Алексеева¹

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

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Санкт-Петербург, Россия

Relationship between SARS-COV-2 And autoimmune neurological diseases

A.I. Vlasenko¹, O.A. Portik¹, G.N. Bisaga¹, M.P. Topuzova¹, V.A. Malko¹, P.Sh. Isabekova¹, N.V. Skripchenko^{2,3}, T.M. Alekseeva¹

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

² Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

С начала массового распространения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, возросло количество сообщений об увеличении частоты аутоиммунных неврологических расстройств. Предполагается, что подобное повышение уровня заболеваемости может возникать вследствие аномального иммуноопосредованного ответа организма на патогенное воздействие SARS-CoV-2. В данной статье рассматривается возможность влияния вируса SARS-CoV-2 на возникновение и обострение течения аутоиммунных неврологических расстройств, обсуждаются возможные патогенетические факторы и механизмы, анализируются особенности клинической картины и терапии. Представлены зарубежные и российские научные данные, клинические наблюдения случаев синдрома Гийена – Барре, рассеянного склероза, острого диссеминированного энцефаломиелимита, миастении и других аутоиммунных заболеваний, возникших или изменивших свое типичное течение на фоне COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, аутоиммунные неврологические заболевания.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ в марте 2020 г., явилась толчком к углубленному изучению как самого заболевания, так и особенностей течения коморбидных расстройств, изменяющих течение на фоне COVID-19. Несмотря на то, что к середине 2022 г. число зараженных коронавирусом в мире превысило 517 млн, а количество смертей оказалось выше 6,25 млн человек, многие вопросы до сих пор остаются дискуссионными, в частности, вопрос о взаимосвязи роста аутоиммунных заболеваний в

Abstract

Since the onset of the SARS-CoV-2 infection, there has been an increase in the number of reports of patients who have experienced the development of autoimmune neurological disorders. It is assumed that such an increase in the incidence rate may occur due to an abnormal immune-mediated response of the body to the pathogenic impact of SARS-CoV-2. This article discusses the possibility of the influence of SARS-CoV-2 on the onset and exacerbation of the course of autoimmune neurological disorders, possible pathogenetic factors and mechanisms, and analyzes the features of the clinical picture and therapy. The article includes foreign and Russian scientific data and clinical observations of cases of Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, myasthenia gravis and other autoimmune diseases that have changed their typical course on the background of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmune neurological diseases.

условиях пандемии [1]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 отличается тропностью к различным органам и системам, в том числе и нервной, проникает в клетки человека через путь, управляемый рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), представительство которого в организме человека повсеместно [2]. В настоящее время установлено, что органное повреждение при COVID-19 может быть как связано с самим вирусом SARS-CoV-2, так и являться следствием иммунопатологических механизмов, развивающихся на фоне инфекционного процесса. Это приводит

к развитию мультисистемного воспалительного синдрома, аутоиммунных состояний, а также отягощению течения имеющейся неврологической патологии [3].

Цель исследования — проведение обзора литературы о механизмах развития аутоиммунных заболеваний и особенностях их течения на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed). В качестве ключевых слов использованы: аутоиммунные неврологические заболевания, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2. В анализ включена 41 публикация за период с 2020 по 2022 г.

Результаты исследования

Вирус SARS-CoV-2 может проникать в центральную нервную систему (ЦНС), как предполагается, несколькими путями: гематогенным (инфицирование эндотелиальных клеток или лейкоцитов); транснейрональным за счет вирусного нейротропизма (через обонятельный тракт или другие черепные нервы) и в результате аномального иммуноопосредованного ответа, вызывающего вторичное неврологическое поражение. Первые два механизма отвечают за наиболее распространенные неврологические симптомы, развивающиеся у пациентов с COVID-19, — гипогевзию, гипосмию, головную боль, головокружение. Третий путь распространения может привести к серьезным осложнениям во время или непосредственно после перенесенной инфекции, таким как дизиммунные нарушения — синдром Гийена — Барре, рассеянный склероз, энцефалит, миелит [4].

Косвенное воздействие вируса на нервные структуры пока не имеет точного описания. Исследователи предполагают следующий каскад иммунопатологических реакций нервной ткани.

Первый этап — молекулярная мимикрия. Структурное сходство антигенов патогена с аутоантигенами способствует активации Т- и В-лимфоцитов и приводит к перекрестной реакции с участием конформационно схожих белков человека [4]. Показано, что дорсальное моторное ядро, двойное ядро, верхний и нижний ганглии блуждающего нерва имеют белки с эпитопами, общими с белками SARS-CoV-2 [5].

Второй этап — «сторонняя активация». SARS-CoV-2 является мощным триггером иммунной гиперактивации, известной как «цитокиновый шторм» (значительное повышение про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-7,

интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и других молекул и маркеров воспаления). Тропизм SARS-CoV-2 к структурам ЦНС приводит к дезадаптивному ответу врожденного иммунитета и гипертрофии с активацией микроглии и астроцитов, способствующих нейродегенеративным процессам, включая демиелинизацию, дисфункцию гематоэнцефалического барьера [4, 6].

Третий этап — расширение эпитопа. Распространение вирусных частиц увеличивает количество аутоантигенов и повышает стимуляцию аутореактивных Т-клеток [4].

Заключительный, четвертый этап — действие направленных против собственных антигенов аутоантител и иммортализация эффекторных В-клеток. У пациентов с COVID-19 иногда обнаруживают высокую распространенность других аутоантител, связанных с тканью ЦНС (например, маркер повреждения нейронов NINJ1, метаботропный рецептор глутамата GRM5, рецептор орексина HCRT2R). Более того, иммунологическая память, обеспечиваемая эффекторными В-клетками против аутоантигенов, способствует продолжающейся выработке антител против различных тканевых мишеней ЦНС и миелиновой оболочки. Эти аутоантитела к структурам ЦНС приводят к целенаправленному долгосрочному повреждению. Вероятно, это может лежать в основе развития нейродегенеративных заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19 [4].

Клинические формы аутоиммунных неврологических расстройств, наиболее часто упоминающиеся в ассоциации с COVID-19

Синдром Гийена — Барре

Классическая форма синдрома Гийена — Барре (СГБ) — иммуноопосредованная демиелинизирующая полирадикулопатия с подострым началом, которая проявляется чувствительными нарушениями и мышечной слабостью. Считается, что повреждение периферических нервов связано с аберрантным иммунным ответом на инфекционный агент и выработкой аутореактивных антиганглиозидных антител. Неврологическое осложнение, возникшее на фоне коронавирусной инфекции и одно из первых зафиксированных, оказалось именно СГБ [7, 8]. Представляет интерес размышление о том, может ли SARS-CoV-2 входить в перечень потенциальных причин данного неврологического заболевания.

Согласно существующим систематическим обзорам, можно выделить несколько особенностей СГБ, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции. Обнаружено, что на фоне коронави

русной инфекции СГБ встречается у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Вероятно, это можно объяснить более высоким уровнем циркулирующего АПФ-2 у мужчин [7].

В исследованиях выделяют следующие подтипы СГБ: острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) (наиболее распространенная), острая моторная и сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН). Обращает на себя внимание рост встречаемости редких подтипов заболевания, таких как синдром Миллера Фишера (СМФ) и ОМАН-СМФ [9]. Это позволяет сделать предположение о возможности более обширного поражения нервной системы при СГБ, ассоциированного с COVID-19, по сравнению с СГБ, типично ассоциированного с другими инфекционными агентами.

По данным литературного обзора установлено, что после манифестации коронавирусной инфекции в среднем через 2 недели развивается СГБ. Описаны редкие случаи, когда неврологические проявления СГБ предшествовали диагностике COVID-19 [10, 11]. Исследователи обращают внимание на то, что верификация SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости затруднительна, и, как правило, результаты отрицательные. Характерным для большинства больных было отсутствие антиганглиозидных антител и протеинурия без плеоцитоза. Тем не менее, около 20% пациентов находились в критическом состоянии, которое требовало ИВЛ. Описаны случаи фатального развития бульбарного синдрома и дыхательной недостаточности, требовавшей усиленных терапевтических стратегий [7, 9–13].

Рекомендованной тактикой лечения СГБ является внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) или плазмаферез [14]. Есть данные, что терапия ВВИГ может сопровождаться повышенным риском артериальных и венозных тромботических осложнений [15]. Одним из основных патофизиологических механизмов COVID-19 является гиперкоагуляция, что может в некоторых случаях ограничивать применение иммуноглобулинов у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое рецидивирующее или прогрессирующее многоочаговое воспалительное дегенеративное заболевание, вызванное аутоиммунным поражением миелиновых оболочек проводников ЦНС.

У РС и COVID-19 удается обнаружить некоторые общие аспекты патогенеза:

1. Для пациентов с РС характерна дисфункция IFN- α [16]. В основе же механизма действия коронавируса определяется также снижение продук-

ции IFN- α [17]. Предположительно применение IFN β в терапии пациентов с РС может способствовать снижению риска развития у них COVID-19 [18].

2. В патогенезе РС и COVID-19 принимают участие основные субпопуляции Т-лимфоцитов (Th1-клетки, продуцирующие IFN- γ , и Th17-клетки, секретирующие IL-17) и патогенные В-клетки, продуцирующие IL-6. При тяжелых случаях течения COVID-19 определяются высокие уровни тех же IFN- γ , Th17 и IL6 [16].

3. Значительное влияние на развитие повреждающего действия при РС оказывает NLRP3-инфламмосома. Повышенная активность NLRP3, которая находится под влиянием IFN- α , приводит к активации IL-1 β . Также известно, что белки SARS-CoV-2, такие как E, ORF3a и ORF8b, могут непосредственно активировать NLRP3-инфламмосому [16].

Перечисленные сходства патогенеза позволяют предположить, что действие инфекции SARS-CoV-2 может способствовать механизмам нейровоспаления и нейродегенерации у предрасположенных пациентов, приближая манифестацию проявлений РС или провоцировать развитие рецидивов.

Так, в ретроспективном исследовании пациентов с ремиттирующим РС и подтвержденным диагнозом COVID-19 был выделен так называемый «период риска» – от 2 до 5 недель после начала COVID-19. Анализ данных показал, что в «период риска» количество рецидивов РС оказалось вдвое выше, чем вне его [19].

Исследователи обращают внимание на необходимость осторожного применения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), таких как ингибиторы-CD20, ввиду повышения риска заражения COVID-19. Также определенную опасность представляет процедура трансплантации гемопоэтических клеток из-за периода сниженной способности пациентов противостоять инфекционным агентам. Авторы делают заключение, что для лечения пациентов с РС в период пандемии определенные преимущества могут иметь ВВИГ [19, 20].

Острый диссеминированный энцефаломиелит

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) – иммуноопосредованное однофазное демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое сопровождается возникновением общемозговых и очаговых неврологических симптомов.

Сообщается о повсеместном повышении заболеваемости ОДЭМ во время эпидемии SARS-CoV-2, причем исследователи фиксируют его определенные отличия от классического течения. Так, средний возраст начала заболевания у пациентов значительно выше (44 года), чем у пациен-

тов с классическим ОДЭМ (до 15 лет) [21]. Помимо этого, выявлены различия в топике поражения. Так, если до пандемии очаги преимущественно обнаруживались в белом веществе подкорковых структур при интактности перивентрикулярных отделов, то в период пандемии увеличилась частота поражения серого вещества, особенно в таламусе и базальных ганглиях [22]. Поражения же головного мозга, возникшие при ОДЭМ, связанном с COVID-19, чаще затрагивали перивентрикулярное белое вещество и мозолистое тело, реже — глубокое серое вещество [21].

Рутинное применение глюкокортикостероидов или средства терапии второй линии иммуноглобулина при ОДЭМ обычно сопряжено с ожидаемым улучшением с регрессом симптомов. Однако при ОДЭМ, развившемся на фоне COVID-19, отмечают более тяжелое течение заболевания, частую необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии, сравнительно медленный ответ на лечение, а также повышенный уровень смертности [23].

Миастения

Миастения — аутоиммунное заболевание, характеризующееся патологической мышечной утомляемостью, опосредованное В-лимфоцитами и связанное с антителами, направленными против ацетилхолинового рецептора (АХР), мышечно-специфической киназы (MusK), белка 4, родственного липопротейна (LRP4), других белков в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. В тимусе пациентов с миастенией с положительными антителами к АХР выявлено наличие множества зародышевых центров с В-клетками, продуцирующими антитела против АХР, это подтверждает тот факт, что тимус является участком, ответственным за потерю иммунной устойчивости [24].

При анализе механизмов патогенеза миастении и COVID-19 обнаруживаются сходства. COVID-19 обладает сродством к рецепторам АПФ-2, которые экспрессируются в различных органах, таких как легкие, почки и печень. Это приводит к образованию провоспалительных цитокинов и хемокинов наряду с истощением В- и Т-клеток с повышением уровней интерлейкинов и TNF- α , что коррелирует с тяжестью заболевания и повышенным риском перекрестно-реактивной аутоиммунной атаки против рецепторов организма [25]. Антитела, вырабатываемые в результате такой воспалительной реакции на внешний агент, могут привести к запуску иммунного ответа, который перекрестно реагирует с АХР из-за молекулярного сходства.

Помимо В-клеточного ответа, немаловажную роль в развитии миастении играют Т-регуляторные клетки (Treg), участвующие в иммунологических

процессах при COVID-19. При аутоиммунных заболеваниях, включая миастению, возникает снижение количества и дисфункция Treg клеток, что позволяет предположить, что наличие аутоантител может быть связано с дефектными Treg клетками. Тимус является основным источником Treg, которые составляют примерно 5–10% периферической популяции CD4+ Т-клеток и играют решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза против собственных антигенов. В экспериментальной аутоиммунной миастении увеличенное число Treg-клеток значительно подавляло Т- и В-клеточные ответы и уменьшало мышечную слабость, снижая циркулирующие уровни аутоантител к АХР [26]. Более того, другое исследование показало, что у пациентов с миастенией нарушено Treg-опосредованное подавление эффекторных Т-клеток [27].

Интересным оказывается тот факт, что у детей вилочковая железа предотвращает воспалительное повреждение, вызванное SARS-CoV-2, за счет иммуномодулирующего эффекта Т-регуляторных клеток [28]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается значительное снижение уровня периферических Treg, в отличие от пациентов с легким течением [29]. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 наблюдается повышенный уровень растворимого IL-2R (CD25), который может влиять на биодоступность IL-2 и способствует апоптозу Treg [30].

Появляется все больше доказательств участия в патогенезе IL-17. Исследование с экспериментальной аутоиммунной миастенией демонстрирует повышенную регуляцию IL-17, продуцируемый клетками Th-17. Кроме того, при инфекции COVID-19 IL-17 играет решающую роль в выработке провоспалительных цитокинов, индукции экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитов и накоплении нейтрофилов в легочной ткани, что приводит к диффузному повреждению альвеол [31]. У пациентов с миастенией инфекция COVID-19 может усилить дисбаланс Treg/IL-17 и вызвать повышение уровня циркулирующих антител.

Таким образом, данные иммунологические процессы могут лежать в основе влияния как SARS-CoV-2 на течение миастении, так и наоборот, приводя к утомляемости дыхательных мышц, ускоряя прогрессирование дыхательной недостаточности.

Интерес представляют случаи манифестации миастении на фоне коронавирусной инфекции. Симптомы патологической мышечной утомляемости возникали после начала лихорадки. В среднем симптомы миастении развивались в сроки от 5 дней до 3 месяцев от момента появления первых признаков новой коронавирусной инфекции [32–34].

В настоящее время появляются новые данные по течению миастении у пациентов, которые перенесли COVID-19. В одном из самых крупных когортных исследований в качестве наиболее важных предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с миастенией определены: некомпенсированный статус миастении с более низкой ФЖЕЛ и длительным лечением кортикостероидами, особенно в более высоких дозах, пожилым возрастом, онкоанамнезом и недавним лечением ритуксимабом. Более высокая смертность наблюдалась у пациентов старше 75 лет с дисфагией. Напротив, иммуносупрессивное лечение у пациентов с компенсированной миастенией не влияло на течение инфекции COVID-19 и снижало риск декомпенсации и криза [35, 36].

По данным промежуточного анализа реестра CARE-MG, частота инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с миастенией была сопоставима с общей популяцией, однако частота госпитализации и смертности были выше [37]. Данный реестр продолжает набор пациентов.

Другие аутоиммунные заболевания

1. Синдром опсоклонус-миоклонус

Синдром опсоклонус-миоклонус (СОМ) представляет собой редкое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы разной этиологии (паранеопластический, инфекционный и идиопатический) с преимущественным поражением мозжечка и его связей и характеризуется волнообразным течением. Опсоклонус как одно из важнейших клинических проявлений данного заболевания, представляет собой миоклонический гиперкинез глазодвигательных мышц с хаотичными, быстрыми, толчкообразными движениями глазных яблок [38].

В последнее время сообщения о случаях СОМ после перенесенной коронавирусной инфекции становятся все более распространенными. Латентный период развития симптоматики составляет в среднем 2 недели, что позволяет предположить взаимосвязь между инфицированием SARS-CoV-2 и развитием неврологической симптоматики. Поздняя диагностика СОМ усложняет выбор тактики лечения, продлевает необходимость применения глюкокортикоидов, а при возникновении на фоне коронавирусной инфекции может значительно ухудшать прогноз [39, 40].

2. Острый поперечный миелит

Острый поперечный миелит (ОПМ) — патогенетически гетерогенное (постинфекционное, системное аутоиммунное, паранеопластическое, ишемическое) очаговое воспалительное заболевание спинного мозга, характеризующееся острым или подострым развитием двигательной и/или

сенсорной недостаточности и вегетативной дисфункции.

Особенности течения ОПМ на фоне коронавирусной инфекции включают в себя тяжелый неврологический дефицит, выраженное ограничение жизнедеятельности, медленный регресс вегетативной дисфункции в сравнении с двигательными расстройствами. Латентный период между первыми признаками COVID-19 и проявлением неврологических симптомов чаще всего составлял от 10 дней до 6 недель. Данные, подтверждающие опосредованный аутоиммунный механизм развития — положительный ответ на внутривенное введение иммуноглобулинов и отсутствие SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости [41].

Заключение

Многочисленные исследования предоставляют данные о механизмах, реализуемых вирусом SARS-CoV-2 при развитии аутоиммунных заболеваний, наиболее часто включающие молекулярную мимикрию, прямое или опосредованное повреждение нервных структур. Поражение нервной системы может затрагивать различные локализации, включая серое и белое вещество, миелиновую оболочку структур периферической нервной системы, нервно-мышечный синапс и другие. В результате на фоне основного поражения дыхательной системы может развиваться аутоиммунное неврологическое заболевание, зачастую с жизнеугрожающим потенциалом (синдром Гийена — Барре, ОДЭМ), возможно ухудшение течения имеющегося заболевания (РС, миастения), требующее изменения тактики лечения. Безусловно, накопление опыта в изучении взаимного влияния вируса SARS-CoV-2 и аутоиммунных заболеваний будет способствовать ранней эффективной диагностике, своевременному лечению и профилактике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Литература

1. Center for Systems Science and Engineering // COVID-19 content portal. URL: www.systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/ (дата обращения: 09.05.2022).

Saad I. COVID-19: breaking down a global health crisis / Saad I. [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* — 2021. — Vol.20, №35.

2. Galea M. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19 / Galea M. [et al.] // *Neurological Research*. — 2022. — P. 1-12.
3. Лобзин, Ю.В. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2021. — № 2. — С. 13–19.
4. Mahboubi M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches / Mahboubi M. [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. — 2022. — P. e2334.
5. Manzano G. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis / Manzano G. [et al.] // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2021. — Vol.8, №6. — P. e1080.
6. Ariño H. Neuroimmune disorders in COVID-19 / Ariño H. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2022. — P. 1-13.
7. Molina A.E. SARS-CoV-2, a new causative agent of Guillain-Barré syndrome? / Molina A.E. [et al.] // *Med Intensiva*. — 2022. — Vol.46, № 2. — P. 110-111.
- Abu-Rumeileh S. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases / Abu-Rumeileh S. [et al.] // *Journal of neurology*. — 2021. — Vol.268, № 4. — P. 1133-1170.
8. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing / Dalakas M.C. // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2020. — Vol.7, №5.
9. Seyede M. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report / Seyede M. [et al.] // *J Med Case Rep*. — 2022. — Vol.16, №1.
10. Keddie S. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome / Keddie S. // *Brain*. — 2021. — Vol.144, №2. — P. 682-693.
11. Sriwastava S. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series / Sriwastava S. [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. — 2021. — Vol. 15, №420. — P. 117263.
12. Laved A. Neurological associations of SARS-cov-2 infection: a systematic review / Laved A. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. — 2022. — Vol. 21, №3. — P. 246-258.
13. Mohammad A. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review / Mohammad A. [et al.] // *Can J Neurol Sci*. — 2022. — №1. — P. 1-11.
14. Finsterer J. Guillain-Barré syndrome is immunogenic in SARS-CoV-2 infected / Finsterer J. [et al.] // *J Med Virol*. — 2022. — Vol. 94, №1. — P. 22-23.
15. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature / Marie I. [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2006. — №4. — P. 714-721.
16. Hoepner R. Is COVID-19 severity associated with reduction in T lymphocytes in anti-CD20-treated people with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder? / Hoepner R. [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. — 2022. — Vol.28, №6. — P.971-973.
17. Xia H. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2 / Xia H. [et al.] // *Cell reports*. — 2020. — Vol. 33, №1. — P. 108234.
18. Sormani M. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France / Sormani M. [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2021. — Vol.8, №8. — P. 1738-1744.
19. Finsterer J. SARS-CoV-2 triggered relapse of multiple sclerosis / Finsterer J. // *Clin Neurol Neurosurg*. — 2022. — №215. — P.207-210.
20. Alroughani R. Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: an observational study in the Middle East / Alroughani R. [et al.] // *J Clin Neurosci*. — 2022. — №99. — P. 311-316.
21. Wang Y. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature / Wang Y. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2021. — P.1-22.
22. Wang C. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient / Wang C. // *Pediatric Drugs*. — 2021. — Vol.23(3);213-221.
23. Esmaeili S. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report / Esmaeili S. [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. — 2022. — №77. — P. 103511.
24. Gilhus N.E. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies / Gilhus N.E., Verschuuren J. // *Lancet Neurol*. 2015; Vol.14, №10. — P. 1023-36.
25. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / Baig A.M. [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. — 2020. — Vol.11, №7. — P.995-998.
26. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol*. — 2010. — Vol.40, №6. — P. 1577-89.
27. Thiruppathi M. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis / Thiruppathi M. [et al.] // *Clin Immunol*. — 2012. Vol.145, №3. — P. 209-2.
28. Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? / Gunes H. [et al.] // *European journal of pediatrics*. — 2021. — Vol.180, №3. — P. 983-986.
29. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W., Su B., Pang L, Qiao L. // *Cell Mol Immunol*. — 2020. — Vol.17, №6. — P. 650-652.
30. Quin C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Quin C., Zhou L., Hu Z. // *Clin Infect Dis*. — 2020. — Vol.71, №15. — P. 762-768.
31. Muir R. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / Muir R., Osbourn M., Dubois A.V. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2016. — Vol.193, №4. — P. 407-16.
32. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S. // *J Neurol*. — 2021. — Vol.268, №8. — P. 2690-2696.
33. Brossard-Barbosa N. Seropositive ocular myasthenia gravis developing shortly after COVID-19 infection: report and review of the literature / Brossard-Barbosa N. [et al.] // *J Neuroophthalmol*. — 2022.
34. Алексеева, Т.М. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.М. Алексеева [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2021. — Т.13, № 4. — С. 127–132.
35. Jakubíková M. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival / Jakubíková M., Tyblova M., Tesar A., Horakova M. // *Eur J Neurol*. — 2021. — Vol.28, №10. — P. 3418-3425.
36. Kim Y. Outcomes in myasthenia gravis patients: analysis from electronic health records in the United States / Kim Y. [et al.] // *Front Neurol*. — 2022.
37. Muppidi S. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) / Muppidi S. [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2020. — Vol.19, №12. — P. 970-971.

38. Emamikhah M. Opsoclonus-myoclonussyndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature / Emamikhah M. [et al.] // *Journal of neurovirology*. — 2021. — Vol.1, №9.

39. Urrea-Mendoza E. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS) associated with SARS-CoV-2 infection: post-infectious neurological complication with benign prognosis / Urrea-Mendoza E., Okafor K. // *J Neurovirol*. — 2021. — Vol.11, №7.

40. Fernandes J. Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 / Fernandes J., Puhlmann P. // *Journal of Neurovirology*. — 2021. — Vol.1, №3.

41. Roman G. Acute transverse myelitis (ATM. clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) / Roman G., Gracia F. // *Frontiers in immunology*. — 2021. — Vol.12, №879.

References

1. Saad I. COVID-19: breaking down a global health crisis / Saad I. [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. — 2021. — Vol.20, №35.

2. Galea M. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19 / Galea M. [et al.] // *Neurological Research*. — 2022. — P. 1-12.

3. Lobzin YU.V., A.N., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Bekhtereva M.K., Babachenko I.V. COVID-19-associrovannyj pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom / Lobzin YU.V. [i dr.] // *Medicina ekstremal'nyh situacij*. — 2021. — №2. — S. 13-19. (in Russian).

4. Mahboubi M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches / Mahboubi M. [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. — 2022. — P. e2334.

5. Manzano G. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis / Manzano G. [et al.] // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2021. — Vol.8, №6. — P. e1080.

6. Ariño H. Neuroimmune disorders in COVID-19 / Ariño H. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2022. — P. 1-13.

7. Molina A.E. SARS-CoV-2, a new causative agent of Guillain-Barré syndrome? / Molina A.E. [et al.] // *Med Intensiva*. — 2022. — Vol.46, №2. — P. 110-111.

8. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring / Dalakas M.C. // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2020. — Vol.7, №5.

9. Seyede M. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report / Seyede M. [et al.] // *J Med Case Rep*. — 2022. — Vol.16, №1.

10. Keddie S. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome / Keddie S. // *Brain*. — 2021. — Vol.144, №2. — P. 682-693.

11. Sriwastava S. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series / Sriwastava S. [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. — 2021. — Vol. 15, №420. — P. 117263.

12. Laved A. Neurological associations of SARS-cov-2 infection: a systematic review / Laved A. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. — 2022. — Vol. 21, №3. — P. 246-258.

13. Mohammad A. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review / Mohammad A. [et al.] // *Can J Neurol Sci*. — 2022. — №1. — P. 1-11.

14. Finsterer J. Guillain Barré syndrome is immunogenic in SARS-CoV-2 infected / Finsterer J. [et al.] // *J Med Virol*. — 2022. — Vol. 94, №1. — P. 22-23.

15. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature / Marie I. [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2006;155, №4. — P. 714-721.

16. Hoepner R. Is COVID-19 severity associated with reduction in T lymphocytes in anti-CD20-treated people with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder? / Hoepner R. [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. — 2022/ — Vol.28, №6. — P.971-973.

17. Xia H. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2 / Xia H. [et al.] // *Cell reports*. — 2020. — Vol. 33, №1. — P. 108234.

18. Sormani M. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France / Sormani M. [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2021. — Vol.8, №8. — P. 1738-1744.

19. Finsterer J. SARS-CoV-2 triggered relapse of multiple sclerosis / Finsterer J. // *Clin Neurol Neurosurg*. — 2022. — №215. — P.207-210.

20. Alroughani R. Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: an observational study in the Middle East / Alroughani R. [et al.] // *J Clin Neurosci*. — 2022. — №99. — P. 311-316.

21. Wang Y. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature / Wang Y. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2021. — P.1-22.

22. Wang C. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient / Wang C. // *Pediatric Drugs*. — 2021. — Vol.23(3);213-221.

23. Esmaeili S. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report / Esmaeili S. [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. — 2022. — №77. — P. 103511.

24. Gilhus N.E. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies / Gilhus N.E., Verschuuren J. // *Lancet Neurol*. 2015; Vol.14, №10. — P. 1023-36.

25. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / Baig A.M. [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. — 2020. — Vol.11, №7. — P.995-998.

26. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol*. — 2010. — Vol.40, №6. — P. 1577-89.

27. Thiruppathi M. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis / Thiruppathi M. [et al.] // *Clin Immunol*. — 2012. Vol.145, №3. — P. 209-2.

28. Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? / Gunes H. [et al.] // *European journal of pediatrics*. — 2021. — Vol.180, №3. — P. 983-986.

29. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W., Su B., Pang L, Qiao L. // *Cell Mol Immunol*. — 2020. — Vol.17, №6. — P. 650-652.

30. Quin C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Quin C., Zhou L., Hu Z. // *Clin Infect Dis*. — 2020. — Vol.71, №15. — P. 762-768.

31. Muir R. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / Muir R., Osbourn M., Dubois A.V. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2016. — Vol.193, №4. — P. 407-16.

32. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S. // *J Neurol*. — 2021. — Vol.268, №8. — P. 2690-2696.

33. Brossard-Barbosa N. Seropositive ocular myasthenia gravis developing shortly after COVID-19 infection: report and review of the literature / Brossard-Barbosa N. [et al.] // J Neuroophthalmol. — 2022.
34. Alekseeva T.M., Isabekova P.SH., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. Debyut generalizovannoj miastenii posle peressennoj novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / Alekseeva T.M. [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2021. — T.13, №4. — S. 127-132. (in Russian).
35. Jakubikova M. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival / Jakubikova M., Tyblova M., Tesar A., Horakova M. // Eur J Neurol. — 2021. — Vol.28, №10. — P. 3418-3425.
36. Kim Y. Outcomes in myasthenia gravis patients: analysis from electronic health records in the United States / Kim Y. [et al.] // Front Neurol. — 2022.
37. Muppidi S. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) / Muppidi S. [et al.] // Lancet Neurol. — 2020. — Vol.19, №12. — P. 970-971.
38. Emamikhah M. Opsoclonus-myoclonussyndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature / Emamikhah M. [et al.] // Journal of neurovirology. — 2021. — Vol.1, №9.
39. Urrea-Mendoza E. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS) associated with SARS-CoV-2 infection: post-infectious neurological complication with benign prognosis / Urrea-Mendoza E., Okafor K. // J Neurovirol. — 2021. — Vol.11, №7.
40. Fernandes J. Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 / Fernandes J., Puhlmann P. // Journal of Neurovirology. — 2021. — Vol.1, №3.
41. Roman G. Acute transverse myelitis (ATM. clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) / Roman G., Gracia F. // Frontiers in immunology. — 2021. — Vol.12, №879.

Авторский коллектив:

Власенко Анастасия Игоревна — медицинская сестра неврологического отделения Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: nastya-vlasenko@inbox.ru

Портник Ольга Александровна — ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: +7-921-411-48-59, e-mail: olgaportnik@gmail.com

Бисага Геннадий Николаевич — профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: bisaga@yandex.ru

Топузова Мария Петровна — доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001649), e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Малько Валерия Алексеевна — аспирант, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: mdmalkovaleriya@gmail.com

Исабекова Патимат Шамильевна — аспирант, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: isabekova_p@mail.ru

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

Алексева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001745), e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЭНДОКАРДИТЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. Харламова¹, С.Л. Вознесенский¹, Т.Н. Ермак², Г.М. Кожевникова¹, П.В. Климкова³

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

Infectious endocarditis in HIV-infected intensive care unit patients

T.V. Kharlamova¹, S.L. Voznesenskiy¹, T.N. Ermak², G.M. Kozhevnikova¹, P.V. Klimkova³

¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³ Infectious Diseases Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

Резюме

Инфекционный эндокардит – заболевание, которое в группе ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков регистрируется в 1000 раз чаще, чем в общей популяции. Одновременное наличие инфекционного эндокардита и вторичных заболеваний у лиц с иммунодефицитом имеет свои диагностические и терапевтические особенности.

Цель. Оптимизация диагностики инфекционного эндокардита у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 25 ВИЧ-инфицированных больных с инфекционным эндокардитом, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии Инфекционной клинической больницы № 2 в 2020 г. Диагноз «Инфекционный эндокардит» устанавливали на основании модифицированных критериев DUKE. Для оценки статистической достоверности ($p < 0,05$) показателей применяли критерий χ^2 .

Результаты. Диагноз «Инфекционный эндокардит» был выставлен 25 больным с ВИЧ-инфекцией. Доминировал мужской пол – 68%, 84% входили в группу потребителей инъекционных наркотиков, Ме возраста – 38 лет, стадия 4B ВИЧ-инфекции – 60%. ART не получали 68% больных. Ме вирусной нагрузки – 294 560 копии/мл, Ме CD4+клеток – 218 кл/мкл. Ведущим симптомом стала фебрильная лихорадка. Положительная гемокультура получена в 60% случаев. Повышение СРБ определено в 80% случаев, выше 100 мг/л – у 44% пациентов. Повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) отмечалось у 52% больных, из них у 28% выше 2 нг/мл. По данным ЭХО-КГ диагноз подтвержден у 92% больных. Пневмония была диагностирована в 92% случаев. Летальный исход наступил у 76% больных. Анализ клинико-лабораторных показателей в группах выживших и умерших позволил выявить, что анемия является предиктором неблагоприятного исхода заболевания ($p < 0,002$), а наличие лейкоцитоза – благоприятного ($p < 0,05$).

Заключение. Развитие ИЭ у ВИЧ-инфицированных больных наиболее характерно для ПИН. Самыми частыми критериями диагноза являются лихорадка $>38^\circ\text{C}$, пневмония, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, эхо-

Abstract

Infective endocarditis (IE) is one of the most common cardiac complications in HIV patients who are intravenous drug addicts. The presence of IE and secondary diseases in immunocompromised individuals usually requires specific diagnostic and therapeutic approach.

Aim: Optimizing the diagnosis of IE in patients with advanced HIV/AIDS.

Materials and methods We reviewed 429 case records of HIV/AIDS ICU patients using the modified duke criteria for diagnosis of infective endocarditis. Statistical significance ($p < 0.05$) of data was assessed using the χ^2 test.

Results. 25 patients were diagnosed with IE. The male gender dominated – 68%. Mean age was 38. 60% had stage 4B HIV infection. 68% were ART naive. The medium viral load was 294560 copies / ml, while the medium CD4 count was 218 cells / μl . Fever of $>38^\circ\text{C}$ was a key symptom found in all patients. Blood cultures were positive in 60% cases. 80% had a high C reactive protein (CRP), and 44% had CRP levels above 100 mg/l. Procalcitonin (PCT) levels were increased in 52%. Echocardiogram revealed IE in 92%. Pneumonia was diagnosed in 92%. Fatal outcome occurred in 76%. Anemia was a predictor of severe outcome ($p < 0.002$), while patients with leukocytosis had good prognosis ($p < 0.05$).

Conclusion. Infective endocarditis is a common complication among HIV IDUs. The most common diagnostic criteria are fever $>38^\circ\text{C}$, pneumonia, anemia, leukocytosis, thrombocytopenia and echocardiographic findings. The levels of the hemoglobin and WBCs could evaluate prognosis of the disease outcome.

кардиографические данные. Содержание гемоглобина и лейкоцитов может быть использовано для оценки прогноза исхода заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфекционный эндокардит.

Введение

Согласно данным государственного статистического учета, эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ остается напряженной. По данным доклада Роспотребнадзора, в 2020 г. показатель заболеваемости составил 41,72 на 100 тыс. населения. Следует отметить, что большинство больных, выявленных в этом году, заразились при гетеросексуальных половых контактах (64,9%), однако доля инфицированных ВИЧ при парентеральном употреблении наркотических препаратов сохраняется достаточно высокой (31,1%) [1]. В последние годы наблюдается рост числа больных инфекционным эндокардитом (ИЭ). Известно, что риск развития инфекционного эндокардита среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) выше, чем у пациентов с ревматическими пороками сердца и протезированными клапанами. Формирование подобной ситуации обусловлено как свойствами вводимых наркотических препаратов, которые могут вызывать непосредственное повреждение клапанов сердца, способствовать образованию тромбов и легочной гипертензии, так и заносом микробной флоры в системный кровоток при использовании нестерильных игл [2, 3, 4]. По данным литературы, частота заболеваемости инфекционным эндокардитом среди таких пациентов составляет от 2 до 5%, что в 1000 раз больше заболеваемости этой нозологией в общей популяции [4, 5]. Сочетание ВИЧ-инфекции и инфекционного эндокардита — это сложная медицинская проблема. Наличие иммунодефицитного состояния оказывает негативное влияние на течение бактериальной инфекции. В свою очередь, выраженные метаболические нарушения, развивающиеся при бактериемии и сопутствующей ей токсемии, дополнительно угнетают иммунную систему [4].

Клиническое течение ИЭ у пациентов с бессимптомной стадией ВИЧ-инфекции не отличается от картины заболевания у больных без ВИЧ-инфекции. Значительные трудности возникают при диагностике болезни на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. По мнению ряда авторов, определенная общность в клинических проявлениях, сходные гематологические изменения, наблюдаемые при данных нозологиях, могут стать причиной взаимного отягощения, что обуславливает ухудшение прогноза заболевания [2, 6]. Показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов реже формируются гнойно-экссудативные осложнения, что связано с дефектами в иммунной системе: снижение коли-

Key words: HIV infection, infective endocarditis.

чества CD4+ лимфоцитов, угнетение продукции ИЛ-2, расстройство восприятия цитокинов рецепторами клеток. По данным В.И. Улановой и др., патоморфологическая картина инфекционного эндокардита у наркозависимых ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется слабовыраженным экссудативным компонентом, дистрофическими изменениями в органах и тканях, расстройствами микроциркуляции [4, 7]. Таким образом, особый интерес представляет изучение клинических и лабораторных изменений у больных инфекционным эндокардитом на фоне ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний.

Цель исследования — оптимизация диагностики бактериального эндокардита у ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях заболевания в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Материалы и методы исследования

Проведен анализ особенностей клинической картины заболевания, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования 25 ВИЧ-инфицированных больных с ИЭ из 429 пациентов, проходивших стационарное лечение в Инфекционной клинической больнице № 2 в 2020 г. в ОИТ. Диагноз инфекционного эндокардита устанавливался на основании модифицированных критериев DUKE (табл. 1).

Больные были разделены на две группы: группа 1 — выжившие и группа 2 — умершие. Статистическая обработка проводилась с использованием программ Excel и SPSS Statistics 28. Для оценки статистической достоверности ($p < 0,05$) показателей применяли критерий χ^2 .

Результаты исследования

Диагноз ИЭ был выставлен в 5,8% случаев из 429 проанализированных больных. Все пациенты были в тяжелом состоянии, из них 17 мужчин (68%) и 8 женщин (32%). Средний возраст составил $37,68 \pm 5,4$ лет ($Me = 38$). Большинство из них (21 пациент, 84%) входили в группу ПИН (преобладали лица, употреблявшие наркотические препараты в анамнезе). Первичное поражение клапанного аппарата сердца было диагностировано у 80% (20 пациентов), у 4 пациентов (16%) в анамнезе отмечался ранее перенесенный эндокардит. Больные поступали в ОИТ на $12,1 \pm 9,5$ день болезни ($Me = 8$). В большинстве случаев больные госпитализировались с жалобами на повышение температуры выше 38°C , общую

Модифицированные DUKE – критерии диагностики инфекционного эндокардита

БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ:

Положительная гемокультура

Типичные возбудители ИЭ из 2 отдельных проб крови:

– *S. viridans*, *S. bovis*, НАСЕК- группа (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella spp.*, *Kingella kingae*), *S. aureus*; или внебольничные штаммы *Enterococcus* при отсутствии гнойного очага; или микроорганизмы, являющиеся типичными возбудителями ИЭ, выделенные при повторных положительных посевах крови:

– в 2 положительных посевах, взятых с интервалом >12 ч, или – во всех 3, или в большинстве проб из 4 отдельных посевов крови, забранных от первой до последней пробы в течение 1 ч. Единственная положительная культура крови *Coxiella burnetii* или титр антител IgG > 1:800.

Положительный молекулярный тест на мишени специальных генов и универсальные локусы бактерий и грибов (положительная ПЦР).

Положительные эхокардиографические признаки ИЭ:

– вегетации на клапане или подклапанных структурах по ходу струи регургитации, или абсцесс, или дисфункция, частичное раскрытие протезированного клапана. Новая клапанная недостаточность (усиление или изменение ранее существовавшего шума недостаточно).

МАЛЫЕ КРИТЕРИИ:

Предшествующее поражение клапанов или внутривенная наркомания.

Лихорадка выше 38°C.

Сосудистые симптомы: артериальные эмболии, инфаркты легких, микотическая аневризма, внутричерепное кровоизлияние, симптом Лукина, пятна Жаневье.

Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера.

Положительная гемокультура, не соответствующая требованиям больших критериев, или положительные серологические тесты доказательств активной инфекции микроорганизмами, вызывающими инфекционный эндокардит.

Спленомегалия, гематурия, петехии, подногтевые геморрагии, высокие уровни СОЭ (более 30 мм/ч у лиц моложе 60 лет и более 50 мм/ч у лиц старше 60 лет), СРБ более 100 мг/л.

слабость, недомогание, одышку, кашель, боль в суставах. Как отдельные жалобы, так и их различные сочетания регистрировались у 100% больных. 12 пациентов (48%) предъявляли жалобы на одышку, кашель. При сборе анамнеза выяснили, что 60% (15 больных) состояли на диспансерном учете в Центре СПИД. Большинство больных (68%, 17 больных) не принимали антиретровирусную терапию (АРТ). Вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в крови была различна: от неопределяемого уровня до 4 505 221 копии/мл (Me = 294 560). У 40% больных (10 человек) определялся глубокий иммунодефицит (CD4+ < 200 кл/мкл). Медиана показателя уровня CD4+ составила 218 кл/мкл. Вторичные заболевания были представлены различными комбинациями бактериальных, вирусных, грибковых инфекций. Чаще всего диагностировали сочетание 2 и более инфекций (76% случаев), у 1 больной мы наблюдали 6 установленных вторичных заболеваний. В 56% случаев (14 больных) диагностированы грибковые инфекции. Поражение центральной нервной системы с развитием энцефалита отмечалось у 11 пациентов (44%), из них у 9 больных этиология процесса не установлена, в 2 случаях верифицированы ВИЧ-энцефалит и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. ЦМВ-инфекция была диагностирована в 24% случаях. Также мы наблюдали больных с генерализованным нетуберкулезным микобактериозом, генерализованной лимфаденопатией неясной этиологии, герпетической инфекцией, ассоциированной с *Herpes simplex*.

У большинства проанализированных больных выявлялись такие симптомы инфекционного эндокардита, как шум в сердце и спленомегалия. При аускультации шум в сердце выслушивался лишь у половины пациентов 56% (14 больных), что согласуется с данными литературы. Во многом такая скудная аускультативная картина объясняется размерами отверстия трикуспидального клапана, поражение которого доминировало среди наших пациентов, и невысокой линейной скоростью кровотока через клапан [1]. Увеличение селезенки отмечали у 56% больных, при этом у 4 пациентов (16%) был диагностирован инфаркт селезенки как проявление тромбоэмболического синдрома. Симптом Лукина, пятна Рота, узелки Ослера не наблюдались. Поражение легких диагностировали у большинства больных (92%), при этом двусторонний полисегментарный характер поражения наблюдался у 21 пациента (84%), односторонний процесс – у 2 пациентов (8%). Деструктивный процесс в легких был выявлен у 5 больных (20%). В 52% случаев (13 больных) этиология пневмоний не расшифрована. У 9 (36%) пациентов поражение легких было ассоциировано с одним или несколькими возбудителями: *St. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Cytomegalovirus*.

При проведении трансторакальной эхокардиографии характерные изменения диагностированы у 92% больных: изолированное поражение трикуспидального клапана выявляли в 48%

случаях (12 пациентов), поражение митрального клапана – у 6 (24%) больных, аортального клапана – у 5 (20%). Сочетанное поражение нескольких клапанов было обнаружено у 2 (12%) пациентов. Положительная гемокультура получена в 60% случаев (15 больных), у 10 (40%) больных результаты посева крови были отрицательными. Чаще всего в крови определяли рост *Staphylococcus aureus* (32%, 8 пациентов), реже выявляли *Streptococcus epidermidis* (16%, 4 пациента). У 3 больных в крови отмечали наличие *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*. Наиболее частым осложнением, диагностируемым у больных, был синдром полиорганной недостаточности, который развился в 52% случаев (13 пациентов). Септициемия осложняла течение заболевания в 25% случаев (6 больных).

Всем больным проводилась комплексная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний [8]. Комбинированная антибиотикотерапия бактериального эндокардита в начале лечения носила эмпирический характер, затем корректировалась в зависимости от результатов посевов крови. Средний койко-день составил $25,6 \pm 24,7$ дней (медиана = 17,5). Летальный исход был зафиксирован в 76% случаев (19 больных). В основном это были больные в стадии вторичных заболеваний (18 больных): стадия 4В – 12 пациентов, 4Б – 3 пациента, 4А – 3 пациента. При сравнении клинико-лабораторных и эпидемиологических данных больных в группах сравнения (группа умерших и группа выживших больных) нами были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели ВИЧ-инфицированных больных с инфекционным эндокардитом

Симптомы	Умершие больные		Выжившие больные		p
	абс. (n = 19)	%	абс. (n = 6)	%	
Лихорадка >38°C	19	100%	6	100%	
Одышка	9	47%	3	50%	p = 0,9
Кашель	11	58%	1	16%	p = 0,079
Прием АРТ	7	37%	1	16%	p = 0,27
Внутривенное употребление наркотиков	15	79%	5	84%	p = 0,815
Пневмония:	19	100%	5	84%	p = 0,07
– двусторонняя	19	95%	4	67%	p = 0,06
– односторонняя	18	5%	1	17%	p = 0,4
Шум в сердце	9	47%	4	67%	p = 0,4
Анемия:	19	100%	3	50%	p < 0,002
– Hb < 120 г/л	8	42%	2	33%	
– Hb 100 – 70 г/л	4	21%			
– Hb < 70 г/л	7	37%	1	17%	
Тромбоцитопения	14	74%	5	84%	p = 0,6
Лейкоцитоз	7	37%	5	84%	p < 0,05
Лейкопения	4	21%	0	0	p = 0,234
↑ СРБ	16	84%	4	67%	p = 0,3
> 100 мг/л	10	53%	2	34%	p = 0,9
Прокальцитонин	11	58%	2	34%	p = 0,294
Уровень CD4 +					
– CD4 + > 500 кл/мкл	2	11%	2	33%	p = 0,185
– CD4 + 200 – 500 кл/мкл	6	32%	1	17%	p = 0,479
– CD4 + < 200 кл/мкл	8	42%	3	50%	p = 0,735
Стадии ВИЧ-инфекции:					
– стадия 4В	12	63%	3	50%	p = 0,56
– стадия 4Б	3	16%	2	33%	p = 0,34
– стадия 4А	3	16%	0	0	p = 0,3
– стадия 3	1	5%	1	17%	p = 0,3
Количество вторичных заболеваний					p = 0,9
– 1	3	17%	1	17%	p = 0,4
– 2	6	32%	3	50%	p = 0,9
– 3	3	17%	1	17%	
> 3	6	32%	0	0	

При сопоставлении клинико-лабораторных и эпидемиологических данных как умерших, так и выживших больных мы отметили, что в обеих группах доминируют пациенты с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, преобладала стадия 4В. Достоверных различий по уровню CD4+ лимфоцитов в группах сравнения не выявлено, однако у большинства отмечалось снижение CD4+ клеток <200 кл/мкл. Следует отметить, что в группе умерших больных преобладали пациенты с множественными оппортунистическими заболеваниями. При сравнении лабораторных показателей обнаружено, что анемия достоверно чаще диагностировалась в группе умерших больных. В свою очередь, лейкоцитоз преобладал в группе выживших пациентов. Различий по уровню СРБ, прокальцитонина не выявлено. Снижение уровня тромбоцитов отмечалось в обеих группах и достоверно не отличалось. Таким образом, лейкоцитоз и содержание гемоглобина могут быть прогностическими факторами в отношении исхода болезни.

Обсуждение

В нашем исследовании большинство ВИЧ-инфицированных пациентов были ПИН (преобладали лица, употреблявшие наркотические препараты в анамнезе). Согласно данным литературы, ПИН представляют особую группу риска развития инфекционного эндокардита, а внутривенное введение наркотических препаратов является одним из малых показателей модифицированных DUKE-критериев диагностики ИЭ. Особенностью клинической картины заболевания у этой категории больных является доминирующее поражение трикуспидального клапана (46–78% случаев) [9,10]. Поражение митрального и аортального клапанов встречается реже. В нашем исследовании мы наблюдали схожую ситуацию. В различных публикациях наиболее частой причиной развития заболевания у потребителей инъекционных наркотиков указан *Staphylococcus aureus* [2, 4, 5]. Мы также выявили преобладание данного возбудителя. В 40% случаев были получены отрицательные результаты гемокультуры. Это, возможно, связано с предшествующим приемом антибактериальных препаратов, нарушением правил забора крови на исследования. Стоит отметить, что у большинства наших пациентов одной из основных базовых жалоб была фебрильная лихорадка. Схожая ситуация отмечена и в опубликованных исследованиях [10, 11]. К остальным наиболее часто предъявляемым жалобам можно отнести одышку, кашель, общую слабость, недомогание, боли в суставах. Одной из особенностей клинической картины ИЭ у ПИН является преобладание легочных проявлений над кардиальными [5, 10, 12]. В нашем исследовании пневмонию диагностировали у большинства боль-

ных (92%), и она носила двусторонний полисегментарный характер. Принято считать, что наиболее частая причина поражения легких при ИЭ трикуспидального клапана — это тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. В то же время легкие являются мишенью многих вторичных инфекций, что значительно осложняет течение инфекционного процесса и отражается на прогнозе заболевания [2, 5, 10]. Данное положение подтверждают полученные нами данные: летальный исход чаще наступал у больных в стадии вторичных заболеваний с большим количеством сочетанных вторичных заболеваний по сравнению с группой выживших больных. По данным И.В. Демко и др., увеличение селезенки значительно чаще выявляется при инфекционном эндокардите у ПИН [11]. Нами отмечено наличие спленомегалии у половины больных. Гематологические изменения не носили особого специфического характера и характеризовались развитием анемии, тромбоцитопении и изменением уровня лейкоцитов. В то же время нами определено, что уровень гемоглобина и наличие лейкоцитоза являются неспецифическими прогностическими факторами исхода ИЭ.

Одним из параклинических показателей системной воспалительной реакции является повышение СРБ. Важно отметить, что увеличение СРБ более 100 мг/л является одним из малых критериев модифицированных DUKE-критериев. Согласно данным литературы, высокий уровень этого показателя был связан с эндокардитом, ассоциированным с *Staphylococcus aureus*, и высоким риском смерти [5]. Он может быть использован в оценке активности воспалительного процесса, развитии осложнений, эффективности проводимой терапии. В нашем исследовании в группе выживших доля больных со значительным повышением СРБ была меньше, чем в группе умерших, однако статистически значимых различий не выявлено. Прокальцитониновый тест (ПКТ) также является надежным биомаркером тяжелых бактериальных инфекций. По данным доступной научной литературы, значительное повышение ПКТ (более 2 нг/мл) наблюдается при остром эндокардите, при подостром течении заболевания информативность показателя менее значима [5, 13, 14]. В нашем исследовании ПКТ был проведен у 52% больных, лишь у 28% этот показатель превышал 2 нг/мл.

Заключение

Таким образом, развитие инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных больных наиболее характерно для ПИН. Течению заболевания свойственно острое начало, тромбоэмболический и интоксикационный синдромы, преимущественное поражение трикуспидального клапана. Чаще всего возбудителем инфекционного эндокардита

у ВИЧ-инфицированных ПИН является золотистый стафилококк. Важной особенностью течения заболевания у данной категории больных является преобладание легочных симптомов над кардиальными. Наиболее частыми клинико-эпидемиологическими и лабораторно-инструментальными критериями диагноза стали: отношение к группе ПИН, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, пневмония, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, наличие характерных изменений по результатам эхокардиографии.

Прогностическими факторами, влияющими на исход заболевания, стали анемия (неблагоприятный предиктор) и наличие лейкоцитоза как благоприятного предиктора исхода заболевания.

Выявленные особенности важно учитывать при проведении диагностики и своевременного лечения. Эхокардиография, посевы крови на стерильность должны входить в спектр обязательных исследований ВИЧ-инфицированных больных, входящих в группу ПИН, особенно при наличии длительной лихорадки и пневмонии, что может улучшить выживаемость данной группы больных.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году // Федеральная служба по надзору в сфере потребителей и благополучия человека: [https://www.rosпотребнадzor.ru](https://www.rosпотребнадзор.ru). — 2021. — URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
2. Пономарева, Е.Ю. Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров // Терапия. — 2021. — № 7. — С. 152–158. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.152-158>
3. Ruchika Meel. Right-Sided Infective Endocarditis Secondary to Intravenous Drug Abuse. [Электронный ресурс] // Infective Endocarditis. — 2019. — DOI: 10.5772/intechopen.84319
4. Уланова В.И. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита / В.И. Уланова, В.И. Мазуров, В.А. Цинзерлинг // Клиническая медицина. — 2020. — № 98 (2). — С. 115–121. — <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-115-121>
5. Тюрин, В.П. Инфекционные эндокардиты : руководство / В.П. Тюрин; под ред. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 368 с.: ил. (Библиотека врача-специалиста)
6. Пономарева, Е.Ю. Особенности течения инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ/ СПИДА у инъекционных наркоманов / Е.Ю. Пономарева, А.А. Рощина, А.П. Ребров // Клиницист. — 2011. — № 3. — С. 19–22.
7. Kadriye Kart Yasar, Filiz Pehlivanoglu, Sevtaп Gursoy, Gonul Sengoz. — Tricuspid Endocarditis and Septic Pulmonary

Embolism in an Intravenous Drug User with advanced HIV Infection. Oman Medical Journal. — 2011;26(5):365-367

8. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 10 (S4). — С. 1–87.
9. Habib G., Lancellotti P., Antunes M., Bongiorno M., Casalta J., Zotti F., Dulgheru R., Khoury G., Erba P., Jung B., Miro J., Mulder B., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Mas P., Vilacosta I., Zamorano J., Демин А.А. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(5):65-116. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>.
10. Халиуллина, С.В. Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков / С.В. Халиуллина [и др.] // Практическая медицина. — 2020. — № 18 (1). — С. 88–92.
11. Демко, И.В. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов / И.В. Демко [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2019. — № 24 (6). — С. 97–102.
12. Чипигина Н.С. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики / Н.С. Чипигина [и др.] // Клиницист. — 2020. — № 14 (1–2). — С. 82–90. — <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90>
13. Nunnally, Mark E.; Patel, Arpit Sepsis — What's new in 2019? Current Opinion in Anaesthesiology. — 2019;32(2):163-168 DOI: 10.1097/ASO.0000000000000707
14. Беганская, Л.А. Роль современных маркеров системного воспаления в диагностике и прогнозировании течения инфекционного эндокардита / Л.А. Беганская [и др.] // Лабораторная служба. — 2017. — № 6 (2). — С. 7–14.

References

1. State report on the state of the sanitary and epidemiological expenditure of the population in the Russian Federation in 2020 // Federal Service for Supervision of Human Consumption and Consumption: <https://www.rosпотребнадzor.ru>. — 2021. — URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266.
2. Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. Infective endocarditis in HIV-infected patients. — Therapy. 2021;7: 152-158 (in Russian)
3. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.152-158>
4. Ruchika Meel. Right-Sided Infective Endocarditis Secondary to Intravenous Drug Abuse//Infective Endocarditis. — 2019. — DOI: 10.5772/intechopen.84319
5. Ulanova V.I., Mazurov V.I., Zinzerling V.A. Clinical and morphological characteristics of infective endocarditis. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020;98(2):115-121. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-115-121>
6. Infektsionnyye endokardity: rukovodstvo/V.P. Tyurin; pod redaktsiyey YU.L. Shevchenko. — 2-ye izd., dop. i pererab. — M.: GEOTAR-Media, 2013.-368 s.: il. — (Biblioteka vrachaspetsialista)
7. Ponomareva E.Yu., Roshchina A.A., Rebrov A.P. Features of the course of infective endocarditis against the background of HIV / AIDS in injection drug users / / Clinician. -2011;3:19-22 (in Russian)
8. Kadriye Kart Yasar, Filiz Pehlivanoglu, Sevtaп Gursoy, Gonul Sengoz. — Tricuspid Endocarditis and Septic Pulmonary Embolism in an Intravenous Drug User with advanced HIV Infection. Oman Medical Journal. — 2011;26(5):365-367
9. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. Epidemiology

and infectious diseases. Topical issues. 2020;10(S4):1-87 (in Russian)

10. Habib G., Lancellotti P., Antunes M., Bongiorno M., Casalta J., Zotti F., Dulgheru R., Khoury G., Erba P., Iung B., Miro J., Mulder B., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Mas P., Vilacosta I., Zamorano J., Demina A.A. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2016;(5):65-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>

11. Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Soluyanov Yu.S., Khaliullina K.R., Galina G.V., Khayertynov Kh.S., Aglyamova T.A. Infective endocarditis in HIV-infected intravenous drug users. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 88-92 DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-88-92

12. Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Mankhayeva M.V., Ishchenko O.P., Mosina V.A., Kraposhina A.Yu., Ivanitskaya E.E.

Features of infective endocarditis in injection drug users. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):97-102. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-97-102>

13. Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. The Clinician. 2020;14(1-2):82-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90>

14. Nunnally, Mark E.; Patel, Arpit Sepsis – What's new in 2019?, Current Opinion in Anaesthesiology. – 2019;32(2):163-168 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000707

15. Beganskaya L A, Roitman A P, Morozov A G, Bugrov A V, Fedorova T A, Dolgov V V. The role of modern markers of systemic inflammation in the diagnosis and prognosis of infective endocarditis course. Laboratory Service. 2017;6(2):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2017627-14>

Авторский коллектив:

Харламова Татьяна Владимировна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н.; тел.: 8(495)365-25-33, e-mail: kharlamova-tv@rudn.ru

Вознесенский Сергей Леонидович – доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н., доцент; тел.: 8(495)365-25-33, e-mail: voznensenskiy-sl@rudn.ru

Ермак Татьяна Никифоровна – ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; тел.: 8(495)974-96-46; e-mail: t.ermak@hiv-russia.ru

Кожевникова Галина Михайловна – заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-25-33; e-mail: kozhevnikova-gm@rudn.ru

Климкова Полина Викторовна – врач-инфекционист отделения интенсивной терапии для больных ВИЧ-инфекцией Инфекционной клинической больницы № 2; тел.: 8(495)365-25-88; e-mail: pvk20@mail.ru

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Н.В. Рогозина^{1,2}, В.В. Васильев^{1,3}, Н.С. Безверхая¹, Р.А. Иванова^{1,4}, Г.М. Ушакова¹,
Е.С. Романова³

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

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

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

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

Cytomegalovirus infection in immunocompetent pregnant women: clinical manifestations and management tactics

N.V. Rogozina^{1,2}, V.V. Vasil'ev^{1,3}, N.S. Bezverhaja¹, R.A. Ivanova^{1,4}, G.M. Ushakova¹, E.S. Romanova³

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

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

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

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

Резюме

Цель: проанализировать клинические проявления, диагностические и лечебные подходы ведения беременных с цитомегаловирусной инфекцией для оптимизации клинико-лабораторной диагностики и снижения рисков реализации врожденной цитомегаловирусной инфекции в постнатальном периоде.

Материалы и методы: ретроспективно изучено течение беременности 92 женщин, у которых родилось 94 ребенка с подтвержденной манифестной формой врожденной цитомегаловирусной инфекции. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–40 лет, наличие результатов обследования на TORCH-синдром в первом триместре беременности, отсутствие маркеров ВИЧ-инфекции. Маркеры цитомегаловирусной инфекции определяли методом ПЦР (кровь, вагинальный секрет) и серологически (IgM, IgG к антигенам цитомегаловируса).

Результаты. Острая ЦМВИ во время беременности диагностирована в 18,4% случаев, обострение – в 33,6% случаев. У 35,3% больных острая цитомегаловирусная инфекция протекала бессимптомно, у остальных преобладали неспецифические симптомы в виде утомляемости и головной боли, холестаз регистрировался в 35,2% случаев. При обострении цитомегаловирусной инфекции преобладали катаральные явления в виде ринита и фарингита (42,8% случаев, $p < 0,05$). 2 беременных получали противовирусную (валганцикловир), 11 – иммунокорректирующую (интерферон2альфа) терапию, еще в 2 случаях выполнено переливание крови плоду по поводу анемии. На основании данных литературы и результатов этого исследования создан алгоритм ведения беременных с цитомегаловирусной инфекцией.

Заключение: результаты проведенного исследования позволяют обосновать алгоритм диагностики

Abstract

Objective: to analyze clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approaches to management of pregnant women with cytomegalovirus infection for optimization of clinical and laboratory diagnostics and reduction of risks of congenital cytomegalovirus infection in the postnatal period.

Materials and methods: in the article describe results a retrospective study the pregnancy course of 92 women who had 94 children with a confirmed congenital manifest form of cytomegalovirus infection. The inclusion criteria in main group were women aged 18-40 years and presence the results of examination for TORCH-syndrome in the first trimester of pregnancy, negative results for HIV. Markers of cytomegalovirus infection were determined by PCR (blood, vaginal secretions) and serologically (IgM, IgG to CMV-infection).

Findings: the study showed that acute cytomegalovirus infection was documented during pregnancy in 18.4% of cases, and recrudescence of CMV-infection only in 33.6% of cases. Acute cytomegalovirus infection was asymptomatic in 35.3% of patients, the rest had nonspecific symptoms in the form of fatigue and headache, cholestasis was registered in 35.2% of cases, whereas with recrudescence of cytomegalovirus infection, catarrhal symptoms in the form of rhinitis and pharyngitis prevailed 42.8% cases, $p < 0,05$. 15 people received therapy during pregnancy: 2 of them – antiviral (valgancyclovir), 11 – immunocorrective (interferon2alpha) and 2 – pathogenetic therapy (blood transfusion to the fetus for anemia). Based on the literature data and obtained by analyzing management tactics of the observed pregnant women, an algorithm for the management of pregnant women with cytomegalovirus infection was created.

Conclusion: the study made it possible to substantiate algorithm of diagnosis and tactics management of cytomegalovirus infection in immunocompetent pregnant women and

и тактики ведения иммунокомпетентных беременных с цитомегаловирусной инфекцией и рекомендовать акушерам-гинекологам учитывать вероятность цитомегаловирусной инфекции у беременных.

Ключевые слова: цитомегаловирус, беременные, диагностика, лечение.

Введение

Среди факторов, неблагоприятно влияющих на течение беременности, одно из первых мест принадлежит вирусным инфекциям, относящимся к группе TORCH, при этом по тератогенной спонтанности второе место после краснухи занимает цитомегаловирус [1–5].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное вирусное заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений и специфической морфологической картиной: интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией цитомегалоческими клетками с включениями, похожими на свиный глаз [1, 2, 5]. Актуальности проблемы врожденной ЦМВИ подтверждается неутешительной статистикой. По данным разных авторов, частота врожденной ЦМВИ в России варьирует от 0,3 до 5% [2, 3]. Наибольшую опасность для плода представляют собой случаи первичного инфицирования ЦМВ женщин во время беременности, когда частота вертикальной передачи вируса достигает 50% [3], то есть каждый второй плод может инфицироваться с развитием тяжелых генерализованных форм врожденного инфекционного заболевания (ВИЗ). В случае реактивации ЦМВИ риск поражения плода значительно ниже (2–5%), а последствия менее тяжелы [2–5]. Суммарно летальные исходы и инвалидизация вследствие развития пороков центральной нервной системы (ЦНС), дефектов слуха, хронической патологии желудочно-кишечного тракта составляют 32,6% [2, 3, 5].

В настоящее время в мире доказана циркуляция 4 штаммов ЦМВ, что определяет возможность суперинфекции у серопозитивных женщин [2, 3, 7]. Соответственно, поражение плода может быть как следствием реактивации латентной инфекции у беременной, так и результатом инфицирования ее другим штаммом ЦМВ [2, 3, 5, 6].

ЦМВ негативно влияет на течение беременности и плод даже у иммунокомпетентных лиц, вызывая воспалительные и деструктивные изменения в сосудах фетоплацентарного комплекса, приводя к тем или иным нарушениям плодово-плацентарного кровообращения и, как следствие, к гипоксии плода [2, 3, 6].

Острая ЦМВИ у беременных может протекать в моноклеозоподобной форме или в виде гепатита с холестазом, однако большинство женщин

gave recommendations for obstetricians and gynecologists about alertness regarding cytomegalovirus infection.

Key words: cytomegalovirus, pregnant women, diagnosis, treatment.

переносят ЦМВИ под маской ОРВИ с симптомами легкого ринита с субфебрильной лихорадкой или без нее при отсутствии признаков интоксикации.

Литературные данные по особенностям ЦМВИ у беременных остаются фрагментарными, что затрудняет раннюю диагностику данной инфекции, а также ограничивает антенатальную диагностику и профилактику врожденной ЦМВИ.

Цель исследования — проанализировать клинические проявления, диагностические и лечебные подходы ведения беременных с ЦМВИ для оптимизации клинико-лабораторной диагностики и снижения рисков реализации врожденной цитомегаловирусной инфекции в постнатальном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления ЦМВИ во время беременности.
2. Оценить частоту реализации врожденной ЦМВИ у детей в зависимости от тактики ведения беременных.
3. Провести катamnестическое наблюдение за детьми первого года жизни, матери которых перенесли ЦМВИ во время беременности.

Материалы и методы исследования

В отделе врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период 2019–2021 гг. проведено ретроспективное исследование течения беременности 92 женщин, у которых родилось 94 ребенка с подтвержденной врожденной манифестной формой ЦМВИ.

Критериями включения в основную группу был возраст 18–40 лет и наличие результатов обследования на TORCH-синдром в первом триместре беременности, отсутствие маркеров на ВИЧ.

Критериями исключения из исследования было отсутствие данных обследования на TORCH-синдром в первом триместре беременности и/или выявление ВИЧ-инфекции, сочетанных инфекций у беременной женщины.

Обследование на TORCH-синдром при постановке на учет включало выявление IgM, IgG к токсоплазме, ЦМВ, герпесу 1, 2, 6 типа, микоплазме, хламидиям методом иммуноферментного анализа (ИФА) вагинального секрета и/или крови с ис-

пользованием сертифицированного набора реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Постановка ИФА теста проводилась согласно инструкции производителя. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на токсоплазмоз, ЦМВ, герпес 1, 2, 6 типа осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL, АмплиСенс® HSV I, II-FL, АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL, АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя.

Ультразвуковое исследование плода проводилось 3-кратно в 1–3-м триместрах беременности с функциональной оценкой состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса. При подозрении на отек плода проводилось кариотипирование.

У наблюдавшихся беременных выделены следующие формы инфекции:

1. Острая ЦМВИ (первичная инфекция) документирована у 17 беременных, у которых регистрировались анти-IgM ЦМВ или ДНК ЦМВ в вагинальном секрете или/и в крови в третьем триместре при отсутствии анти-IgG в первом триместре или выявление анти-IgG в третьем триместре при отсутствии регистрации в первом триместре.

2. Реактивация ЦМВИ диагностирована у 31 (33,6%) беременной на основании выявления ДНК ЦМВ в третьем триместре при отсутствии ДНК ЦМВ в первом триместре и наличии специфических IgG в сыворотке крови в первом триместре.

3. Латентные формы ЦМВИ не учитывали в данном исследовании.

Статистический анализ клинических и лабораторных показателей проводился методами дескриптивной статистики, сравнения частоты встречаемости признаков с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных StatSoftStatistica 7.0. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью непараметрического критерия χ^2 -Пирсона.

Результаты исследования и обсуждение

При обследовании иммунокомпетентных беременных во время первого визита при постановке на учет по поводу данной беременности, которые родили детей с манифестными формами ЦМВИ, антитела к ЦМВ в виде IgG были обнаружены в 75 из 92 (81,5%) случаев (табл. 1). Согласно данным других исследователей, IgG к ЦМВ определяются в 40–100% случаев в зависимости от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности.

Острая ЦМВИ во время беременности диагностирована у 17 (18,4%), а обострение персистирующей ЦМВИ — у 31 (33,6%) пациентки (см. табл. 1). Наши данные подтверждают результаты исследований других авторов, отмечающих частоту реактивации ЦМВ-инфекции у беременных от 3,5% до 42,0%, а также то, что врожденная ЦМВИ в 2/3–3/4 случаев является результатом именно реактивации ЦМВИ, а не острого заболевания.

Как при острой ЦМВИ, так и при реактивации, преобладало субклиническое и бессимптомное течение болезни. Среди неспецифических проявлений инфекции наиболее частыми симптомами были утомляемость и головная боль, что расценивалось как особенность течения беременности.

При изучении течения острой ЦМВИ у 17 беременных установлено, что клинические симптомы присутствовали у 11 чел. (64,7%), среди них лихорадка (17,6%), утомляемость (47,0%) и головная боль (23,5%), артралгия/миалгия (11,7%), ринит (11,7%), фарингит (11,7%), кашель (11,7%), холестаза (35,2%), 7 (41,1%) женщин сообщили о двух или более симптомах (табл. 2). При изучении клинических проявлений обострения ЦМВИ выявлено, что преобладали катаральные симптомы в виде ринита в 74,2% случаев и фарингита в 90,3% случаев. У 48,4% женщин регистрировалось 2 и более симптомов заболевания (см. табл. 2).

Анализ полученных данных не выявил достоверной связи клинической формы заболевания с такими симптомами, как головная боль ($\chi^2 = 0,14$;

Таблица 1

Результаты обследования беременных женщин на маркеры цитомегаловирусной инфекции

Маркеры ЦМВИ	Число обследованных	Обнаружение маркеров ЦМВИ			
		I триместр		III триместр	
		абс.	%	абс.	%
IgM анти ЦМВ	92	0	0	17	18,4
IgG анти ЦМВ	92	75	81,5	86	93,4
ДНК ЦМВ	92	0	0	31	33,6

Таблица 2

Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин

Симптомы	Острая ЦМВИ (n = 17 чел.)		Обострение персистирующей ЦМВИ (n = 31 чел.)	
	абс.	%	абс.	%
Лихорадка	3	17,6	3	9,7
Утомляемость	8	47,0	3	9,7
Головная боль	4	23,5	21	67,7
Артралгия/миалгия	2	11,7	4	12,9
Ринит	2	11,7	23	74,2
Фарингит	2	11,7	28	90,3
Лимфоаденопатия	3	17,6	7	22,6
Кашель	2	11,7	11	35,5
Холестаз	6	35,2	19	61,3
2 и более симптомов	7	41,1	15	48,4

$p=0,71$), артралгия/миалгия ($\chi^2=0,94$; $p=0,33$), лимфоаденопатия ($\chi^2=0,99$; $p=0,32$), кашель ($\chi^2=0,1$; $p=0,76$) и холестаз ($\chi^2=0,69$; $p=0,40$). Однако лихорадка, утомляемость, ринит и фарингит достоверно чаще обнаруживались при острой и обострении персистирующей ЦМВИ ($p<0,05$).

Острой ЦМВИ во время беременности болели преимущественно молодые женщины до 30 лет, а реактивация ЦМВИ была характерна для беременных более старшего возраста от 26 до 36 лет (рис. 1), эти данные подтверждают и другие исследователи, что, по-видимому, связано с особенностями их образа жизни, в большинстве случаев это женщины, имеющие детей, посещающих детские сады [1, 4]. В отличие от других исследователей, мы не выявили зависимости реализации ВИЗ от благополучия акушерского анамнеза. В частности, наблюдаемые беременные, имевшие в акушерском анамнезе повторные выкидыши и прерывания беременности, хронические воспалительные заболевания репродуктивных органов (эндометриты, аднекситы, сальпингоофориты), с одинаковой частотой были инфицированы ЦМВИ по сравнению с беременными с неотягощённым акушерским анамнезом (96,1% и 95,2% соответственно) и имели равнозначную структуру клинических форм ЦМВИ. В частности, острая ЦМВИ имела у 76,5% беременных с неотягощённым акушерским анамнезом.

В данном исследовании для лабораторного обнаружения ЦМВИ использовали метод ИФА для выявления Ig M и Ig G к ЦМВ и обнаружение ДНК вируса методом ПЦР в различных биологических средах организма. В III триместре впервые появились IgM к ЦМВ у 18,4% беременных, причем у 2 отсутствовала ДНК ЦМВ и Ig G к ЦМВ, несмотря на то, что большинство исследователей считают, что при выявлении в крови только IgM есть вероятность ложноположительной реакции, при-

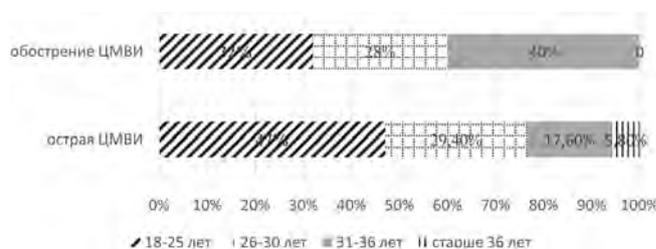


Рис. 1. Средний возраст беременных женщин с реализацией врожденной цитомегаловирусной инфекции

чиной которой может быть присутствие в крови ревматоидного фактора или качество используемых тест-систем [6]. ДНК ЦМВ удалось зарегистрировать лишь у 33,6% беременных, несмотря на подтвержденную врожденную ЦМВИ у рожденных ими детей.

Таким образом, постановка диагноза острой ЦМВИ зависит от срока обследования и не всегда возможна на основании результатов ИФА. Трактовка вирусологических анализов зависит не только от характера антител, их сочетания, но и от времени проведения обследования. При отсутствии антител к ЦМВ беременная относится к группе риска, так как первичное инфицирование во время беременности — это высокий риск внутриутробного инфицирования плода, однако, учитывая высокий процент беременных с зарегистрированной реактивацией ЦМВИ в нашем исследовании, необходимо динамическое наблюдение всех беременных и проведение бесед о профилактике ЦМВИ у всех беременных.

Наше исследование показало важность проведения не только вирусологических обследований, но и УЗИ плода (рис. 2), при котором могут быть выявлены не только аномалии плода, но и признаки неиммунного отека (рис. 3): скопление свобод-

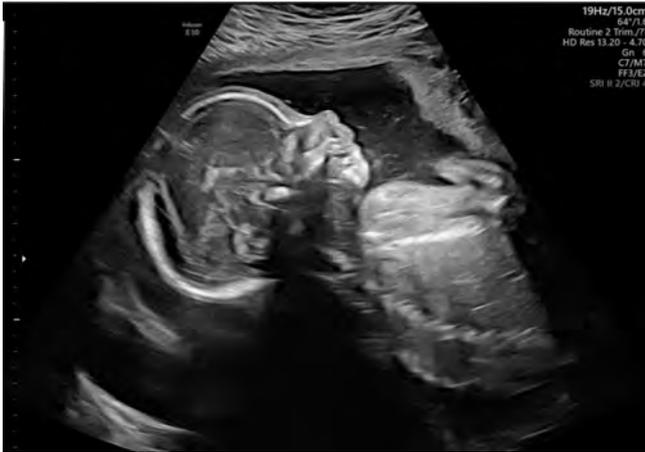


Рис. 2. Плод без патологии



Рис. 3. Неимунный отёк плода

ной жидкости более чем в одной серозной полости тела плода, асцита, перикардального выпота и отек плаценты, многоводие. У 12 беременных диагноз ЦМВИ был заподозрен после проведения планового скрининга, а окончательно диагноз был подтвержден после проведения вирусологического обследования.

Задача лечения активных форм ЦМВИ – прекращение вирусной репликации ЦМВ в крови. При лечении могут быть использованы такие противовирусные препараты, как: ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, фоскарнет, цидофовир, фомивирсен. Однако они весьма токсичны и до настоящего времени используются лишь у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при тяжелой форме заболевания (пневмония, гепатит, миокардит, менингоэнцефалит) по жизненным показаниям [7]. В настоящий момент не доказана безопасность наиболее специфичного в отношении ЦМВ препарата – ганцикловир, а препараты, разрешенные к применению у беременных (ацикловир, валацикловир, интерферон2альфа), отличаются низкой активностью в отношении ЦМВ.

Единственной безопасной альтернативой этиотропным препаратам является иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект), который, по литературным данным, снижает трансплацентарную передачу ЦМВ от матери плоду, однако уровень доказательности проведенных исследований не позволяет в настоящий момент рекомендовать данную терапию.

Среди наблюдавшихся нами беременных с ЦМВИ только 15 человек получали какую-либо терапию, из них 2 – валганцикловир коротким курсом (10 и 14 дней) по самостоятельному решению пациенток, 11 – интерферон2альфа для непарентерального применения, 2 женщины – переливание крови плоду в связи с выявлением признаков анемии плода. К сожалению, несмотря на проведенную терапию, дети были инфицированы ЦМВ, однако однозначно об эффективности этих препаратов говорить нельзя из-за небольшого числа наблюдаемых беременных и неоднородности групп сравнения по дозе, срокам назначения препаратов, длительности применения и т.д.

2 беременным было проведено внутриутробное переливание крови плоду на 28-й неделе, в результате чего удалось предотвратить тяжелые поражения ЦНС, печени и других органов. У одной из них за время наблюдения были выявлены антитела IgM к ЦМВ, далее в крови IgM не обнаруживались, определялись специфические IgG, ПЦР крови на ЦМВ была отрицательной, однако ДНК ЦМВ методом ПЦР была обнаружена в пуповинной крови. Оба ребенка родились до срока на 36-й и 38-й неделе с признаками легкой гидроцефалии и ВЖК 1 ст., но без тяжелых поражений ЦНС.

Проведенное внутриутробно переливание крови плоду не рассматривается как альтернатива этиотропной терапии ЦМВИ, однако в наших случаях это позволило сохранить детям жизнь и избежать инвалидизации.

В результате данного исследования был создан алгоритм ведения беременных с ЦМВИ (рис. 4).

Заключение

Таким образом, перспективным является междисциплинарное взаимодействие акушерско-гинекологической и инфекционной службы по проблеме врожденных инфекционных заболеваний. Разработанный алгоритм ведения беременных с цитомегаловирусной инфекцией с использованием новых терапевтических возможностей и современных высокотехнологических методов медицинской помощи позволит улучшить исходы ВИЗ и снизить инвалидизацию.

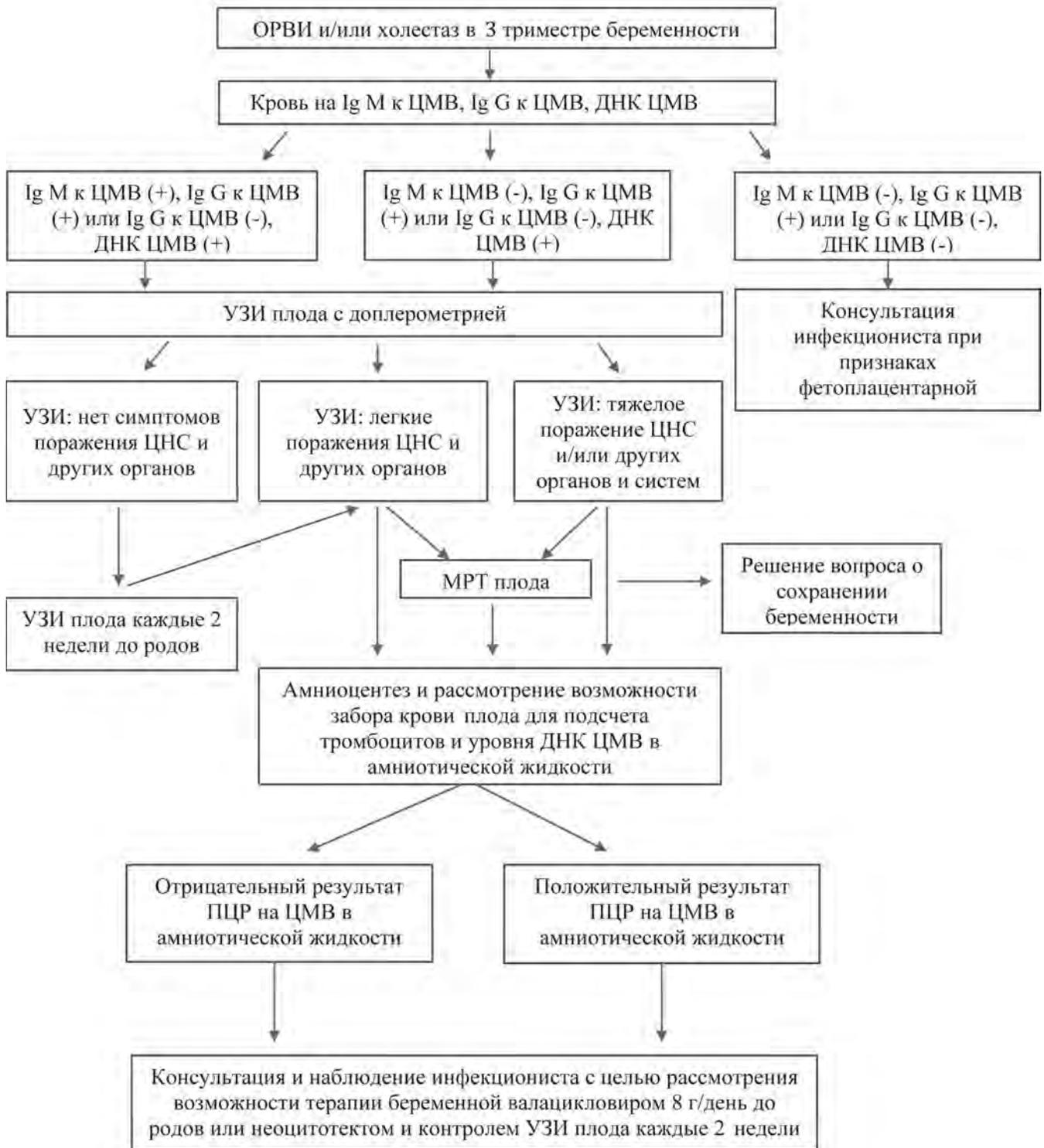


Рис. 4. Алгоритм ведения беременных с цитомегаловирусной инфекцией

Литература

1. Lazzarotto T. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts // Front. Pediatr. — 2020. — V.8, № January.

2. Рогозина, Н.В. Анте и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64, № 6. — С. 89–93.

3. Заплатников, А.А. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) / А.А. Заплатников [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2018. — Т. 2, №10. — С. 45–50.

4. Петров, Ю.А. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции / Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина // Главный врач Юга России. — 2019. — № 1(65). — С. 15–18.

5. Elizabeth C. Swanson, DO and Mark R. Schleiss M. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection.// *pediatr Clin North Al.* — 2013. — V.60, № 2. — P. 1–17.

6. Rawlinson W.D. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect. Dis.* — 2017. — V.17, № 6. — P. e177–e188.

7. Васильев, В.В. Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний / В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, А.А. Гринева // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 4. — С. 635–648.

References

1. Lazzarotto T. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts // *Front. Pediatr.* — 2020. — V.8, № January.

2. Rogozina N.V. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii, 2019; 64(6): 89-93 (In Russian).

3. Zaplatnikov A. L. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie, 2018; 2(10): 45-50 (In Russian).

4. Petrov Yu. A. Glavnyy vrach Yuga Rossii, 2019; 1(65): 15-18 (In Russian).

5. Elizabeth C. Swanson, DO and Mark R. Schleiss M. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection.// *pediatr Clin North Al.* — 2013. — V.60, № 2. — P. 1–17.

6. Rawlinson W.D. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect. Dis.* — 2017. — V.17, № 6. — P. e177–e188.

7. Vasil'ev V.V. Infektsiya i immunitet, 2021; 11(4): 635–648 (In Russian).

Авторский коллектив:

Рогозина Наталья Васильевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-908-43-91, e-mail: lelekin@mail.ru

Васильев Валерий Викторович — руководитель научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; д.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: vcubed@ua.ru

Безверхая Надежда Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-972-92-86, e-mail: bns1902@yandex.ru

Иванова Регина Анатольевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-921-786-29-50, e-mail: reg-iv@mail.ru

Ушакова Галина Михайловна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-911-227-18-25, e-mail: galaush@mail.ru

Романова Елена Сергеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: asrom@yandex.ru

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ И РИСКА НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ВГС– И ВГС/ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЁНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Н.В. Дунаева¹, Ю.И. Улитина², Е.Ю. Колпашчикова³, С.Ю. Романова³, Д.А. Гусев^{4,5}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

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

⁴Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

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

Analysis of mortality and risk of death in HCV- and HCV/HIV-infected patients with extrahepatic manifestations

N.V. Dunaeva¹, Yu.I. Ulitina², E.Yu. Kolpashchikova³, S.Yu. Romanova³, D.A. Gusev^{4,5}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

³Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: проанализировать смертность пациентов, инфицированных вирусом гепатита С и ко-инфицированных вирусом иммунодефицита человека с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией, а также оценить зависимость риска наступления летального исхода от таких предикторов, как наличие ВИЧ-инфекции, цирротической трансформации печени, проведение противовирусной терапии, уровень криоглобулинов.

Материалы и методы: в проспективное исследование было включено 125 пациентов с вирусным гепатитом С (n=92) и ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=33), у которых были выявлены внепечёночные проявления (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или хроническая болезнь почек), а также выявлены криоглобулины.

Результаты: в период наблюдения в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) умерло 19 из 125 больных (15% (95% ДИ 10–23%)), среди которых 12 человек не получали противовирусную терапию ВГС-инфекции в период наблюдения и 7 больным была проведена противовирусная терапия в период наблюдения. Нескорректированная смертность среди пациентов, получавших противовирусную терапию, составила 9% (95% ДИ 5–18%) (n=7/77), не получавших – 25% (95% ДИ 15–39%) (n=12/48), $\chi^2=5,806$, $p=0,016$. Регрессионный анализ Кокса показал, что увеличение риска летального исхода связано с наличием цирротической трансформации печени в 5,3 раза и отсутствием противовирусной терапии в 3,7 раза. Основными причинами смерти в

Abstract

The aim of the study was to analyze the mortality of patients infected with the hepatitis C virus (HCV) and co-infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with extrahepatic manifestations associated with cryoglobulinemia, and to assess the dependence of the risk of fatal outcome on such predictors as the presence of HIV infection, the presence of cirrhotic liver transformation, antiviral therapy (AVT) of chronic hepatitis C, cryoglobulin levels.

Materials and Methods. The prospective study included 125 patients with HCV (n=92) and HCV/HIV infection (n=33) who had extrahepatic manifestations (arthralgia and/or skin hemorrhagic rashes and/or polyneuropathy and/or Raynaud's syndrome and/or xerophthalmia and/or chronic kidney disease), as well as cryoglobulins.

Results. 19 out of 125 patients (15% (95% CI 10-23%)) died in the follow-up period from 1 to 170 months (median 57 months), among which 12 people did not receive AVT for HCV infection during the follow-up period and 7 patients underwent AVT during the observation period. Unadjusted mortality among patients treated with AVT was 9% (95% CI 5–18%) (n=7/77), those who did not receive it was 25% (95% CI 15–39%) (n=12/48), $\chi^2=5,806$, $p=0,016$. Cox regression analysis showed that an increase in the risk of death is associated with the presence of cirrhotic liver transformation by 5,3 times and the absence of AVT by 3,7 times. The main causes of death in 69% of cases were causes not associated with liver pathology, in 26% were complications of liver cirrhosis (bleeding or progressive encephalopathy), in one case (5%) the cause of death remained unknown.

Conclusions. Mortality among patients with HCV or HCV/HIV infection complicated by the development of ex-

69 % случаев были не ассоциированные с патологией печени причины, в 26 % — осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия), в одном случае (5 %) причина смерти осталась неизвестной.

Выводы: смертность среди больных ВГС или ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, в отсутствие противовирусной терапии выше, чем в случае проведения противовирусной терапии. Цирротическая трансформация печени и отсутствие противовирусной терапии значимо влияют на риск наступления летального исхода. Пациенты с внепеченочными проявлениями умирают в основном от не ассоциированных с патологией печени причин.

Ключевые слова: криоглобулинемия, внепеченочные проявления, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, противовирусная терапия, смертность.

Введение

Системные внепеченочные проявления можно выявить у 70–74% больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) [1, 2]. Значительная часть из них опосредована развитием смешанной криоглобулинемии, которая является значимым фактором риска для развития различных клинических внепеченочных проявлений [3].

Выживаемость больных хронической ВГС-инфекцией с внепеченочными проявлениями и криоглобулинемией мало исследована. В единичных исследованиях показана 89% 3-летняя выживаемость пациентов с криоглобулинемией [4], 84–87% 5-летняя выживаемость [5, 6], 74–82% — 10-летняя выживаемость [5–7], 70% — 15-летняя [5]; при этом выживаемость пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ) от ВГС-инфекции, была значимо выше [5, 6, 8]. Выживаемость больных ВГС-инфекцией коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), осложненной развитием криоглобулинемии с клиническими проявлениями, до настоящего момента не исследована.

Цель исследования — проанализировать смертность пациентов, инфицированных ВГС и коинфицированных ВИЧ с внепеченочными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией; а также оценить зависимость риска наступления летального исхода от таких предикторов, как наличие ВИЧ-инфекции, наличие цирротической трансформации печени, проведение ПВТ, уровень криоглобулинов.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга было включено 125 пациентов с ВГС (n = 92, 74%) и ВГС/

trahepatic manifestations associated with cryoglobulinemia is higher in the absence of AVT than in the case of AVT. Cirrhotic liver transformation and the absence of AVT significantly affect the risk of death. Patients with extrahepatic manifestations die mainly from causes not associated with liver pathology.

Key words: cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, antiviral therapy, mortality.

ВИЧ-инфекцией (n = 33, 26%), у которых были выявлены внепеченочные проявления (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или хроническая болезнь почек (ХБП)), а также выявлены криоглобулины, был известен статус (жив/умер) в течение всего периода наблюдения.

Критериями исключения были: клинико-лабораторные признаки гепатитов В или D, верифицированные на момент включения в исследование аутоиммунные или онкологические процессы, сахарный диабет, текущий микобактериальный процесс или иные оппортунистические инфекции (требующие приема специфической терапии), злоупотребление алкоголем, проведение ПВТ ВГС-инфекции до начала исследования.

При включении в исследование фиксировали возраст пациентов, пол, длительность течения ВГС-инфекции, генотип ВГС, стадию фиброза печени по Metavir (определенную методом чрезкожной биопсии печени или фиброэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция)), стадию и фазу ВИЧ-инфекции, прием пациентом с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии, наличие внепеченочных проявлений (артралгий, кожных геморрагических высыпаний, полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, хронической болезни почек (ХБП)), наличие и количество криоглобулинов в сыворотке крови.

Наличие артралгий определяли на основании опроса пациента, наличие васкулита кожных покровов — при осмотре больного, наличие периферической полиневропатии — на основании жалоб и осмотра невролога (при подозрении на наличие полиневропатии пациентам рекомендовалось выполнение стимуляционной электронейромиографии). Ксерофтальмию диагностировали на основании пробы Ширмера, синдром Рейно — на ос-

нование холодной пробы. Диагноз «Хроническая болезнь почек» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [9,10]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ 2009 [11].

Наличие криоглобулинов в сыворотке крови определяли полуколичественным визуальным методом, оптимизированным для условий клинико-диагностических лабораторий, на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова [12]. Противовирусная терапия после включения в исследование была проведена 77 пациентам в разных режимах, назначение ПВТ зависело от доступности терапии для конкретного пациента в том или ином режиме на момент назначения терапии.

Изучали нескорректированную смертность – отношение умерших к общему количеству пациентов в выборке, а также зависимость риска наступления летального исхода во времени от таких предикторов, как ВИЧ-инфекция, цирротическая трансформация печени, проведение ПВТ, количество криоглобулинов.

Обработка первичных данных произведена с использованием программы SPSS 26.0. Проверку закона распределения проводили при помощи теста Колмогорова – Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределения отличались от нормальных, характеристики выборок представлены в виде медианы и квартилей – Ме [Q25; Q75]. Анализ качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 . Анализ количественных переменных проводили U-критерием Манна – Уитни для независимых выборок. Дове-

рительные интервалы для пропорций рассчитаны по методу Вилсона. Для выявления зависимости риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ-инфекции, сформированной цирротической трансформацией печени, проведения ПВТ, уровня криоглобулинов применялся регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров; проверка условий проведения регрессионного анализа Кокса показала отсутствие тесной корреляции предикторов модели между собой, риск наступления события в любой интервал времени был пропорциональным, все переменные линейно влияли на логарифм функции наступления события. Применяли правостороннее цензурирование – стартовой точкой была дата обследования на наличие криоглобулинов, конечной точкой – дата летального исхода (в случае его наступления), временной интервал выражен в месяцах. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Включенные в исследование пациенты были, в основном, молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, женского пола, длительно страдающие хроническим гепатитом С, треть пациентов достигли стадии цирроза печени. Группы пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией по ключевым изучаемым параметрам, за исключением возраста, статистически значимо не различались (табл. 1).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование, в основном, получали антиретровирусную терапию (91%, $n = 30$), находились в фазе ремиссии (76%, $n = 25$) и были классифицированы по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии

Таблица 1

Социально-демографические показатели и сравнение групп с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией ($n=125$)

Параметр	Общая группа ($n = 125$)	ВГС ($n = 92$)	ВГС/ВИЧ ($n = 33$)	Данные статистики
Возраст, Ме [Q25; Q75], Min – max	48 [40;57] 20 – 78	53 [43;59] 20 – 78	42 [38;48] 33 – 63	$U = 992,000$ $z = -3,340$ $p = 0,001$
Пол:				$\chi^2 = 1,444$ $p = 0,229$
мужской, % (абс.)	37 (46)	34 (31)	46 (15)	
женский, % (абс.)	63 (79)	66 (61)	54 (18)	
Количество умерших, % (абс.)	15 (19)	13 (12)	21 (7)	$\chi^2 = 1,257$ $p = 0,262$
Генотип ВГС, % (абс.), $n = 99$				$\chi^2 = 2,455$ $p = 0,293$
1	48 (60)	63 (46)	54 (14)	
2	10 (12)	14 (10)	8 (2)	
3	22 (27)	23 (17)	39 (10)	
Длительность течения ВГС-инфекции, Ме [Q25; Q75], годы Min – max	12 [6;19] 1 – 44	12 [5;19] 1 – 44	12 [7;17] 2 – 23	$U = 1556,500$ $z = 0,216$ $p = 0,829$
Проведена ПВТ в период наблюдения, % (абс.)	62 (77)	64 (59)	55 (18)	$\chi^2 = 0,943$ $p = 0,331$

Параметр	Общая группа (n = 125)	ВГС (n = 92)	ВГС/ВИЧ (n = 33)	Данные статистики
Наличие цирротической трансформации печени, % (абс.)	35 (44)	36 (33)	33 (11)	$\chi^2 = 0,068$ $p = 0,794$
Криокрит, Ме [Q25; Q75], % Min – max	7 [3;11] 1 – 97	6 [2;10] 1 – 97	8 [4;15] 2 – 46	U = 1747,000 z = 1,285 $p = 0,199$
Градация криокрита по уровням, % (абс.)				$\chi^2 = 0,890$ $p = 0,641$
1-4%	41 (51)	43 (39)	37 (12)	
5-9%	26 (33)	27 (25)	24 (8)	
10% и более	33 (41)	30 (28)	39 (13)	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПВТ – противовирусная терапия хронического гепатита С, Ме [Q25; Q75] – медиана [25; 75 квартили].

с классификацией В.И. Покровского следующим образом: 3 стадия – 6% (2 человека), 4а стадия – 49% (16 человек), 4б стадия – 21% (7 человек), 4в стадия – 24% (8 человек).

В ходе исследования ПВТ получили 77 человек (62%), из них 18 страдали ко-инфекцией ВГС/ВИЧ. Пролеченные пациенты чаще на момент включения в исследование имели криоглобулинемию с более высокими цифрами криокрита, большую длительность течения ВГС-инфекции, были старше по возрасту, чем не получившие ПВТ пациенты (табл. 2).

В исследуемой выборке пациентов с ВГС-или ВГС/ВИЧ-инфекцией (n = 125) и наличием

опосредованных криоглобулинемией внепеченочных проявлений (артралгии и/или кожные геморрагические высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или ХБП), в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) умерло 19 больных, нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10 – 23%).

Среди 19 умерших пациентов 12 человек не получали ПВТ ВГС-инфекции в период наблюдения и 7 больным была проведена ПВТ в период наблюдения. Нескорректированная смертность среди пациентов, получавших ПВТ, составила 9% (95%

Таблица 2

Социально-демографические показатели и сравнение групп, получавших и не получавших противовирусную терапию (n=125)

Параметр	Противовирусная терапия		Данные статистики
	Проведена (n = 77)	Не проведена (n = 48)	
Возраст, Ме [Q25; Q75], Min – max	49 [42;60] 26 – 78	46 [36;55] 20 – 66	U = 2286,000 z = 2,224 $p = 0,026$
Пол: мужской, % (абс.) женский, % (абс.)	33 (25) 67 (52)	44 (21) 56 (27)	$\chi^2 = 1,618$ $p = 0,203$
Генотип ВГС, % (абс.), n = 99			$\chi^2 = 0,252$ $p = 0,881$
1	62 (44)	57 (16)	
2	11 (8)	14 (4)	
3	27 (19)	29 (8)	
Длительность течения ВГС-инфекции, Ме [Q25; Q75], годы Min – max	16 [8;20] 1 – 44	9 [3;12] 1 – 34	U = 2644,000 z = 4,044 $p < 0,001$
Наличие цирротической трансформации печени, % (абс.)	31 (24)	42 (20)	$\chi^2 = 1,429$ $p = 0,232$
Криокрит, Ме [Q25; Q75], % Min – max	8 [4;20] 2 – 97	3 [1;9] 1 – 58	U = 2728,000 z = 4,477 $p < 0,001$
Градация криокрита по уровням, % (абс.)			$\chi^2 = 18,289$ $p < 0,001$
1 – 4%	26 (20)	64 (31)	
5 – 9%	32 (25)	17 (8)	
10% и более	42 (32)	19 (9)	

ВГС – вирус гепатита С, Ме [Q25; Q75] – медиана [25;75 квартили].

ДИ 5–18%) (n=7/77), не получавших – 25% (95% ДИ 15–39%) (n=12/48), $\chi^2=5,806$, $p=0,016$.

Для выявления зависимости риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ, наличия сформированной цирротической трансформации печени, проведения ПВТ, исходного уровня криокрита (1–4%, 5–9%, $\geq 10\%$) применялся регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров ($\chi^2=24,272$, $p<0,001$). Результаты анализа представлены в таблице 3, на рисунках 1–3. Значимо и независимо с наступлением летального исхода было связано наличие сформированной цирротической трансформации печени (отношение рисков (ОР)=5,336, 95% ДИ 1,888–15,083, $p=0,002$) и отсутствие ПВТ (ОР=3,710, 95% ДИ 1,326–10,383, $p=0,013$). Таким образом, риск летального исхода увеличивается в 5,3 раза при наличии цирротической трансформации печени и в 3,7 раза при отсутствии ПВТ.

Летальный исход среди 12 погибших пациентов, которым ПВТ не проводилась, наступил в интервале от 1 до 24 месяцев, а среди 7 получивших ПВТ – в интервале от 16 до 54 месяцев (табл. 4).

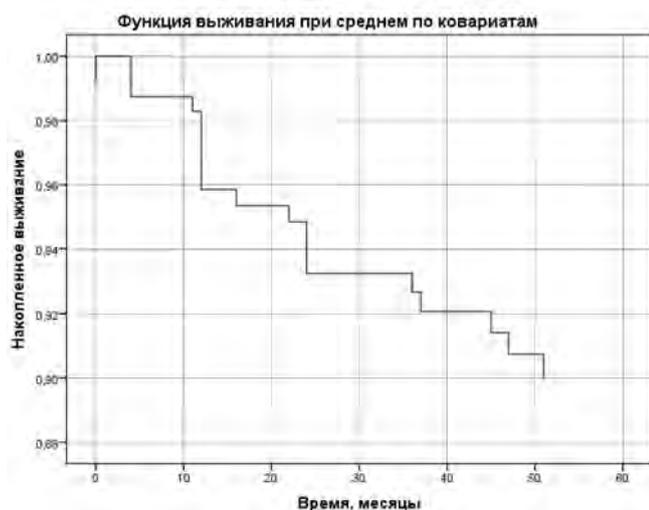


Рис. 1. График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения. Регрессионный анализ Кокса

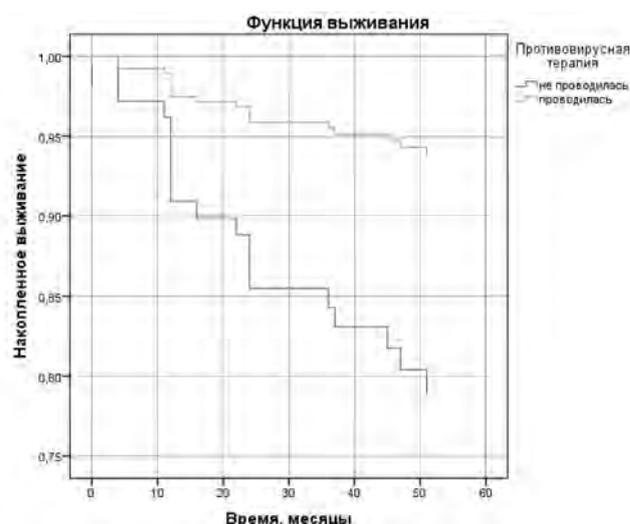


Рис. 2. График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия противовирусной терапии. Регрессионный анализ Кокса

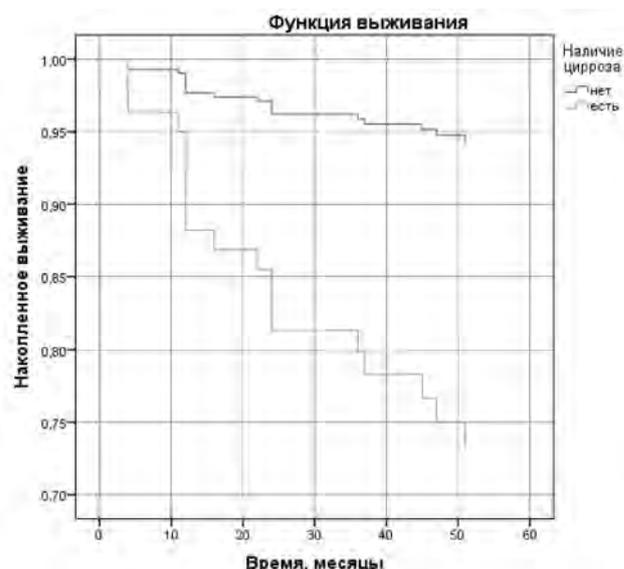


Рис. 3. График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия цирротической трансформации печени. Регрессионный анализ Кокса

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа Кокса для выявления зависимости времени наступления летального исхода от предикторных переменных

Переменная	Коэффициент В	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	5% ДИ
Отсутствие ПВТ	1,311	0,525	6,234	0,013	3,710	1,326–10,383
Наличие цирроза	1,674	0,530	9,974	0,002	5,336	1,888–15,083
Криокрит 1–4%	-0,979	0,555	3,106	0,078	0,376	0,126–1,116
Криокрит 5–9%	-1,235	0,673	3,365	0,067	0,291	0,078–1,088

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Таблица дожития пациентов во времени и причина смерти (n=19)

№ события	Криокрит на момент включения, %	Возраст на момент включения, годы	Причина смерти	Время до летального исхода, месяцы
<i>Пациенты, не получавшие противовирусную терапию</i>				
1	3	48	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1
2	46	35	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1
3	30	33	Почечная недостаточность	4
4	9	35	Сепсис, полиорганная недостаточность	12
5	58	62	Сепсис, полиорганная недостаточность	12
6	10	53	Прогрессия лимфомы	12
7	2	20	Цирроз, кровотечение	12
8	5	49	Цирроз, кровотечение	12
9	4	43	Причина не известна	13
10	1	44	Цирроз, кровотечение	22
11	2	57	Цирроз, кровотечение	24
12	5	33	Почечная недостаточность	24
<i>Пациенты, получавшие противовирусную терапию</i>				
1*	2	39	Почечная недостаточность	16
2	35	61	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	24
3	20	62	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	36
4	35	56	Цирроз, прогрессирующая энцефалопатия	37
5	3	43	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	46
6	97	55	Почечная недостаточность	48
7*	21	48	Новая коронавирусная инфекция COVID-19, полиорганная недостаточность	54

* — достигшие устойчивого вирусологического ответа пациенты.

Основными причинами смерти были осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия) — 5 человек (26%), почечная недостаточность — 4 человека (21%), острая сердечно-сосудистая недостаточность — 5 человек (26%), септическое состояние с полиорганной недостаточностью на фоне язвенно-некротического васкулита — 2 человека (11%), прогрессия лимфомы — 1 человек (5%), новая коронавирусная инфекция COVID-19 с полиорганной недостаточностью — 1 человек (5%), причина не известна — 1 человек (5%). Таким образом, не ассоциированные с патологией печени причины смерти составили 69%.

Среди 7 умерших пациентов с внепечёночными проявлениями и криоглобулинемией, получавших ПВТ, 2 пациента получили терапию препаратами прямого противовирусного действия (ПППД), 5 — схемами на основе интерферонов и рибавирина. Среди пациентов, получивших ПППД: первый пациент (с ВГС/ВИЧ инфекцией) получал ПППД и получил устойчивый вирусологический ответ к 12-й неделе наблюдения, однако он имел тяжелую патологию почек, клинического ответа не достиг и

умер от прогрессирующей почечной недостаточности; вторая пациентка (с ВГС/ВИЧ-инфекцией) достигла и устойчивого вирусологического ответа, и частичных иммунологических (снижение уровня криокрита и количества РФ) и клинических ответов, умерла от новой коронавирусной инфекции. Остальные 5 пациентов получали интерферонсодержащие схемы с модификацией доз (4 были сняты с терапии досрочно, 1 терапию завершил), устойчивый вирусологический ответ к 12-й неделе наблюдения ни у кого достигнут не был.

Обсуждение

В изученной нами выборке больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с криоглобулинемией в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.), нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10–23%). Исследований с идентичным дизайном мы не встретили. Однако зарубежными авторами было опубликовано несколько достаточно репрезентативных работ, посвященных изучению смертности среди больных

с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией. Так, S. Retamozo et al. изучили данные от 279 пациентов (30 из департаментов авторов за 1995–2010 гг. и 249 из ранее опубликованных исследований) с жизнеугрожающими проявлениями криоглобулинемии, среди которых в течение 14 месяцев (диапазон от 3 до 120 месяцев) умерли 22% пациентов [8]. С. Mazzaro et al. с 1999 по 2013 г. наблюдали 246 пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, в большинстве случаев с клиническими проявлениями разной степени выраженности, среди которых в течение 9,2 лет умерло 29% (5-летняя выживаемость составила 84% (95% ДИ 78–88%), 10-летняя – 74% (95% ДИ 67–79%)) [6]. M. Viganò et al. изучили данные от 163 больных с диагностированной в 1994–1995 гг. ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, 18% которых умерло в течение 116 месяцев (17–130 месяцев). Таким образом, 10-летняя выживаемость составила 82% [7]. G. Lauletta et al. в 1990–2010 гг. наблюдали 141 больного с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим синдромом разной степени выраженности, смертность – в течение 5 лет составила 11,3%, 10 лет – 20,5%, 15 лет – 29,7% [5]. В ходе вышеуказанных исследований была также установлена зависимость выживаемости пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией от типа криоглобулинемии – выживаемость пациентов со II типом была хуже, чем с III [6]; от вовлеченности конкретных органов и систем в патологический процесс – например, выживаемость в случае вовлечения почек, кишечника, лёгких или нескольких органов сразу была значимо хуже, чем если вышеуказанные органы не повреждались [8]; от наличия цирротической трансформации печени на момент включения в исследование [7]; от проведения ПВТ – в отсутствие ПВТ выживаемость значимо хуже [5, 6, 8]. Таким образом, неоднородность данных обусловлена разным подходом авторов к формированию выборок: включением в анализ пациентов с криоглобулинемией II–III типов в разных пропорциях; больных без клинических проявлений криоглобулинемии или с клиническими проявлениями разной степени выраженности, в ряде случаев с жизнеугрожающими проявлениями; разным количеством пациентов с циррозом печени; разной пропорцией получивших ПВТ пациентов, а также разным количеством пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа в результате ПВТ; различным количеством пациентов и разными режимами патогенетической терапии; иными факторами риска смерти. Следует еще раз отметить, что в нашем исследовании фигурировали пациенты с ВГС/ВИЧ-инфекцией (26% от общей выборки), пациентов с гепатитом В не было. В выборку S. Retamozo et al. также были включены ВИЧ-инфицированные, но в мень-

шей пропорции [8], С. Mazzaro [6], M. Viganò [7] и G. Lauletta [5] ВИЧ-инфицированных не включали. В нашем исследовании на терапию были взяты более возрастные пациенты, имеющие более длительные сроки инфицирования ВГС, более высокие уровни криокрита (см. табл. 2). Ситуация связана с особенностями доступа к ПВТ в г. Санкт-Петербурге – бесплатно терапию могут получить только ВГС-инфицированные, имеющие инвалидность; в случаях ВГС/ВИЧ ко-инфекции бесплатно терапию могут получить пациенты за счет федерального обеспечения лекарственными препаратами Центра – в данном случае в первую очередь терапию получают пациенты с выраженным фиброзом/циррозом печени или клинически значимыми внепеченочными проявлениями.

Среди наших пациентов значимо и независимо с наступлением летального исхода были связаны только наличие сформированной цирротической трансформации печени (ОР = 5,336, 95% ДИ 1,888–15,083, $p = 0,002$) и отсутствие ПВТ (ОР = 3,710, 95% ДИ 1,326–10,383, $p = 0,013$). Коллеги также отмечают значимое положительное влияние проведения ПВТ на выживаемость пациентов [5, 6, 8]. При этом G. Lauletta [5] и S. Retamozo [8] выявили связь назначенной ПВТ с выживаемостью пациентов без указаний на наличие/отсутствие устойчивого вирусологического ответа. В одном исследовании указано, что даже в случае отсутствия вирусологического ответа (не ответившие пациенты и пациенты с рецидивом) после ПВТ содержащими интерферон режимами выживаемость пациентов значимо выше, чем пациентов, получавших только иммуносупрессивную терапию [6].

Развитие и прогрессирование внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, у больных ВГС-инфекцией существенно меняет паттерн причин смерти. В проведенном нами исследовании осложнения цирроза печени послужили основной причиной смерти лишь у 26% больных, у 69% были зафиксированы не ассоциированные с патологией печени причины смерти. Литературные данные по этому вопросу противоречивы: в исследовании С. Mazzaro с незначительным перевесом преобладала печеночно-ассоциированная смертность – 53% [6], в остальных исследованиях с явным перевесом доминировали внепеченочные причины смерти – 77–94% [5, 7, 8, 13, 14]. Так же, как и мы, коллеги фиксировали высокую частоту смертей от повреждения почек – 11–33% [5, 6, 14], сепсиса – 14,3–41,3% [5, 6, 8], сердечно-сосудистых причин – 14,3–16% [5, 6], несколько реже основной причиной выступают респираторные и иные причины [5, 6, 8, 14]. Преобладание не ассоциированной с патологией печени смертности связано с тем, что в ряде случаев прогрессирующие внепеченочные проявления, особенно в от-

сутствие адекватной ПВТ, начинают доминировать в клинической картине и определять ближайший прогноз [8]. Полученные сведения становятся особенно интересными в контексте проведенных экономических расчетов, показывающих, что в развитых странах от 79% (у не получавших ПВТ пациентов) до 87% (у пролеченных пациентов) медицинских расходов связаны с лечением внепеченочных проявлений [15]. В Европейском регионе в 2018 г. общая ежегодная прямая медицинская стоимость, связанная с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, оценивалась в 2,17 млрд евро (€), причем стоимость на одного больного составляла от 899€ до 1647€ ежегодно. Согласно прогнозам, лечение препаратами прямого противовирусного действия приведет к экономии средств в размере 316 млн евро в год [16].

Выводы

1. В когорте пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, ассоциированными с криоглобулинемией в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес.) нескорректированная смертность составила 15% (95% ДИ 10–23%).

2. Смертность среди больных ВГС- или ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием внепеченочных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией в отсутствие ПВТ, значимо выше, чем в случае проведения ПВТ (25% (95% ДИ 15–39%)) против 9% (95% ДИ 5–18%).

3. Риск летального исхода увеличивается в 5,3 раза при наличии цирротической трансформации печени и в 3,7 раз при отсутствии ПВТ.

4. В 69% случаев причины смерти не были ассоциированы с патологией печени.

Литература

1. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42, N 10. — P. 2204-12.
2. Mazzaro, C. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy / C. Mazzaro, L. Quartuccio, L.E. Adinolfi [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13, N 11. — P. 2249.
3. Дунаева, Н.В. Частота встречаемости и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией / Н.В. Дунаева [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2021. — Т. 13, № 4. — С. 53–63.
4. Han, H.X. Clinical characteristics and outcome of patients with type cryoglobulinemia / H.X. Han, X.X. Cao, W. Su [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2021. — Vol. 42, N 6. — P. 447-451.
5. Lauletta, G. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 245-256.
6. Mazzaro, C. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C. Mazzaro, L.D.

Maso, E. Mauro [et al.] // *Diseases.* — 2018. — Vol. 6, N 2. — P. 35.

7. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò, P. Lampertico, M.G. Rumi [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133, N 3. — P. 835-42.

8. Retamozo, S. Life-Threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients / S. Retamozo, C. Díaz-Lagares, X. Bosch [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 273-284.

9. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // *Нефрология.* — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 89–115.

10. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология.* — 2021. — Т. 25, № 5. — С. 10-82.

11. Levey, A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2009. — Vol. 150, N 9. — P. 604-12.

12. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* — 2007. — № 1. — С. 37–41.

13. Della Rossa, A. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus / A. Della Rossa, A. Tavoni, A. D'Ascanio [et al.] // *Scand J Rheumatol.* — 2010. — Vol. 39, N 2. — P. 167-70.

14. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 355-74.

15. Yamazaki, K. Clinical and economic burden of patients with chronic hepatitis C with versus without antiviral treatment in Japan: An observational cohort study using hospital claims data / K. Yamazaki, D. Macaulay, Y. Song [et al.] // *Infect Dis Ther.* — 2019. — Vol. 8, N 2. — P. 285-299.

16. Cacoub, P. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe / P. Cacoub, P. Buggisch, J.A. Carrión [et al.] // *J Viral Hepat.* — 2018. — Vol. 25, N 7. — P. 811-817.

References

1. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42, N 10. — P. 2204-12.
2. Mazzaro, C. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy / C. Mazzaro, L. Quartuccio, L.E. Adinolfi [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13, N 11. — P. 2249.
3. Dunaeva, N.V. Incidence and risk factors of extrahepatic manifestations in patients with chronic HCV and HCV/HIV infection / N.V. Dunaeva, M.Yu. Pervakova, A.S. Mazing [et al.] // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* — 2021. — Vol. 13, N 4. — P. 53–63.
4. Han, H.X. Clinical characteristics and outcome of patients with type cryoglobulinemia / H.X. Han, X.X. Cao, W. Su [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2021. — Vol. 42, N 6. — P. 447-451.
5. Lauletta, G. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 245-256.

6. Mazzaro, C. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C. Mazzaro, L.D. Maso, E. Mauro [et al.] // *Diseases*. — 2018. — Vol. 6, N 2. — P. 35.
7. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò, P. Lampertico, M.G. Rumi [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133, N 3. — P. 835-42.
8. Retamozo, S. Life-Threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients / S. Retamozo, C. Díaz-Lagares, X. Bosch [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2013. — Vol. 92, N 5. — P. 273-284.
9. Smirnov, A.V. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches / A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov [et al.] // *Nephrology (Saint-Petersburg)*. — 2012. — Vol. 16, N 1. — P. 89-115.
10. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)
11. Levey, A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med*. — 2009. — Vol. 150, N 9. — P. 604-12.
12. Neustroeva, Iu.A. Optimization of semiquantitative method for detection of cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory / Yu.A. Neustroeva, T.A. Tikhomirova, N.V. Dunaeva [et al.] // *Klin Lab Diagn*. — 2007. — N 1. — P. 37-41.
13. Della Rossa, A. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus / A. Della Rossa, A. Tavoni, A. D'Ascanio [et al.] // *Scand J Rheumatol*. — 2010. — Vol. 39, N 2. — P. 167-70.
14. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al.] // *Semin Arthritis Rheum*. — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 355-74.
15. Yamazaki, K. Clinical and economic burden of patients with chronic hepatitis C with versus without antiviral treatment in Japan: An observational cohort study using hospital claims data / K. Yamazaki, D. Macaulay, Y. Song [et al.] // *Infect Dis Ther*. — 2019. — Vol. 8, N 2. — P. 285-299.
16. Cacoub, P. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe / P. Cacoub, P. Buggisch, J.A. Carrión [et al.] // *J Viral Hepat*. — 2018. — Vol. 25, N 7. — P. 811-817.

Авторский коллектив:

Дунаева Наталья Викторовна — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-741-88-20, e-mail: nvch@mail.ru

Улитина Юлия Ивановна — статистик отдела доклинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-951-679-37-29, e-mail: shevchik.u@gmail.com

Колпащикова Елена Юрьевна — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-906-251-09-63, e-mail: polet_orla@mail.ru

Романова Светлана Юрьевна — заведующая отделением хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. +7-921-919-82-57, e-mail: romanova_su@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)710-31-13, e-mail: gusevden-70@mail.ru

ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Т.М. Чернова¹, В.Н. Тимченко¹, Е.В. Баракина¹, А.А. Жеребцова², Н.С. Гусарова²,
Ю.С. Хабарова², В.В. Булыгина¹, Д.Е. Шахрай¹, А.В. Жиглова¹, Е.А. Цветкова¹

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

² Городская поликлиника № 27, Санкт-Петербург, Россия

Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up

T.M. Chernova¹, V.N. Timchenko¹, E.V. Barakina¹, A.A. Zherebtsova², N.S. Gusarova², Yu.S. Khabarova², V.V. Bulygina¹,
D.E. Shakhrai¹, A.V. Zhiglova¹, E.A. Tsvetkova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

² City Polyclinic No. 27, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время опубликованы единичные данные о клинических исходах COVID-19 у детей, особенно перенесших бессимптомные и легкие формы инфекции.

Цель: проанализировать характер и частоту постковидных симптомов у детей в течение 12 мес. после выздоровления.

Материалы и методы. Изучено влияние демографических показателей, преморбидного фона, тяжести перенесенной инфекции и проведенной терапии в остром периоде заболевания на характер и частоту симптомов у 1079 детей, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19. Результаты представлены с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала по Клопперу – Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Результаты. Нарушения здоровья в постковидном периоде отмечались у 8,5% детей, чаще у школьников 7–17 лет (68,4%). Сопутствующие состояния выявлены у 38,0%. В большинстве случаев последствия отмечались после легкой формы COVID-19 (77,2%), однако 13,0% пациентов перенесли бессимптомную форму инфекции. Среди реконвалесцентов чаще наблюдались изменения в эмоциональной сфере (2,1%), головная боль (1,8%), симптомы астении (1,6%), сердечно-сосудистые (1,5%), диспепсические (1,3%), когнитивные (1,3%) нарушения, неврологические расстройства (1,0%), реже вовлекались дыхательная (0,8%), эндокринная (0,4%) и зрительная (0,4%) системы, опорно-двигательный аппарат (0,2%). У девочек значимо чаще наблюдались вегетативные расстройства, тогда как у мальчиков значимо чаще страдали когнитивные функции. Различные варианты противовирусной терапии (интерферон-альфа, противовирусный препарат внутрь или их сочетание) в остром периоде COVID-19 не влияли на возможность возникновения постковидных нарушений, но имелась тенденция к увеличению частоты у детей, не получавших этиотропное лечение (контрольная группа). В 14,1% случаев

Abstract

At present, there are isolated data on the clinical outcomes of COVID-19 in children, especially those who have experienced asymptomatic and mild forms of infection.

Purpose: to analyze the nature and frequency of post-COVID symptoms in children during 12 months. after recovery.

Materials and methods. The influence of demographic indicators, premorbid background, severity of infection and therapy in the acute period of the disease on the nature and frequency of symptoms in 1079 children who underwent laboratory-confirmed COVID-19 was studied. The results are presented with proportions (%) and calculation of 95% confidence interval according to Klopfer-Pearson. Differences between groups were assessed using Pearson's chi-square test. Differences in the groups were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. Health disorders in the post-COVID period were observed in 8,5% of children, more often in schoolchildren aged 7–17 years (68.4%). Concomitant conditions were found in 38,0%. In most cases, the consequences were noted after a mild form of COVID-19 (77.2%), however, 13,0% of patients experienced an asymptomatic form of infection. Among convalescents, changes in the emotional sphere (2,1%), headache (1,8%), symptoms of asthenia (1,6%), cardiovascular (1,5%), dyspeptic (1,3%) were more often observed, cognitive (1,3%) disorders, neurotic disorders (1,0%), less often respiratory (0,8%), endocrine (0,4%) and visual (0,4%) systems, musculoskeletal system were involved (0,2%). Girls were significantly more likely to have vegetative disorders, while boys were significantly more likely to suffer from cognitive functions. Various antiviral therapy options (interferon-alpha, an oral antiviral drug, or a combination thereof) in the acute period of COVID-19 did not affect the possibility of post-COVID disorders, but there was a tendency to increase the frequency in children who did not receive etiotropic treatment (control group). In 14.1% of cases, post-COVID symptoms appeared late – after 5–10 months. after recovery. The course of rehabilitation therapy, including drug treatment and non-drug methods,

постковидные симптомы проявлялись поздно — через 5–10 мес. после выздоровления. Курс реабилитационной терапии, включающей медикаментозное лечение и немедикаментозные методы, позволил быстро восстановить состояние здоровья у наблюдаемых детей.

Заключение. В большинстве случаев нарушения имели функциональный характер, обусловленный расстройством вегетативной регуляции. Программы реабилитации и диспансерного наблюдения позволяют своевременно восстановить качество жизни детей, перенесших COVID-19, в том числе в легкой и бессимптомной форме.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, постковидные симптомы.

Введение

В начале пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), внимание медицинского сообщества было сосредоточено на острых проявлениях заболевания. Однако в дальнейшем все чаще стали появляться сообщения, что после получения отрицательного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 в течение нескольких недель и даже месяцев у пациентов отмечаются различные долгосрочные или отсроченные проблемы со здоровьем [1–3]. В большинстве случаев наблюдаются психические, легочные и неврологические расстройства, которые могут сохраняться более 6 месяцев после выздоровления. В меньшей степени вовлекаются сердечно-сосудистая, мочевыделительная и эндокринная системы [4, 5].

Наиболее часто реконвалесценты COVID-19 жаловались на усталость, одышку, артралгии, миалгии, боли в грудной клетке, тревогу, депрессию, когнитивные нарушения, изменение запаха и вкуса, чувство жара, снижение качества жизни, причем в большинстве случаев отмечались два и более симптомов в различных комбинациях [6–8]. Согласно имеющимся наблюдениям, частота и выраженность постковидных нарушений не всегда коррелировали с тяжестью перенесенной новой коронавирусной инфекции, возрастом пациента и наличием у него хронических сопутствующих заболеваний (патология сердца и легких, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания) [2]. Однако риск сохранения таких симптомов, как одышка, усталость, мышечная слабость, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушения функции легких и рентгенологические аномалии в постостром периоде COVID-19, был значительно выше у пациентов отделений интенсивной терапии [9].

Последствия новой коронавирусной инфекции получили название «Постострый COVID-19», или «Постковидный синдром». Важность подхода к ведению этих пациентов отражена в обновленной в октябре 2020 г. «Международной статистической

made it possible to quickly restore the state of health of the observed children.

Conclusion. In most cases, the violations were of a functional nature, due to a disorder of autonomic regulation. Rehabilitation and dispensary observation programs will allow timely restoration of the quality of life of children who have had COVID-19, including in a mild and asymptomatic form.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, children, post-COVID symptoms.

классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра» (МКБ-10), куда был внесен дополнительный код U09.9 — Состояние после COVID-19 [10].

Первоначально новая коронавирусная инфекция рассматривалась как острое респираторное заболевание. Тем не менее, проникновение возбудителя в клетки человека с помощью рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2) делает возможным инфицирование других органов и систем, экспрессирующих ACE2 (тонкая и толстая кишка, семенники, почки и мочевой пузырь, сердце, щитовидная железа, печень, надпочечники, жировая ткань, селезенка, костный мозг, головной мозг, эндотелий сосудов и мышцы) [11, 12]. Пока нет убедительных данных о возможности репликации вируса в этих клетках, однако проникновение SARS-CoV-2 внутрь может способствовать хотя и незначительными, но множественными повреждениями тканей. В связи с этим COVID-19 теперь признан полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений [9, 13].

В патогенезе постковидного синдрома, кроме прямой вирус-опосредованной цитотоксичности, существенную роль играют иммуноопосредованное воспаление и хронический тромбоваскулит. Так, непосредственное повреждение эндотелия сосудов создает условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле, тканевой гипоксии и ишемии органов, а иммунокомплексное повреждение сосудистых стенок может провоцировать аутоиммунное воспаление [13]. Кроме того, доказано прямое воздействие SARS-CoV-2 на нервную систему (гиппокамп, таламус, лимбический комплекс): из носовой полости и глотки вирус периневрально проникает через обонятельный, лицевой, языкоглоточный и блуждающий нервы.

Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте протекает значительно легче — в половине случаев регистрируются бессимптомные формы, еще 44,7% детей переносят заболевание

в легкой форме [14]. По данным CDC, в стационарном лечении нуждаются лишь 2,5% педиатрических пациентов с COVID-19, доля пролеченных в ОРИТ не превышает 0,8% от числа госпитализированных детей [15]. Однако в 2020 г. был отмечен повсеместный стремительный рост педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома (ПМВС), ассоциированного с COVID-19 [16]. Тем не менее, данные о клинических исходах COVID-19 у детей в настоящее время единичные. Так, через несколько недель или месяцев после госпитализации с острой инфекцией у реконвалесцентов наблюдались легкий кашель, усталость, нарушение сна и сенсорные проблемы, причем в ряде случаев имелось мультисистемное поражение [17, 18]. В течение нескольких недель могут сохраняться остаточные явления в виде диффузного усиления интерстициального легочного рисунка, множественных субплевральных уплотнений, повышенного уровня воспалительных маркеров (ферритин, фибриноген или D-димер) [19]. Однако практически не изучалось состояние здоровья детей, перенесших бессимптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции, в том числе в зависимости от преморбидного фона и терапии в остром периоде заболевания.

Цель исследования — проанализировать характер и частоту постковидных симптомов у детей в течение 12 мес. после выздоровления.

Материалы и методы исследования

На базе детской поликлиники проведен рандомизированный ретроспективный анализ историй развития 1079 детей в возрасте от 0 мес. до 17 лет, перенесших COVID-19 в апреле — декабре 2020 г. Этиологическая диагностика новой коронавирусной инфекции проводилась выявлением РНК SARS-CoV-2 во взятом у пациента материале из ротоглотки и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG» (производитель: ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия).

В дальнейший анализ вошли 92 истории развития детей. Предварительный расчет выборки не проводился. Критерии включения в исследование:

- лабораторно подтвержденный случай COVID-19;
- наличие продолжающихся после выздоровления или впервые возникших нарушений здоровья в течение 12 мес. после выздоровления.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, травмы.

В постковидном периоде проведено изучение характера и частоты симптомов; сроков обращения за медицинской помощью; оценено влияние демографических показателей, преморбидного фона детей, тяжести перенесенной инфекции и проведенной терапии в остром периоде заболевания на характер и частоту симптомов.

Форма и степень тяжести COVID-19 устанавливалась в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ [20]. В качестве противовирусной терапии 47 чел. в остром периоде новой коронавирусной инфекции получали препараты человеческого рекомбинантного интерферона альфа (ИФН-альфа) интраназально или ректально, противовирусные средства (умифеновир, имидазол-этанамид пентаандиовой кислоты, релиз-активные препараты) внутрь в соответствии с инструкциями по применению при ОРВИ. Контрольную группу составили дети с COVID-19 (44 чел.), не получавшие противовирусное лечение.

Терапия в постковидном периоде проводилась по показаниям и включала: метаболические средства (этилметилгидроксипиридина сукцинат, глицин, левокарнитин), ноотропы (гопантенная кислота, аминокислоты, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, холина альфосцерат, полипептиды коры головного мозга скота), анксиолитики (алимемазин, антитела к мозгоспецифическому белку S-100), седативные средства (отвары валерианы и пустырника), витамины в комбинации с минеральными веществами (препарат магния), витамины группы В, желчегонные средства (экстракт сока свежих листьев артишока полевого), ветрогонные средства (семитикон), пищеварительные ферменты (панкреатин), пробиотические комплексы, ингибитор протонного насоса (омепразол), антацидные средства (алгелдрат + магния гидроксид), гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота), спазмолитические средства (дротаверин, тримебутин), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), физиотерапевтическое лечение (электрофорез, светотерапия, галотерапия), массаж, артикуляционная гимнастика.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу — Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2), позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica [21]. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ медицинской документации 1079 детей, перенесших лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию, выявил, что постострые нарушения здоровья отмечались у 92 чел. (8,5%). Соотношение детей по полу значительно не отличалось: 50 мальчиков (54,3% [ДИ: 43,6%; 64,8%]) и 42 девочки (45,7% [ДИ: 35,2%; 56,4%]). Симптомы чаще наблюдались у школьников 7–17 лет – 63/68,4% [ДИ: 58,0%; 77,8%], значительно реже у пациентов раннего возраста – 11/12,0% [ДИ: 6,1%; 20,4%] и 3–6 лет – 18/19,6% [ДИ: 21,3%; 40,9%] (рис. 1). С одной стороны, это можно объяснить преимущественной заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией детей 7–17 лет (74,4%) [14]. С другой стороны, более младшие дети в силу своего возраста не всегда могут пожаловаться на недомогание и адекватно оценить свое состояние.

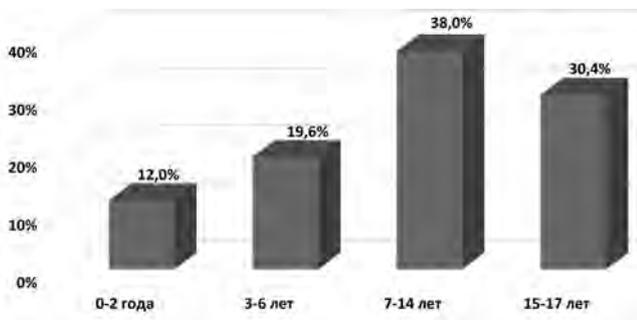


Рис. 1. Возрастная структура детей с постковидными симптомами (n = 92)

Сопутствующие заболевания или состояния, которые потенциально могли оказать влияние на течение постковидного периода, были выявлены только у 35/38,0% [ДИ: 28,1%; 48,8%] пациентов: неврологические проблемы имелись в 14/15,2% случаев, ожирение – в 7/7,6%, заболевания щитовидной железы – в 3/3,3%, кардиопатология – в 3/3,3%, бронхиальная астма – в 3/3,3%, аллергические заболевания – в 2/2,2%, пигментный гепатоз – в 2/2,2%, сахарный диабет – в 1/1,1%, первичный иммунодефицит недифференцированный с недостаточностью специфических антител – в 1/1,1%, ювенильный ревматоидный артрит – в 1/1,1%. Таким образом, у большинства детей (57/62% [ДИ: 51,2%; 71,9%]) отсутствовали серьезные предрасполагающие причины, а следовательно, риск нарушения здоровья в постостром периоде имелся у каждого реконвалесцента новой коронавирусной инфекции.

Спектр постковидной симптоматики у детей был достаточно разнообразен (рис. 2). В ходе исследования установлено, что среди реконвалесцентов COVID-19 чаще наблюдались неврологические

(53/4,9% [ДИ: 3,7%; 6,4%]) и психические (34/3,2% [ДИ: 2,2%; 4,4%]) нарушения, реже пациенты жаловались на симптомы со стороны сердечно-сосудистой (16/1,5% [ДИ: 0,8%; 2,4%]), пищеварительной (14/1,3% [ДИ: 0,7%; 2,2%]) и дыхательной (9/0,8% [ДИ: 0,4%; 1,6%]) систем. В единичных случаях отмечались изменения состояния эндокринной системы (4/0,4%), зрения (4/0,4%), опорно-двигательного аппарата в виде артрита тазобедренного сустава (1/0,1%) или артралгии в лучезапястных и голеностопных суставах (1/0,1%). У 3 пациентов (0,3%) в течение 1 мес. после выздоровления сохранялся постинфекционный субфебрилитет.

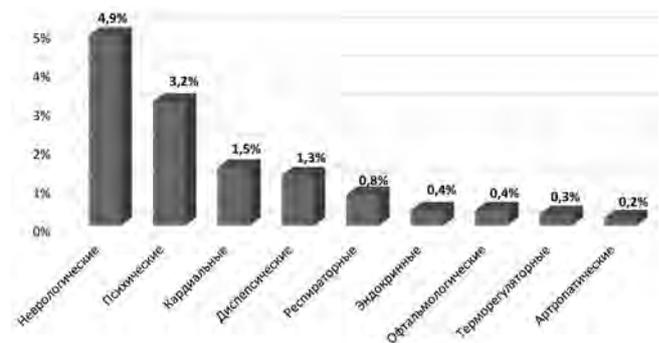


Рис. 2. Частота различных нарушений в постковидном периоде у детей (n = 1079)

При изучении клинической картины с оценкой степени тяжести COVID-19 в остром периоде заболевания оказалось, что постковидные симптомы в подавляющем большинстве случаев отмечались у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени, – 71/77,2% [ДИ: 67,2%; 85,3%]. Однако у 12/13,0% [ДИ: 6,9%; 21,7%] пациентов вообще отсутствовали какие-либо клинические проявления, а бессимптомная форма была диагностирована на основании положительного результата обследования на ПНК SARS-CoV-2. В отличие от предыдущих исследований, где описаны долгосрочные исходы у детей с манифестными формами COVID-19 [16,17], наши данные демонстрируют, что субклиническое воспаление на фоне бессимптомного течения инфекции также может привести к развитию постострых осложнений новой коронавирусной инфекции. Структура постковидных нарушений здоровья у реконвалесцентов в зависимости от формы перенесенной новой коронавирусной инфекции представлена в таблице 1.

Кроме того, детальный анализ позволил установить сроки предъявления жалоб пациентами в постостром периоде COVID-19 (табл. 2). Оказалось, что в 65/70,7% [ДИ: 60,2%; 79,7%] случаев симптомы постковидных нарушений проявлялись в течение 3 мес. после получения отрицательного ре-

Таблица 1

Постковидные нарушения здоровья у детей в зависимости от формы перенесенного COVID-19 (n=92)

Постковидные нарушения	Форма COVID-19		
	бессимптомная	легкая	среднетяжелая
Неврологические, n = 53	7/13,3%	43/81,1%	3/5,6%
Психические, n = 34	2/5,9%	28/82,4%	4/11,7%
Кардиальные, n = 16	2/12,5%	12/75,0%	2/12,5%
Диспепсические, n = 14	2/14,3%	9/64,3%	3/21,4%
Респираторные, n = 9	1/11,1%	8/88,9%	—
Эндокринные, n = 4	2/50,0%	2/50,0%	—
Офтальмологические, n = 4	—	3/75,0%	1/25,0%
Терморегуляторные, n = 3	—	3/100,0%	—
Артропатические, n = 2	—	2/100,0%	—

Таблица 2

Сроки предъявления жалоб пациентами с постковидными нарушениями (n=92)

Постковидные нарушения	Сроки предъявления жалоб			
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.
Неврологические, n = 53	19/35,8%	24/45,3%	8/15,1%	2/3,8%
Психические, n = 34	5/14,7%	20/58,8%	9/26,5%	—
Кардиальные, n = 16	3/18,8%	10/62,4%	3/18,8%	—
Диспепсические, n = 14	1/7,1%	3/21,4%	4/28,6%	6/42,9%
Респираторные, n = 9	4/44,4%	5/55,6%	—	—
Эндокринные, n = 4	2/50,0%	—	2/50,0%	—
Офтальмологические, n = 4	1/25,0%	1/25,0%	2/50,0%	—
Терморегуляторные, n = 3	3/100,0%	—	—	—
Артропатические, n = 2	—	1/50,0%	1/50,0%	—

зультата ПЦР-обследования на РНК SARS-CoV-2. Однако 5/5,4% [ДИ: 1,8%; 12,2%] реконвалесцентов обратились за медицинской помощью значительно позже — через 6–9 мес. после выздоровления, что должно учитываться при определении продолжительности диспансерного наблюдения.

Неврологические нарушения

Симптомы неврологических осложнений в постостром периоде зарегистрированы у 53/4,9% пациентов (см. рис. 2). Наиболее часто у детей отмечалась головная боль (19/1,8%). Наличие симптома не зависело от тяжести COVID-19 ($\chi^2=0,77$ $p=0,680$), но значимо чаще жаловались девочки (14/73,7%) ($\chi^2=7,58$ $p=0,006$). Боль преимущественно локализовалась в лобной или лобно-теменной области, носила периодический характер, не сопровождалась тошнотой, рвотой или повышением артериального давления, в ряде случаев купировалась после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом только у 5 (26,3%) пациентов симптом присутствовал в остром периоде заболевания, тогда как 14 (73,7%) детей обратились

за медицинской помощью через 2–3 мес. и более после выписки. Среди патогенетических причин головной боли в настоящее время рассматривают прямое действие SARS-CoV-2 на ЦНС, васкулопатию, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов [23]. Тем не менее, при комплексном обследовании (офтальмоскопия глазного дна, электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковая доплерография сосудов шеи, рентгенография шейного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование почек) у каждого пятого ребенка с головной болью (4/21,1%) впервые выявлена ангиопатия сетчатки, еще у 2/10,5% — дисциркуляция в позвоночных венах с обеих сторон. В результате проводимой терапии (метаболические средства, ноотропы, седативные средства) у всех детей получена быстрая положительная динамика, в связи с чем нельзя исключить гипоксически-ишемические изменения головного мозга на фоне постинфекционной сосудистой дистонии.

Симптомы астении (слабость, усталость, быстрая утомляемость, снижение устойчивости к физическим нагрузкам) регистрировались

в 17/1,6% случаев. При этом не выявлено значимых отличий у детей по полу ($\chi^2=0,17$ $p=0,682$) и возрасту ($\chi^2=3,338$ $p=0,189$). Практически все жалобы исходили от пациентов школьного возраста (16/94,1% [ДИ: 71,3%; 99,9%]), причем с легкой степенью COVID-19 (15/88,2% [ДИ: 63,6%; 98,5%]). Только треть из этих пациентов (6/35,3%) испытывали слабость в остром периоде заболевания, в остальных случаях астенические симптомы появились в первые 4 месяца после выписки. В этом случае, помимо изменения активности лимбико-ретикулярного комплекса на фоне вирусного воздействия, возможна и психоэмоциональная составляющая. Об этом косвенно свидетельствует отсутствие жалоб со стороны родителей на снижение активности детей младшего и дошкольного возраста.

Невротические расстройства в виде навязчивых движений (мигательные тики, гримасы, тремор рук, дергание ногами, онихофагия, щёлканье пальцами) и тактильных нарушений (ползание по телу паучков) впервые появились у 11/1,0% реконвалесцентов COVID-19 в течение 1–3 мес. после выписки. Частота симптомов значимо не отличалась среди детей разного пола ($\chi^2=0,09$ $p=0,770$) и возраста ($\chi^2=1,26$ $p=0,738$). После курса медикаментозной терапии (ноотропы, метаболические средства, седативные препараты) и занятий с психологом у всех пациентов отмечено улучшение состояния.

У 6/0,6% детей раннего возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести, при плановом осмотре неврологом выявлено ухудшение имеющихся ранее двигательных нарушений с изменением мышечного тонуса. Еще 5/0,5% реконвалесцентов в возрасте 15–17 лет обратились с жалобами на боли в спине, пояснице, плечевом поясе. По результатам неврологического осмотра и рентгенологического обследования различных сегментов позвоночника у всех детей была диагностирована миалгия, которая купировалась после курса НПВП.

Несмотря на то, что в остром периоде у 11/12,0% детей с постковидными симптомами отмечались нарушения обоняния и вкуса, только у 2 пациентов 15 лет сохранялись стойкая anosmia в течение 3–5 мес. Отсутствие изменений слизистой оболочки носа, а следовательно, и рецепторного аппарата обонятельных нервов, по-видимому, свидетельствует о поражении на уровне проводникового отдела обонятельного анализатора, обусловленного вирусным повреждением миелиновых оболочек.

Психические нарушения

У переболевших новой коронавирусной инфекцией часто регистрируются негативные по-

следствия, связанные с психической деятельностью [3]. Среди причин называют гипоксию, стресс, гормональные нарушения, побочные действия лекарственных препаратов (глюкокортико-стероиды, противовирусные препараты). Однако нарушения психического здоровья у наблюдаемых детей (34/3,2%) (см. рис. 2) отмечались преимущественно после легкой формы COVID-19 (28/82,3% [ДИ: 65,5%; 93,2%]) (см. табл. 1), для которой не характерны изменения гомеостаза и не требуется серьезная медикаментозная терапия. Чаще наблюдались нарушения в эмоциональной сфере ребенка (23/2,1% [ДИ: 1,4%; 3,2%]). Поводом для обращения за медицинской помощью служили жалобы на лабильность настроения (возбудимость, плаксивость), раздражительность, тревожность или страхи (страх за свое здоровье, страх одиночества, ощущение, что кто-то наблюдает со стороны), нарушение сна (трудности засыпания, частые пробуждения), кошмарные сновидения, апатия, истерики. Негативные симптомы незначимо чаще отмечались у детей школьного возраста – 7–14 лет (12/52,2%) и 15–17 лет (7/30,5%) по сравнению с более младшими возрастными группами ($\chi^2=3,76$ $p=0,288$), но значимо чаще у девочек (15/65,2%) ($\chi^2=4,73$ $p=0,029$).

Изменения в познавательной сфере в постковидном периоде встречались в 14/1,3% случаев. Когнитивные нарушения значимо чаще наблюдались у детей 3–6 лет – 7/50,0%, реже 7–14 лет – 4/28,6%, 15–17 лет – 2/14,3% и 0–2 года – 1/7,1% ($\chi^2=9,94$ $p=0,019$). При этом преимущественно страдали мальчики – 11/78,6% ($\chi^2=3,91$ $p=0,048$). Симптомы становились заметны через 3–4 мес. после выздоровления от новой коронавирусной инфекции и проявлялись ухудшением памяти, снижением внимания и концентрации, неусидчивостью, нарушениями речи (появились нечеткость, нарушение произношения некоторых звуков, проглатывание слогов) и письма (стал писать с ошибками). При ЭЭГ-исследовании регистрировались нерезкие изменения биоэлектрической активности мозга в виде легкой дезорганизации и экзальтации коркового ритма, дисфункции диэнцефально-стволовых структур. Эмоциональные и когнитивные нарушения в 5/0,5% случаев сочетались с изменениями в поведенческой сфере (агрессия, обидчивость, замкнутость, отказ идти в школу или детский сад).

После курса терапии (метаболические средства, ноотропы, седативные средства), физиотерапевтического лечения (электрофорез шейно-воротниковой зоны с магнием) и галотерапии, при необходимости занятий с психологом и логопедом через 1–3 мес. у детей отмечались улучшение или нормализация психического здоровья, что позволило расценить их состояние как проявление пост-

инфекционной вегетативной дисфункции. Тем не менее, учитывая нейротропность SARS-CoV-2, для исключения очаговых поражений показано МРТ-исследование головного мозга, особенно при неполном восстановлении у ребенка когнитивных функций.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Жалобы на сердцебиение, неприятные ощущения в груди, эпизоды головокружения, потемнения в глазах, повышения или понижения (вплоть до обморочного состояния) артериального давления, ощущения нехватки воздуха наблюдались у 16/1,5% пациентов (см. рис. 2) в возрасте от 9 до 17 лет, значимо чаще у девочек (11/68,8%) ($\chi^2=4,16$ $p=0,041$). При электрокардиографическом и эхокардиографическом исследовании, суточном мониторингировании сердечного ритма и показателей артериального давления (по показаниям), ультразвуковом исследовании щитовидной железы и уровня ее гормонов патологические изменения отсутствовали. Кардиоваскулярные симптомы в 13/81,3% сочетались с головной болью и эмоциональными нарушениями, что позволило предположить их функциональный характер, обусловленный постинфекционными вегетативными расстройствами.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Симптомы диспепсии (снижение аппетита, периодические боли в животе, тошнота, в ряде случаев рвота, отрыжка пищей, неустойчивый стул, запоры, метеоризм) наблюдались у 14/1,3% детей (см. рис. 2) с одинаковой частотой в различных возрастных группах ($\chi^2=3,040$ $p=0,385$), но значимо чаще у мальчиков (12/85,8%) ($\chi^2=6,55$ $p=0,011$). По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (лабиальный перегиб шейки желчного пузыря), копрологического исследования (нарушение желчевыделения в виде повышенного содержания жирных кислот и их солей (мыл)), анализа кала на яйца глистов и простейших (не обнаружено), биохимического исследования крови (нормальные уровни АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы) у 7/0,6% пациентов диагностировано поствирусное функциональное нарушение билиарной системы. Еще в 4/0,4% случаях при фиброгастродуоденоскопии впервые выявлены воспалительные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки. На снижение аппетита жаловались только 3/0,3% детей, что в сочетании с симптомами угнетения эмоциональной сферы можно расценить как одно из проявлений астенического синдрома.

Респираторные нарушения

Насморк, чихание, заложенность носа, кашель являются распространенными симптомами новой коронавирусной инфекции у детей с легкой и средней тяжестью заболевания [14]. Клинические проявления со стороны верхних дыхательных путей у реконвалесцентов COVID-19 в виде редкого периодического сухого покашливания преимущественно в утреннее время и/или заложенности носа без выделений и изменения обоняния отмечались в 9/0,8% случаев (см. рис.2) и сохранялись в течение 1–3 мес. после отрицательного результата ПЦР-теста (см. табл. 2). Симптоматическая терапия оказывала слабовыраженный эффект. При обследовании у аллерголога, пульмонолога и ЛОР-врача патологии не выявлено, а стойкая симптоматика могла быть связана с реакцией повышенной чувствительности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и нарушениями сосудистой регуляции в результате вирусного воздействия. 10-дневный курс галотерапии способствовал быстрой положительной динамике.

Эндокринные нарушения

В настоящее время появляется все больше сообщений, что SARS-CoV-2 может являться потенциальным триггером для развития у детей впервые выявленного сахарного диабета, в том числе с диабетическим кетоацидозом (ДКА) [23, 24]. Пока механизмы нарушения углеводного обмена неизвестны. Предполагается, что вирус вызывает разрушение островков поджелудочной железы, бета-клетки которых экспрессируют ACE2-рецепторы [25]. Кроме того, возможно аутоиммунное повреждение островковых клеток. Не исключается манифестация латентного сахарного диабета на фоне острой инфекции [26]. В нашем исследовании нарушения метаболизма глюкозы составили 4/0,4% (см. рис. 2). В частности, у 2 детей (мальчик 10 лет с ожирением 2–3 степени и девочка 10 лет с неотягощенным анамнезом) в мае 2020 г. впервые выявлен сахарный диабет I типа с кетоацидозом 2–3 степени. В обоих случаях заболевание дебютировало на фоне бессимптомной формы новой коронавирусной инфекции, которая была диагностирована на основании положительного результата обследования на РНК SARS-CoV-2, проведенного при поступлении в приемное отделение стационара. Оба ребенка с больными COVID-19 не контактировали. На фоне внутривенной регидратации и инсулинотерапии, электролитной поддержки из состояния ДКА дети были выведены на 3-е сутки. Проведен курс противовирусной терапии (ИФН-альфа интраназально). После стабилизации уровня глюкозы в крови и отрицательного результата ПЦР-исследования на РНК SARS-CoV-2

выписаны под наблюдение эндокринолога детской поликлиники. При плановых осмотрах в течение года предъявляли жалобы на вариабельность гипергликемии натощак (до 11,0–15,5 ммоль/л), выявлялись незначительное повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (до 8,0–9,9%), глюкозурия (до 11 ммоль/л), что требовало коррекции инсулинотерапии.

Кроме того, у 2 детей при отсутствии клинических симптомов во время ежегодного профилактического осмотра через 4–5 мес. после выздоровления от новой коронавирусной инфекции случайной находкой при обследовании натощак явились глюкозурия (5,6 ммоль/л – мальчик 5 лет) и гипергликемия (8,4 ммоль/л – мальчик 17 лет). Из анамнеза установлено, что у обоих детей отягощенная наследственность по сахарному диабету, в последние месяцы отмечалось изменение массы тела (1 ребенок – снижение и 1 ребенок – увеличение). При комплексном обследовании показатели глюкозотолерантного теста, гликированного гемоглобина, С-пептида, тиреотропного гормона, Т4-гормона, пролактина и кортизола оставались в пределах нормы. Дети взяты под дальнейшее наблюдение эндокринологом.

Нарушение зрения

Влияние коронавируса на зрение в настоящее время находится в стадии изучения. Однако в постковидном периоде у реконвалесцентов могут выявляться такие симптомы, как отечность зрительного нерва, спазмы глазных мышц, воспаление сетчатки [27]. Среди наблюдаемых пациентов 4 ребенка (0,4%) (см. рис. 2) через 3–6 мес. после выписки обратились с жалобами на нечеткость зрения при взгляде вдаль (см. табл. 2). При осмотре

на щелевой лампе было выявлено изменение тонуса артерий и вен глазного дна, что может быть обусловлено вегетативной дисфункцией. У всех детей ангиопатия сетчатки сочеталась с впервые выявленной миопией слабой степени.

Противовирусная терапия

В предыдущем исследовании нами показано, что при легкой и средней степени тяжести COVID-19 у детей противовирусная терапия не оказывала значимого влияния на длительность симптомов в остром периоде заболевания [14]. В связи с этим мы проанализировали влияние противовирусной терапии в остром периоде COVID-19 на состояние здоровья детей в периоде реконвалесценции. Установлено, что ранее противовирусные препараты получала только половина пациентов с постострыми симптомами (47/52,2% [ДИ: 41,4%; 62,9%]): ИФН-альфа – 25/27,8%, противовирусный препарат внутрь – 18/20,0% или ИФН-альфа в сочетании с пероральным противовирусным препаратом – 4/4,4%. Другая половина (43/47,8% [ДИ: 37,1%; 58,6%]) лечилась только симптоматическими средствами (контрольная группа). Детальный анализ показал, что в структуре неврологических (50,9%), диспепсических (85,8%), респираторных (77,8%), зрительных (75,0%) и артропатических (100,0%) нарушений все же преобладали пациенты, не получавшие этиотропное лечение (табл. 3). Тем не менее полученные результаты оказались статистически не значимыми. Таким образом, настоящее исследование показало, что этиотропное лечение в остром периоде существенно не влияло на возможность возникновения постковидных нарушений здоровья у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции.

Таблица 3

Постковидные нарушения здоровья у детей в зависимости от варианта терапии в остром периоде заболевания (n=90)

Постковидные нарушения	Всего	Противовирусная терапия, n = 47	Контрольная группа, n = 43	Статистическая значимость
Неврологические	53/100%	26/49,1%	27/50,9%	$\chi^2 = 0,52$ p = 0,471
Психические	34/100%	23/67,6%	11/32,4%	$\chi^2 = 5,21$ p = 0,022*
Кардиальные	16/100%	9/56,3%	7/43,7%	$\chi^2 = 0,13$ p = 0,722
Диспепсические	14/100%	2/14,2%	12/85,8%	$\chi^2 = 9,52$ p = 0,002*
Респираторные	9/100%	2/22,2%	7/77,8%	$\chi^2 = 3,61$ p = 0,058
Эндокринные	4/100%	1/25,0%	3/75,0%	$\chi^2 = 1,24$ p = 0,264
Офтальмологические	2/100%	2/100,0%	–	$\chi^2 = 1,87$ p = 0,171
Терморегуляторные	3/100%	2/66,7%	1/33,3%	$\chi^2 = 0,26$ p = 0,610
Артропатические	2/100%	–	2/100,0%	$\chi^2 = 2,26$ p = 0,135

* – различия статистически значимы.

Заключение

Большинство доступных данных о состоянии здоровья в постковидном периоде описывают последствия у ранее госпитализированных детей и не касаются пациентов с более легким течением инфекции. При этом выборки включали, в основном, опросы по телефону родителей/опекунов в соответствии с заранее разработанной анкетой [18]. В нашем исследовании учитывались жалобы самих детей, а также данные осмотра профильными врачами-специалистами, результаты лабораторного и инструментального обследования. Это позволило выявить большее разнообразие и клинические особенности симптоматики в постковидном периоде. Тем не менее, частота постострых проявлений у наблюдаемых детей (8,5%) может быть выше, так как ребенок не всегда способен оценить изменения в своем самочувствии или стесняется рассказывать об этом другим людям.

На сегодняшний день нет определенных данных о влиянии исходной вирусной нагрузки на возможность формирования постковидных симптомов [3]. Наши результаты показали, что долгосрочные последствия для здоровья могут возникать даже после очень легкой формы COVID-19, в том числе у детей, не имеющих серьезной сопутствующей патологии. Также оказалось, что и бессимптомный острый COVID-19 не ограничивался присутствием вируса в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. В частности, у наблюдаемых детей были выявлены патологические изменения в поджелудочной железе со стартом сахарного диабета, а также в желудке и двенадцатиперстной кишке с формированием воспалительного процесса. Кроме того, проведенный нами анализ показал, что и противовирусная терапия в остром периоде COVID-19 значимо не влияла на возможность возникновения постковидных изменений здоровья у детей. Однако прослеживалась четкая тенденция к увеличению частоты симптомов среди пациентов, не получавших этиотропное лечение.

Несмотря на разнообразие клинической симптоматики и полиорганное поражение, нарушения со стороны нервно-психической, сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем в большинстве случаев имели функциональный характер, обусловленный расстройством вегетативной регуляции. При этом у девочек значимо чаще наблюдались симптомы, связанные с эмоциями, тогда как у мальчиков, которые обычно менее эмоциональны, значимо чаще страдали когнитивные функции. Тем не менее, любые нарушения, даже функциональные, приводят к ухудшению качества жизни и адаптации ребенка в окружающей среде. Курс реабилитационной терапии, включающей как медикаментозное лечение, так и неме-

дикаментозные методы, позволил быстро восстановить состояние здоровья у наблюдаемых детей.

Полученные нами результаты могут быть полезны при разработке программ реабилитации и диспансерного наблюдения для детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в том числе в легкой и бессимптомной форме.

Литература

1. Post-COVID Conditions. Updated July 8, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html> [дата доступа: 22.01.2022].
2. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort // *Mayo Clinic Proceedings*. 2021. Vol. 6, N 7. P. 1782-1791. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
3. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data // *Front. Med*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. A Systematic Review. // *JAMA*. 2021. Vol. 4, N 10. e2128568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
5. Augustin M, Schommers Ph, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. // *Lancet Reg Health Eur*. 2021. Vol. 6. e100122. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100122
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, N. 6. P. 603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
7. Huang Ch, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N. 10270. P. 220–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
8. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // *Clinical and Infection*. 2021. Vol. 27, N.2. P 258-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N. 4. P. 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> [дата доступа: 22.01.2022].
11. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-Sh. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect Dis Poverty*. 2020. Vol. 9, N. 1. e 45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
12. Иванов, Д.О. Коронавирусная инфекция / Д.О. Иванов [и др.] // *Педиатр*. — 2020. — Т. 11. — №3. — С. 109–117. — doi: 10.17816/PED113109-117
13. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post-Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. — StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/> [дата доступа: 22.01.2022].
14. Чернова, Т.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии / Т.М. Чернова [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. — 2021. — Т.6. — №6–2. — С. 18–28. — doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3

15. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. / CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Weekly /January 22, 2021. Vol. 70, N. 3. P 88–94. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e1.htm> [дата доступа: 22.01.2022].
16. Лобзин, Ю.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, №1. — С. 13-20. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
17. Say D, Crawford N, McNab S, et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease // *Lancet Child Adolesc Health*. 2021. Vol. 5, N. 6. P. 22-23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3
18. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study // *Eur Respir J*. 2021. e2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021
19. Denina M, Prucoli G, Scolfaro C, et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up // *Pediatr Infect Dis J*. 2020. Vol. 39, N. 12. P. 458-459. doi: 10.1097/INF.0000000000002937
20. Авдеев, С.Н. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации — Версия 11 (07.05.2021) / Авдеев С.Н. [и др.]. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. — 224 с. — https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [дата доступа: 22.01.2022].
21. Дохов, М.А. Непараметрические критерии в программе «Statistica» / М.А. Дохов, А.А. Тихомирова, Г.Ф. Ваулин. — СПб.: СПбГПМУ. — 2019. — 40 с. — <http://library.gpmu.org/edoc/pdf/2019/file000290.pdf> [дата доступа: 22.01.2022].
22. Bolay H, Gül A, Baykan. B. COVID-19 is a Real Headache! // *Headache*. 2020. Vol. 60. N. 7. P. 1415-1421. doi: 10.1111/head.13856.
23. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany // *JAMA*. 2020. Vol. 324, N. 8. P. 801-804. doi:10.1001/jama.2020.13445
24. Chekhlabi, Haoudar A, Echcharii N, et al. New-Onset Diabetes with Ketoacidosis Precipitated by COVID-19 in Children: A Report of Two Cases // *Case Rep Pediatr*. 2021. Vol. 2021. P. 5545258. doi: 10.1155/2021/5545258
25. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N. 8. P.789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688
26. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases // *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.26339
27. Врач рассказала, что у перенесших коронавирус часто ухудшается зрение. — *Ren.tv*. : официальный сайт. — 28 ноября 2021. <https://ren.tv/news/v-rossii/908924-vrach-rasskazala-chto-u-perenesshikh-koronavirus-chastoukhudshaetsia-zrenie> [дата доступа: 22.01.2022].
- ings. 2021; 96(7):1782-1791. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
3. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. A Systematic Review. *JAMA*. 2021; 4(10):2128568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
5. Augustin M, Schommers Ph, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 6:100122. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100122
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
7. Huang Ch, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270):220–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
8. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical and Infection*. 2021; 27(2):258-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
10. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikaciya boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em (МКБ-10). <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> [date of access: 22.01.2022] (In Russian).
11. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-Sh. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1):45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
12. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., et al. Coronavirus infection. *Pediatrician*. 2020; 11(3): 109-117. doi: 10.17816/PED113109-117
13. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post-Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. StatPearls Publishing. 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/> [date of access: 22.01.2022].
14. Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N. et al. Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2):18-28. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3 (In Russian).
15. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Weekly /January 22, 2021; 70(3):88–94. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e1.htm> [date of access: 22.01.2022].
16. Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M. et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13-20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20> (In Russian).
17. Say D, Crawford N, McNab S, et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(6):22-23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3
18. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021; e2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021

References

1. Post-COVID Conditions. Updated July 8, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html> [date of access: 22.01.2022].
2. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clinic Proceed-*

19. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(12): 458-459. doi: 10.1097/INF.0000000000002937
20. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). *Vremennye metodicheskie rekomendacii – Versiya 11 (07.05.2021):* 224 s. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/055/735/original/BMR_COVID-19.pdf (In Russian).
21. Dohov M.A., Tihomirova A.A., Vaulin G.F. *Neparametricheskie kriterii v programme «Statistica».* SPb.: SPbGPMU, 2019: 40 s. <http://library.gpmu.org/edoc/pdf/2019/file000290.pdf> (In Russian).
22. Bolay H, Gül A, Baykan. B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020; 60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856.
23. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020; 324(8): 801-804. doi:10.1001/jama.2020.13445
24. Chekhlabi, HA, Echcharii N, Ettair S, Dini N. New-Onset Diabetes with Ketoacidosis Precipitated by COVID-19 in Children: A Report of Two Cases. *Case Rep Pediatr.* 2021; 2021:5545258. doi: 10.1155/2021/5545258
25. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688
26. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26339
27. Vrach rasskazala, chto u perenesshih koronavirus chasto uhdshaetsya zrenie. *Ren.tv.* 28.11.2021. <https://ren.tv/news/v-rossii/908924-vrach-rasskazala-chto-u-perenesshih-koronavirus-chasto-ukhudshaetsia-zrenie> [date of access: 22.01.2022] (In Russian).

Авторский коллектив:

Чернова Татьяна Маратовна – доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: t-chernova@mail.ru

Тимченко Владимир Николаевич – заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Баракина Елена Владимировна – ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., e-mail: elenabarakina@mail.ru

Жеребцова Анастасия Александровна – врач-инфекционист, заведующая кабинетом инфекционных, паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики детского поликлинического отделения Городской поликлиники № 27, e-mail: zherebtsova2a@rambler.ru

Гусарова Наталья Сергеевна – врач-невролог, заведующая консультативно-диагностическим отделением Городской поликлиники № 27, e-mail: gusarova-natasha2015@yandex.ru

Хабарова Юлия Сергеевна – врач-физиотерапевт, заведующая центром восстановительной медицины Городской поликлиники № 27, e-mail: yulianochka_89@mail.ru

Бульгина Виктория Валерьевна – ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: bulygina@yandex.ru

Шахрай Дарья Евгеньевна – ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: dashazay96@gmail.com

Жиглова Анна Викторовна – студентка педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: ana.zhiglova@yandex.ru

Цветкова Елизавета Андреевна – студентка педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: tsvetkova2012@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАРЕИ В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД COVID-19

З.А. Хохлова¹, Р.А. Гилева¹, Т.В. Середа¹, Н.М. Жилина¹, А.А. Келлер², В.Н. Карпова²

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

² Гороская клиническая инфекционная больница № 8, Новокузнецк, Россия

Clinical aspects of diarrhea during the pandemic of COVID-19

Z.A. Khokhlova¹, R.A. Gileva¹, T.V. Sereda¹, N.M. Zhilina¹, A.A. Keller², V.N. Karpova²

¹ Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – the branch office of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

² Municipal Clinical Infectious Diseases Hospital № 8, Novokuznetsk City, the Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить клинические особенности диарейного синдрома у взрослых больных, связанного с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских карт 56 больных в возрасте 26–81 лет, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции в Городскую клиническую инфекционную больницу № 8 (не репрофилирована под госпиталь для лечения больных с COVID-19) за август 2020 г. – февраль 2021 г. и имеющих причинно-следственную связь с COVID-19. Применяли рутинные методы диагностики, бактериологическое и ИФА-исследование кала на возбудителей диареи, ИХА на содержание токсинов А и В *Clostridium difficile*; исследование сыворотки крови методом ИФА и носоглоточных мазков методами ИХА и ПЦР на маркеры SARS-COV-2. Статистическую обработку проводили с использованием лицензионного статистического пакета IBM SPSS Statistics-22.

Результаты. Установлено, что в период пандемии COVID-19 у взрослых больных в 51,8% случаев диарея была одним из клинических проявлений COVID-19 (группа 1), в 48,2% развилась после перенесенного заболевания COVID-19 и массивной антибиотикотерапии (группа 2). В группе 2 у 12 пациентов диагностирована клостридиальная инфекция, у 15 – антибиотик-ассоциированная диарея. Наибольшая тяжесть клинических проявлений регистрировалась при клостридиальной инфекции. Заболевание характеризовалось большей выраженностью колитического синдрома, значительным ускорением СОЭ, гиперлейкоцитозом в гемограмме, гипопропротеинемией и гипоальбуминемией. Отягощающими факторами явились сочетанная коморбидная патология и возраст старше 55 лет.

Заключение. Следует дифференцированно подходить к оценке диарейного синдрома у больных с ковидом. Учитывая побочные эффекты массивной антибактериальной терапии, в комплекс обследования необходимо включать исследование кала на патогенную флору, в том числе *Clostridium difficile*, и проводить коррекцию терапии с применением пробиотических и антиклостридиальных препаратов.

Abstract

The aim. To investigate the clinical peculiarities of adult patients with diarrheal syndrome, associated with coronavirus infection COVID-19.

The materials and methods. There has been carried out the analysis of 56 patients aged 26-81 years, hospitalized with acute enteric infection at the Municipal Infectious Diseases Hospital №8 (not reprofiled as hospital for the treatment of coronavirus infection COVID-19 patients) in the course of August 2020 – February 2021 and the patients with cause-effect relationship with COVID-19. There have been used the routine diagnostic methods, the analysis of feces for causative agents of diarrhea was tested by the methods of bacteriological and immunoenzymatic analysis, the analysis of feces for toxins A and B *Clostridium difficile* was tested method of immunochromatographic assay; the blood serum was tested by method of immunoenzymatic analysis and the analysis of nasopharyngeal swabs was tested by immunochromatographic assay and PCR test for markers SARS-COV-2. The statistical material treatment has been done using Statistical Package of IBM SPSS Statistics-22.

The results. There have been registered 51,8% of cases – diarrhea as one of the clinical manifestations of COVID-19 in adult patients (the first group of patients), in 48,2% of cases – diarrhea as a result of recently treated COVID-19 and a massive course of antibiotics (the second group of patients). In the second group 12 patients have been diagnosed with clostridial infection, 15 patients – with antibiotic-associated diarrhea. There has been registered the main severity of clinical manifestations in patients with clostridial infection. The disease being characterized by severity of colitis syndrome, the blood sedimentation rate increasing, hyperleukocytosis in haemogram, hypoproteinemia and hypoalbuminemia. The aggravating factors are combined comorbidity and patients aged over 55 years.

The conclusion. There should be used the differential approach for diarrheal syndrome in patients with coronavirus infection. Taking into account the massive course antibiotics' side effects, the analysis of feces for pathogenic flora must be included into the medical examinations such as *Clostridium difficile* and the course of probiotic and anticlostridial medicines should be done.

Ключевые слова: COVID-19, диарея, коморбидные заболевания, антибактериальная терапия, дисбиоз, антибиотик-ассоциированная диарея, клостридиальная инфекция.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила целый ряд вопросов перед специалистами разных профилей. Практикующие врачи столкнулись с необычными для респираторной вирусной инфекции клинико-лабораторными симптомами, повлекшими необходимость поиска оптимальных подходов к диагностике и терапии, в том числе применению антибиотикотерапии (АБТ). В настоящее время на основании изучения особенностей патогенеза COVID-19 эту инфекцию относят к полисистемным заболеваниям. Вирус SARS-CoV-2 внедряется в клетки-мишени, на поверхности которых расположен рецептор АСІ-2, в присутствии трансмембранной сериновой протеазы. Такие клетки обнаружены в альвеолах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и многих других органов и тканей [1 – 5], накапливаются с возрастом. В исследованиях и метаанализах [1, 2, 4 – 7] показано, что нуклеокапсидный белок вируса определяется в эпителиоцитах слизистых кишечника, РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в кале пациентов и является доказательством того, что данный патоген может способствовать развитию симптомов гастроэнтероколита. В ряде публикаций указано, что симптомы со стороны ЖКТ могут быть единственным клиническим проявлением инфекции COVID-19 или сочетаться с симптомами поражения других органов, предшествуя им либо развиваясь одновременно [1 – 10]. К таким проявлениям относят тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в животе, диарею.

Сочетание нескольких патологических состояний, т.е. коморбидность, характерно для современного лечебно-диагностического процесса. Доказана связь между высокой коморбидностью и риском смертности больных хроническими заболеваниями. К ним относят сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и др. [11]. Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ входят в группу риска по развитию кишечной формы COVID-19 [4, 12].

Нежелательные явления терапии противовирусными, антибактериальными препаратами могут также проявляться поражением ЖКТ, вызывая антибиотик-ассоциированные поражения кишечника [13 – 17]. Кроме того, следует учитывать возможность вирусной или вирусно-бактериальной микст-инфекции.

В этой связи актуальна задача профилактики, своевременной диагностики, дифференциальной

Key words: COVID-19, diarrhea, comorbid diseases, antibacterial therapy, dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, clostridial infection

диагностики и лечения поражений ЖКТ у пациентов с COVID-19. Проблема представляет также определенный научный интерес в связи с новой рассматриваемой инфекцией.

Цель исследования — изучить клинические особенности диарейного синдрома у взрослых больных, связанного с коронавирусной инфекцией COVID-19, на примере пациентов инфекционного стационара.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинских карт 56 больных, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции в Городскую клиническую инфекционную больницу №8 (не перепрофилирована под госпиталь для лечения больных с COVID-19) за период с августа 2020 г. и по февраль 2021 г. и имеющих причинно-следственную связь с COVID-19. Средний возраст пациентов составил 55,9 (от 26 до 81) лет. Лиц женского пола было 35 (62,5%), мужского — 21 (37,5%).

Лабораторная диагностика включала общий анализ крови, мочи, копрограмму, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование кала на сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз, условно-патогенную флору (УПФ). Применяли наборы реагентов для иммуноферментного выявления антигенов ротавирусов «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест», норовирусов «Норовирус-антиген-ИФА-Бест» (производитель АО «ВекторБест») в кале. Содержание токсинов А и В *Clostridium difficile* (*C. difficile*) определяли методом ИХА с помощью тест-системы для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний *in vitro*: Токсин А + В двойной тест (Duo Toxin A + B-Check-1, производитель «Ведалаб», Франция).

Для выявления РНК SARS-CoV-2 проводили исследование носоглоточных мазков методом петлевой амплификации с применением набора реагентов «Изотерм SARS-CoV-2-скрин» (производитель АО «Генериум») и методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (производитель АО «Вектор Бест»). Исследовали сыворотку крови на антитела к SARS-CoV-2 с применением набора реагентов для качественного и полуколичественного иммуноферментного определения иммуноглобулинов G к коронавирусу «SARS-CoV-2 ИФА-IgG» (производитель ООО «Кампания Алкорбио», г. Санкт-Петербург); набора реагентов ЗАО для учреждений здравоохране-

ния «Эколаб», Московская обл.: Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к SARS-COV-2 «ИФА- SARS-COV-2-Ат-М»; наборы реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М и класса G к коронавирусу SARS-COV-2 «SARS-COV-2-IgM-ИФА-Бест» и «SARS-COV-2-IgG-ИФА-Бест» (производитель АО «Вектор Бест»); Core tests COVID-19 IgM/IgG Ab Test (производитель China, Core Technology, Ltd).

Применяли инструментальные методы диагностики: рентгенографию или СКТ ОГК, УЗИ ОБП, СКТ ОБП. По показаниям проводили консультацию хирурга.

Статистическую обработку проводили с использованием лицензионного статистического пакета *IBM SPSS Statistics-22* (Лицензионный договор № 2016 0413-1 от 22.04.2016). Графический анализ выполнен в программе *MS Excel-2013*. Нормальность распределений признаков была проверена с помощью расчета характеристик эксцесса и асимметрии. Вычислены описательные статистики в исследуемых группах: среднее (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), нижний и верхний квартили (25, 75), минимальное и максимальное значения (min, max). Критический уровень значимости различий $p=0,05$. Парное сравнение независимых групп проведено с помощью критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на лихорадку, учащенный жидкий стул, боли в животе, снижение аппетита, слабость. Во всех случаях получены отрицательные резуль-

таты лабораторного исследования на типичных возбудителях острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии, вместе с тем, обнаружены явления кишечного дисбиоза. Из анамнеза заболевания было установлено, что 29 пациентов (51,8%) заболели остро, не имели предшествующих приемов каких-либо медикаментозных препаратов – группа 1. У 27 больных (48,2%) развитию диареи предшествовало лечение по поводу подтвержденной коронавирусной инфекции COVID-19 (амбулаторно или в условиях ковидного госпиталя). По данным рентгенографии легких у них была выявлена двусторонняя пневмония, по СКТ – поражение легких 5 – 50%. Все эти пациенты выписаны из госпиталя после двух отрицательных результатов ПЦР носоглоточных мазков на SARS-COV-2. Комплексная терапия включала применение антибиотиков, что позволило считать возникшую диарею как антибиотик-ассоциированные поражения кишечника [13 – 17] – группа 2.

Группа 1. Возраст пациентов: 52,3 (26 – 81) лет, до 50 лет – 41,4%, 50 – 64 года – 31,0%, 65 – 81 год – 27,6%. Преобладали лица женского пола (65,5%). Сопутствующие хронические заболевания отмечались у 88,4% пациентов, наиболее часто – патология сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и/или гепатобилиарной системы ЖКТ/ГБС (табл. 1). Два и более коморбидных заболевания регистрировались у 15 больных, в 51,7%.

Пациенты госпитализировались в инфекционный стационар в среднем на 6,4 день болезни (2 – 14-й день). Диарея с первого дня заболевания отмечалась у 72,4% больных, с 3 – 8-го дня – у 27,6%;

Таблица 1

Структура коморбидных заболеваний

Коморбидные заболевания	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=27)			
	абс.	%	КДИ (n=12)		ААД (n=15)	
			абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия	13	44,8	9	75,0	7	46,7
Хронические заболевания ЖКТ и ГБС	15	51,7	7	58,3	6	40,0
Сахарный диабет	5	17,2	4	33,3	3	20,0
Хронические заболевания бронхо-легочной системы	3	10,3	3	25,0	–	–
Ревматоидный артрит	1	3,4	3	25,0	–	–
Гипотиреоз	2	6,9	1	8,3	–	–
Ожирение	–	–	–	–	1	6,7
Аденома простаты	–	–	1	8,3	–	–
Тромбофлебит, варикозное расширение вен нижних конечностей	1	3,4	1	8,3	1	6,7
Онкологические заболевания	4	13,8	1	8,3	–	–
Хроническая почечная недостаточность	1	3,4	1	8,3	1	6,7
ВИЧ-инфекция	1	3,4	1	8,3	1	6,7
Отсутствуют	4	11,6	1	8,3	3	20,0

сопровождалась болевым абдоминальным синдромом в 100% случаев (3 больным понадобился осмотр хирурга для исключения хирургической патологии). Жалобы на тошноту предъявляли 35,5%, рвоту — 48,3%, отсутствие аппетита 13,8%. Лихорадка (37,2–39°) была в 86,2% случаев, слабость — в 58,6%. В 34,5% отмечался кашель, в 17,2% одышка. По данным рентгенологического исследования или КТ у 27,6% диагностирована пневмония, клинически — еще у 17,2%. В настоящее время такой симптомокомплекс рассматривается как нарушение оси «легкие — кишечник» [5].

В гемограмме: значимое ускорение СОЭ (15–55 мм/час) регистрировалось у 58,6%, практически во всех этих случаях выявлены признаки пневмонии. Средний показатель лейкоцитов был $7,3 \times 10^9/\text{л}$ (2,0–22,0), выше $9,0 \times 10^9/\text{л}$ — у 24,1%, ниже $4,0 \times 10^9$ — у 10,3%; доля палочкоядерных составила 8,3%, сдвиг лейкоцитарной формулы влево выше 10% регистрировался у 20,7% больных. Средний показатель эритроцитов составлял $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$ (2,9–5,27), ниже 4,0 был у 6,9%; тромбоцитов — $174,9 \times 10^9/\text{л}$ (80–427), снижен у 55,2% больных.

При исследовании копрокультуры обнаружено снижение количества представителей нормальной микробиоты кишечника, идентифицированы представители транзитной микрофлоры: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* в низких титрах.

Во всех наблюдениях получен положительный результат исследования мазков на SARS-COV-2, взятых при госпитализации. У 3 пациентов, помимо РНК, обнаружены антитела IgM и IgG к SARS-COV-2 (на 10-й и 14-й дни болезни). Перевод в ковидный госпиталь осуществлялся на 3,9 (2–7) день пребывания в стационаре.

В группе 2 у ряда пациентов обнаружены токсины А и/или В *C.difficile*, на основании чего больные были разделены на две подгруппы: кластридиальная инфекция (КДИ) — 12 больных (44,4%) и антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — 15 больных (55,6%). Сравнительный анализ этих подгрупп показал следующее. Средний возраст составил 61,8 (53–77) и 57,9 (39–73) лет. В обеих подгруппах преобладали женщины, с одинаковой частотой (58,3% и 60%). Частота коморбидных заболеваний была выше при КДИ, спектр патологии шире (см. табл. 1). Два и более коморбидных состояния отмечались у больных с КДИ в 75,0% (9 больных), с ААД — в 40,0% (6 больных). Преобладали сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, хронический колит) и гепато-билиарной системы (ГБС) (состояние после холецистэктомии, хронический холецистит, хро-

нический гепатит, цирроз печени в исходе ХГС), сахарный диабет.

Из анамнеза выявлено, что у 8 больных данная госпитализация по поводу диареи повторная (у 1 пациентки — третья), с интервалом 7–21 день, что составило 33,3% при КДИ и 26,7% при ААД.

При поступлении состояние больных во всех случаях было средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, диареи, эксикоза 1–2 ст., которые были более выражены у больных с КДИ (рис. 1). Начало диарейного синдрома на фоне антибиотикотерапии (АБТ) чаще отмечалось при ААД. У пациентов с КДИ диарея развивалась как на фоне АБТ, так и сразу после её завершения, или спустя 2–3 недели (рис. 2). Частота диареи в подгруппах статистически не отличалась. Однако при КДИ чаще, чем при ААД, отмечался стул малыми порциями с патологическими примесями и тенезмами (колитический синдром), а при ААД преобладал водянистый характер стула. Обращало на себя внимание частое обнаружение в копрограмме большого количества лейкоцитов и эритроцитов у больных с ААД (40%), что не характерно для идиопатической ААД [13] и нуждается в дальнейшем изучении.

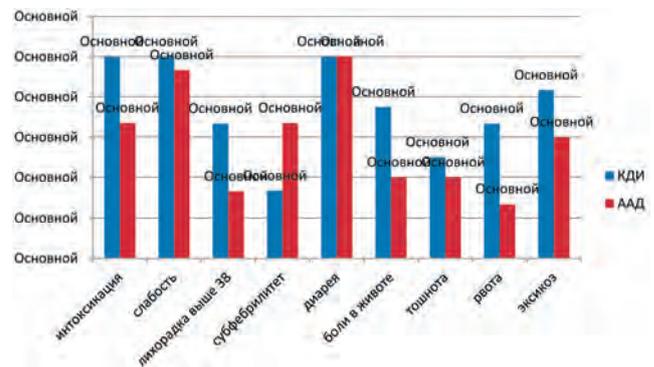


Рис. 1. Жалобы и симптомы при поступлении в стационар у больных с кластридиальной инфекцией (КДИ) и антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) (частота, %)

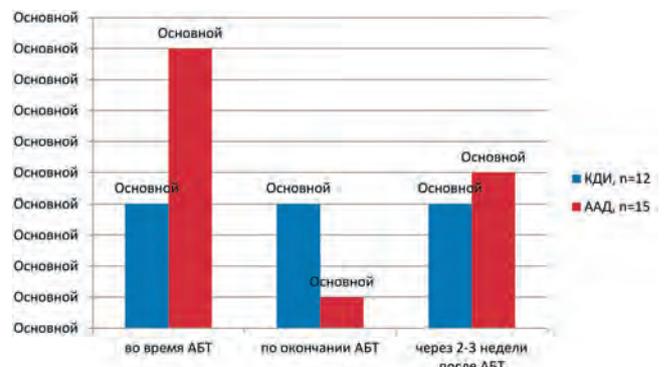


Рис. 2. Сроки начала диарейного синдрома у больных с кластридиальной инфекцией (КДИ) и антибиотик-ассоциированной диареей (ААД)

В общем анализе крови практически у всех пациентов определялись отклонения показателей от нормы. Несколько чаще изменения обнаруживались при КДИ. Лейкоцитоз при КДИ регистрировался в 100% ($9,8 - 59,7 \times 10^9/\text{л}$), при ААД – в 80,0% ($9,7 - 43,6 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (10 – 42% – до юных) – в 91,7% и 73,3% случаев соответственно. Ускорение СОЭ (10 – 60 мм/ч) при КДИ отмечалось в 100%, при ААД – в 86,7%. Также выявлялись признаки анемии: при КДИ снижение уровня эритроцитов ($3,6 - 2,9 \times 10^{12}/\text{л}$) в 41,7%, и гемоглобина в 81,8% (112 – 88 г/л), при ААД – в 20% и 53,3% соответственно. Тромбоцитопения ($172 - 123 \times 10^9/\text{л}$) регистрировалась в 66,7% и 46,7%. Из биохимических показателей обращает внимание содержание общего белка – снижение показателя в 100% и 92,3% (64,4 – 40,0 г/л) и гипоальбуминемия – у всех обследованных.

Применение критерия Манна – Уитни для сравнения показателей гемограммы в подгруппах ААД и КДИ выявило значимое различие по содержанию палочкоядерных лейкоцитов: $U = 40$; $p = 0,027$ (табл. 2).

В таблице 3 представлены описательные статистики показателей гемограммы по группам 1 и 2.

Сравнение показателей гемограммы по группам 1 и 2 с помощью критерия Манна – Уитни позволило выявить статистически значимые различия: по эритроцитам $U = 185,5$; $p = 0,001$; по лейкоцитам $U = 91,0$; $p < 0,001$; по палочкоядерным лейкоцитам $U = 246,0$; $p = 0,027$; по общему белку $U = 25,0$; $p < 0,001$; по альбумину $U = 4,0$; $p = 0,014$.

При сравнении группы 1 с подгруппой КДИ найдены значимые различия для признаков: СОЭ $U = 80,5$; $p = 0,038$; эритроциты $U = 87,0$; $p = 0,013$; лейкоциты $U = 21,0$; $p < 0,001$; палочкоядерные лей-

Таблица 2

Показатели гемограммы у больных группы 2

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ($\times 10^{12}/\text{л}$)	WBC ($\times 10^9/\text{л}$)	MID (%)	PLT ($\times 10^9/\text{л}$)	HCT
<i>Подгруппа КДИ</i>								
Среднее		34,4	120,6	3,96	24,0	18,7	186,1	0,35
Стандартное отклонение		16,3	28,9	0,94	15,1	11,6	56,1	0,10
Минимум		10	88	2,90	10	2	124	0,25
Максимум		57	193	6,40	60	42	327	0,53
Процентили	25	18,75	107,00	3,38	13,3	10,0	150,8	0,28
	50	37,50	112,00	3,70	16,6	16,0	165,5	0,33
	75	47,00	134,00	4,30	35,7	28,0	223,0	0,41
<i>Подгруппа ААД</i>								
Среднее		26,2	117,1	3,91	15,1	9,8	209,1	0,31
Стандартное отклонение		17,6	13,5	0,40	9,6	4,6	68,8	0,05
Минимум		4	96	3,30	5	4	123	0,22
Максимум		60	140	4,56	44	20	360	0,37
Процентили	25	14,3	108,0	3,54	9,7	5,0	139,0	0,25
	50	20,5	117,0	3,80	11,3	10,0	206,0	0,32
	75	41,3	126,0	4,30	19,5	13,0	260,0	0,35

Таблица 3

Показатели гемограммы по группам 1 и 2

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ($\times 10^{12}/\text{л}$)	WBC ($\times 10^9/\text{л}$)	MID (%)	PLT ($\times 10^9/\text{л}$)	HCT
<i>Группа 1</i>								
Среднее		21,5	130,9	4,5	7,2	9,5	180,4	0,35
Стандартное отклонение		16,9	21,0	0,8	4,2	8,4	89,4	0,04
Минимум		2	96	3,1	2	2	70	0,27
Максимум		55	185	7,60	21	40	487	0,41
Процентили	25	6,0	114,0	4,0	4,5	3,0	128,0	0,32
	50	16,0	130,0	4,4	5,5	7,0	153,0	0,35
	75	38,0	148,0	4,7	8,9	12,5	209,0	0,38

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ($\times 10^{12}/л$)	WBC ($\times 10^9/л$)	MID (%)	PLT ($\times 10^9/л$)	НСТ
Группа 2 (ААД и КДИ)								
Среднее		29,6	118,5	3,9	19,1	13,6	198,9	0,33
Стандартное отклонение		17,2	20,93	,68	12,9	9,26	63,34	0,07
Минимум		4	88	2,90	5	2	123	0,22
Максимум		60	193	6,40	60	42	360	0,53
Процентили	25	15,0	107,8	3,5	10,5	7,0	148,0	0,26
	50	25,0	114,5	3,8	14,1	12,0	171,0	0,33
	75	45,0	128,0	4,3	24,1	17,0	245,0	0,36

коциты $U=74,0$; $p=0,009$; общий белок $U=2,0$; $p<0,001$; альбумин $U=2,0$; $p=0,032$.

Сравнение показателей гемограммы группы 1 с подгруппой ААД выявило статистически значимые различия для признаков: гемоглобин $U=132,0$; $p=0,034$; эритроциты $U=98,5$; $p=0,003$; лейкоциты $U=70,0$; $p<0,001$; общий белок $U=23,0$; $p=0,003$; альбумин $U=2,0$; $p=0,032$.

Нарушения кишечной микробиоты, соответствующие дисбиозу 2–3 степени, обнаружены у всех больных [13] и характеризовались снижением/отсутствием роста нормальной кишечной палочки (КП) и бифидобактерий, избыточным ростом *Escherichia coli* со сниженными ферментативными свойствами, грибов рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *epidermidis* с гемолитическими свойствами, в половине случаев в комбинации с другой флорой: *Klebsiella spp.*, *Citrobakter spp.*, *Proteus spp.*

В результате обследования на маркеры SARS-COV-2 у 7 пациентов получен положительный результат ПЦР (16,7% при КДИ и 33,3% при ААД), и они были переведены для дальнейшего лечения в ковидный госпиталь (реактивация COVID-19 или повторное инфицирование без признаков поражения легких). У 3 из этих больных обнаружены антитела IgM и IgG, у 2 – только IgG. Из числа остальных обследованных больных этой группы у 9 обнаружены IgM и IgG, у 3 – только IgG, у 2 получен отрицательный результат. Таким образом, не во всех случаях сформировался постинфекционный иммунитет; случаи повторного обнаружения РНК SARS-COV-2 спустя небольшой временной интервал после двукратного отрицательного результата ПЦР требуют дальнейшего изучения.

Отмечались различия в подгруппах по течению и исходам заболевания. Так, тяжелая степень заболевания была при КДИ в 41,7%, а при ААД – в 20,0%. В отделение реанимации переведен один больной из подгруппы КДИ (по тяжести основного заболевания, декомпенсации коморбидной патологии) и один – из подгруппы с ААД (в 1-е сутки госпитализации в связи с развившимся токсико-

аллергическим состоянием). При КДИ у двух больных заболевание закончилось летальным исходом.

Клинический пример. Больная Б., 56 лет, с 21.09 по 30.09.2020 г. находилась в ковидном госпитале с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лабораторно подтвержденная. Тяжелое течение. Вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести». В общем анализе крови лейкопения (от 22.09 – $2,6 \times 10^9/л$, от 25.09 – $1,6 \times 10^9/л$), относительный лимфоцитоз (53,4–38,3%), тромбоцитопения ($77 \times 10^9/л$ – $134 \times 10^9/л$); показатели гемостаза от 22.09: фибриноген – 4,4 г/л, ПТИ – 88,5, МНО – 1,12; в биохимическом анализе крови 22.09 – 25.09 – 30.09: содержание АСТ/АЛТ – 29/33 – 75/81 – 10/27 Ед/л, общего белка 65–66–55 г/л, альбумина – 43–34 г/л, СРБ 4,9–8,1–19,2 мг/л. Заключение по КТ ОГК от 23.09: картина двусторонней пневмонии, поражение до 25%. В комплексной терапии применялись антибиотики: амоксилав, азитромицин, а также калетра, для купирования диареи – с 27.09 лоперамид, с 28.09 смекта. Мазки на SARS-COV-2 26.09 и 28.09 – отрицательные. Выписана на амбулаторный этап с улучшением.

Из анамнеза заболевания установлено, что жидкий стул с 21.09, рвота с 25.09, боли в животе усилились 01.10, по поводу чего самостоятельно обратилась в инфекционную больницу и была госпитализирована в 12:09 с жалобами на боли в животе, рвоту, водянистый жидкий стул до 15–20 раз в сутки.

Анамнез жизни без особенностей, наличие хронических заболеваний отрицала. При поступлении в инфекционный стационар состояние оценено как средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации и гастроэнтерита. Температура $36,1^{\circ}$, АД 110/60, ЧД 20/мин, ЧСС 84/мин. Сознание ясное, голос звонкий, питание удовлетворительное, кожные покровы бледные, тургор сохранен. Слизистые полости рта сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, в легких перкуторно звук ле-

3. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (11.05.2021). — 184 с.

4. Ивашкин, В.Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — Т. 30, № 2. — С. 7–13.

5. Новикова, В.П. Ось «легкие — кишечник» и COVID-инфекция / В.П. Новикова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 91–96.

6. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G., Zhang F., Liu Q., Li A. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Jan 11;gutjnl-2020-323020.

7. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.

8. Шенгелия, М.И. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19 / М.И. Шенгелия [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16, № 30. — С. 44–49.

9. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

10. Mak, J. W. Y., Chan, F. K. L. & Ng, S. C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5, 644–645 (2020).

11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // *Annals of Family Medicine*. 2012 Vol. 10, № 2 P. 142–151.

12. Ведение пациентов с COVID-19. Временные рекомендации. ВОЗ 27.05.2020. info@vrachu.ru

13. Белоусова, Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики / Е.А. Белоусова [и др.] // РМЖ. — 2017. — № 19. — С. 1381–1384.

14. Скворцов, В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение / В.В. Скворцов // Лечащий врач. — 2008. — С. 2–29.

15. Захарова, Н.В. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* / Н.В. Захарова, Т.С. Филь // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 3. — С. 81–86.

16. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 5. — С. 56–65.

17. Николаева, И.В. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium Difficile* — инфекции (обзор литературы) / И.В. Николаева, И.В. Шестакова, Г.Х. Муртазина // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. — 2018. — Т. 3, №1. — С. 34–42.

References

1. Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, Dbar SR, Parfenov AI. [COVID-19 and the small intestine] *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (3): 343–347.

2. Bordin D.S., Kiryukova M.A., Shengeliya M.I., Kolbasnikov S.V. Infektsiya COVID-19 i organy pishchevareniya [Infection COVID-19 and digestive apparatus] *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (15): 12–16.

3. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [The interim methodological guidelines of the Health Service Ministry of the Russian Federation] *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), version 11 (11.05.2021)*: p.184.

4. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zol'nikova O. YU. s soavt. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i sistema organov pishchevareniya [New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system.] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30 (3): 7–13.

5. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' «legkie — kishechnik» i COVID-infektsiya [Axis «lungs — intestine» and COVID-infection] *Infektsionnye bolezni*. 2021; 19(1): 91-96.

6. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G., Zhang F., Liu Q., Li A. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Jan 11;gutjnl-2020-323020.

7. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.

8. Shengeliya M.I., Ivanova V.A., Vechorko V.I., Averkov O.V., Shapsigova O.A., Bordin D.S. Gastroenterologicheskie proyavleniya u patsientov s infektsiey COVID-19 [Gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection] *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16(30):44–49.

9. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

10. Mak, J. W. Y., Chan, F. K. L. & Ng, S. C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5, 644–645 (2020).

11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // *Annals of Family Medicine*. 2012 Vol. 10, № 2 P. 142–151.

12. Care management of patients with COVID-19. Temporary recommendations. World Health Organization(WHO) 27.05.2020. info@vrachu.ru

13. Belousova E.A., Volchkova E.V., Rusanova E.V., Tsodikova O.M. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: patogeneticheskie aspekty terapii i profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea: pathogenic aspects of therapy and prevention] *RMZH*. 2017; (19): 381-1384.

14. Skvortsov V. V. Disbioz kishechnika i antibiotik-assotsirovannaya diareya, diagnostika i lechenie [Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea, diagnostics and treatment] *Lechashchiy vrach*. 2008; 02-29.

15. Zakharova N.V., Fil' T.S. Mikrobiologicheskie i klinicheskie osobennosti infektsii *Clostridium difficile* [Microbiological and clinical peculiarities of infection *Clostridium difficile*] *Infektsionnye bolezni*. 2015; 13(3): 81–86.

16. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu *Clostridium difficile*-assotsirovannoy bolezni [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(5): 56–65.

17. Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh. Sovremennyye strategii diagnostiki i lecheniya *Clostridium Difficile* — infektsii (obzor literatury) [Present-day strategies of diagnostics and treatment of *Clostridium Difficile*-infection (literature review)] *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2018; 3(1): 34-42.

Авторский коллектив:

Хохлова Зинаида Александровна – заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: + 7-913-318-97-03, e-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Гилева Раиса Алексеевна – доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: + 7-923-737-71-68, e-mail: isen1938@yandex.ru

Сергея Татьяна Васильевна – доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: + 7-904-377-45-33, e-mail: stv11419@mail.ru

Жилина Наталья Михайловна – профессор кафедры организации здравоохранения Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.т.н., профессор; тел.: + 7-951-162-68-84, e-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

Келлер Алена Андреевна – врач-инфекционист Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: + 7-904-969-0762, e-mail: alyonikill@mail.ru

Карпова Вероника Николаевна – врач-бактериолог Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: + 7-903-985-77-62, e-mail: veronica0602@mail.ru

МУКОРМИКОЗ У БОЛЬНЫХ COVID-19 В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Н. Хостелиди¹, В.А. Зайцев², С.А. Вартамян³, Н.А. Никитин⁴, Г.Н. Евтух⁵, М.Н. Гилялов⁶, Г.В. Портнов⁷, А.А. Зубарева⁷, И.Б. Баранова⁷, Т.С. Богомолова¹, Ю.Л. Авдеенко¹, О.В. Шадривова¹, Е.А. Десятик¹, Е.В. Шагдилеева¹, Ю.В. Борзова¹, Ю.А. Криволапов¹, Н.В. Васильева¹, Н.Н. Климко¹

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

² Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15, Волгоград, Россия

³ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия

⁴ Курская областная многопрофильная клиническая больница, Курск, Россия

⁵ Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

⁶ Республиканская клиническая больница, Казань, Татарстан

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study

S.N. Khostelidi¹, V.A. Zaytsev², S.A. Vartanyan³, N.A. Nikitin⁴, G.N. Evtukh⁵, M.N. Gilalov⁶, G.V. Portnov⁷, A.A. Zubareva⁷, I.B. Baranova⁷, T.S. Bogomolova¹, Yu.L. Avdeenko¹, O.V. Shadrivova¹, E.A. Desyatik¹, E.V. Shagdilееva¹, Yu.V. Borzova¹, Yu.A. Krivolapov¹, N.V. Vasilyeva¹, N.N. Klimko¹

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

² Clinical Hospital Of Emergency Medical Care № 15, Volgograd, Russia

³ Regional Clinical Hospital Of Emergency Medical Care, Krasnodar, Russia

⁴ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia

⁵ Regional Hospital № 2, Tyumen, Russia

⁶ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

⁷ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлены результаты проспективного многоцентрового исследования факторов риска, этиологии, клинических особенностей и результатов лечения мукоормикоза у больных COVID-19 (COVID-M) в Российской Федерации.

В исследование включили 60 взрослых пациентов с COVID-M. Для изучения факторов риска COVID-M было проведено исследование по типу случай – контроль, в контрольную группу включили 60 взрослых больных COVID-19 без мукоормикоза. Для анализа клинических проявлений COVID-M создали контрольную группу из гематологических больных мукоормикозом, обследованных в 2011–2020 гг.

У больных COVID-19 риск развития мукоормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете (OR=49) и избыточной массе тела (OR=4,75), а также при использовании высоких (≥ 100 мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов (OR=4,762), особенно ≥ 10 суток (OR= 25,4). Основной локализацией мукоормикоза у больных COVID-19 были околоносовые пазухи (95 %) и орбита (68 %). Поражение ≥ 2 органов выявили у 70 % пациентов. Основными возбудителями мукоормикоза были *Rhizopus arrhizus* (43 %) и неидентифицированные мукоормицеты (36 %). При развитии мукоормикоза общая выживаемость больных COVID-19 в течение

Abstract

We present the results of a prospective multicenter study of risk factors, etiology, clinical features, and treatment outcomes for mucormycosis in patients with COVID-19 (COVID-M) in the Russian Federation.

The study included 60 adult patients with COVID-M. To analyze risk factors for COVID-M, we conducted a case-control study. The control group included 60 adult patients with COVID-19 without mucormycosis. To analyze the clinical manifestations of COVID-M, we created a control group of hematological patients with mucormycosis examined in 2011–2020.

In patients with COVID-19, the risk of developing mucormycosis was significantly increased with diabetes mellitus (OR=49) and overweight (OR=4,75), as well as with the use of high (≥ 100 mg per day for prednisolone) doses of glucocorticosteroids (OR= 4,762), especially ≥ 10 days (OR=25,4). The main localization of mucormycosis in patients with COVID-19 was the paranasal sinuses (95 %) and the orbit (68 %). Involvement of ≥ 2 organs was identified in 70 % of patients. The main causative agents of mucormycosis were *Rhizopus arrhizus* (43 %) and unidentified mucormycetes (36 %).

90-days overall survival of patients with mucormycosis and COVID-19 – 71 %. The stay in the ICU ($p=0,01$), the use of mechanical ventilation ($p=0,0481$), the presence of CVC ($p=0,049$), CNS damage ($p=0,016$) and ≥ 2 organs ($p=0,048$)

90 дней составила 71%. Достоверно ухудшали прогноз заболевания пребывание в ОРИТ ($p=0,01$), использование ИВЛ ($p=0,0481$), наличие ЦВК ($p=0,049$), поражение ЦНС ($p=0,016$) и ≥ 2 органов ($p=0,048$). Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии ($p=0,03875$) и хирургического лечения ($p=0,046$).

Ключевые слова: мукормикоз, риноцеребральный мукормикоз, COVID-19, COVID-19-ассоциированный мукормикоз, *Rhizopus spp.*, SARS-CoV-2.

Введение

Обусловленная SARS-CoV-2 новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и применение глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров для ее лечения приводят к высокой частоте микотических осложнений [1]. В начале пандемии появились описания случаев аспергиллеза у больных COVID-19 [2, 3]. Мукормикоз у больных COVID-19 (COVID-M) привлек массовое внимание в мае 2021 г., когда появились публикации о многочисленных случаях COVID-M в Индии [4–6].

До пандемии COVID-19 мукормикоз в России и Европе относили к редким инфекциям, так как заболеваемость составляла менее 1 случая (в среднем 0,2 случая) на 100 000 человек в год [7, 8]. Наибольшая распространенность мукормикоза наблюдали в Индии – 14 случаев на 100 000 населения [9, 10]. В 2021 г. на фоне пандемии COVID-19 в Индии было зарегистрировано более 47 000 случаев COVID-M [10].

Многочисленные публикации свидетельствуют об увеличении числа случаев COVID-M в Германии, Чехии, Франции, Италии, Нидерландах, Великобритании и других странах [11–23].

Мы провели первое проспективное многоцентровое исследование COVID-M в Российской Федерации.

Материалы и методы

На базе кафедры клинической микологии, алергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова был создан регистр больных мукормикозом. С 2002 по 2021 г. в регистр проспективно включили более 200 больных «доказанным» и «вероятным» мукормикозом (EORTC/MSGERC 2020) в возрасте от 0 до 80 лет (медиана возраста 43 года). Кроме демографических данных, учитывали более 200 показателей, включающих данные об анамнезе заболевания пациентов, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, клинические проявления, результаты обследования и лечения. Обследование больных включало сбор субъективных и объективных данных (сбор жалоб, объективный осмотр), общеклинические и инструментальные, а также микологические методы обследования.

significantly worsened the prognosis of the disease. The best prognosis was in patients who received antifungal therapy ($p=0,03875$) and surgical treatment ($p=0,046$).

Key words: COVID-19, COVID-19 associated mucormycosis, mucormycosis, rhino-orbital mucormycosis, *Rhizopus spp.*

Для диагностики мукормикоза проводили компьютерную томографию легких и придаточных пазух носа в режиме высокого разрешения, магнитную резонансную томографию, фибробронхоскопию, плевральные и люмбальные пункции, пункции придаточных пазух носа, а также биопсию тканей и патоморфологические исследования.

Лабораторная диагностика включала микроскопические, культуральные и гистологические исследования. Прямую микроскопию биоматериалов (аспират из придаточных пазух носа, биоптат слизистой оболочки верхнечелюстной придаточной пазухи, операционный материал) проводили методом «Влажный мазок», используя в качестве фиксирующей жидкости 10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина с добавлением раствора калькофлюора белого. Препараты просматривали во флюоресцентном микроскопе Leica DM LB2 при увеличениях $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. Посев биоматериалов проводили на агаризованную среду Сабуро и инкубировали при температурах 28 и 35°C. Выделенную культуру гриба идентифицировали по морфологическим особенностям, а также методом ДНК-секвенирования. Гистологические образцы (послеоперационный и биопсийный материал) окрашивали гематоксилин-эозином, методом Гомори – Грокотт и PAS. Препараты просматривали при увеличениях $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

Для постановки диагноза мукормикоза использовали критерии диагностики микозов ЕСММ/MSG ERC 2020 (Европейской организации по изучению и лечению рака / группы, исследующей микозы, Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США) [24]. Диагноз коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждали на основании Национальных рекомендаций [25].

Массу тела считали избыточной, когда индекс массы тела (ИМТ) был равен или больше 25,0 кг/м².

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 12 (StatSoft, Inc., США).

Результаты исследования

В период с января 2021 г. по декабрь 2021 г. в регистр проспективно включили 60 взрослых боль-

ных COVID-М, что составило 29% от общего числа больных мукомикозом. Медиана возраста пациентов – 60 лет (22–80), мужчин – 60%.

Для анализа факторов риска в контрольную группу 1 включили 60 взрослых пациентов с COVID-19 без мукомикоза. Медиана возраста пациентов – 63 года (25–81), мужчин – 65%. Для определения особенностей клинических проявлений COVID-М в контрольную группу 2 включили 60 гематологических больных мукомикозом, которых мы наблюдали с 2011 по 2020 г. Медиана возраста пациентов – 44 года (20–74), мужчин – 58%.

У больных COVID-М основным фоновым заболеванием был сахарный диабет (82%), у 41% больных выявляли ИБС и артериальную гипертензию, у 25% – ожирение 2–3 степени, 5% больных имели фоновое гематологическое состояние до COVID-19 и 3% хронический полисинусит (табл. 1). При подсчете соотношения шансов оказалось, что риск развития мукомикоза у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета увеличивается в 49 раз, а у па-

циентов с избыточной массой тела и COVID-19 – почти в 5 раз (у этих больных на этапе лечения глюкокортикостероидами отмечали эпизод нарушения толерантности к глюкозе или диагностировали впервые выявленный сахарный диабет).

Исследование показало, что основным фактором риска развития инфекции было применение ГКС. У больных, которым назначали ГКС в дозе ≥ 100 мг в сутки (расчет дозы по преднизолону), риск развития мукомикоза увеличивался почти в 5 раз (OR=4,762). Если такую дозу применяли ≥ 10 суток, риск развития мукомикоза увеличивался в 25 раз (OR=25,4).

Диабетический кетоацидоз и агранулоцитоз наблюдали только в группе COVID-М. Факторы риска развития COVID-М представлены в таблице 2.

Клинические проявления мукомикоза мы сравнивали между больными COVID-М и гематологическими пациентами с мукомикозом.

Исследование показало, что первичный очаг у больных COVID-М наиболее часто локализовался

Таблица 1

Фоновые заболевания больных мукомикозом

Нозология (МКБ-10)	COVID-М * n = 60		COVID-19 n = 60		p-value	OR
	абс.	%	абс.	%		
Сахарный диабет	49	82	5	8	0,000000	49
Избыточная масса тела	15	25	3	5	0,432647	4.75
Гематологические заболевания	4	7	5	8	0,876952	<1
Солідные опухоли (ремиссия)	1	2	5	8	0,434629	<1
ХОБЛ	1	2	3	5	0,162588	<1
Хронический синусит	2	3	0			

COVID-М – мукомикоз у больных COVID-19; OR – отношение шансов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Факторы риска развития мукомикоза

Факторы риска и фоновые состояния	COVID-М (n = 60)		COVID-19 (n = 60)		p-value	OR
	абс.	%	абс.	%		
Применение ГКС	59	98	54	90	0,432647	<1
Доза ГКС ≥ 100 мг/с	50	85	27	50	0,000048	4.762
Применение ГКС ≥ 100 мг/с ≥ 10 суток	51	86	11	20	0,000000	25.4
Лимфоцитопения	21	38	46	77	0,008189	<1
Длительность лимфоцитопении	Медиана – 14 с		Медиана – 9 с		0,017290	<1
ИСТ (ингибиторы ИЛ6 и т.д.)	9	15	8	13	0,061091	<1
Кетоацидоз	10	17	0			
ОРИТ	10	17	40	66	0,000002	<1
ИВЛ	5	8	9	16	0,445289	<1
Агранулоцитоз	2	3	0			

COVID-М – мукомикоз у больных COVID-19; OR – отношение шансов; ГКС – глюкокортикостероиды, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

в ОНП (95%), часто процесс прогрессировал, развивался остеомиелит костных стенок с вовлечением в воспалительный процесс мягких тканей и кожи лица (27%), тканей орбиты (81%) и ЦНС (27%). У онкогематологических больных чаще диагностировали мукормикоз легких (75%), реже – поражение ОНП (20%), ЦНС (12%), ЖКТ (13%), а также кожи и мягких тканей (табл. 3). У больных COVID-М в 2 раза чаще выявили поражение ≥ 2 органов (70% vs 32%).

Соответственно тому, что преобладали разные клинические варианты, мы наблюдали и разную клиническую симптоматику в обеих группах. Наиболее частыми клиническими признаками COVID-М были локальный болевой синдром (96% vs 46%), парестезии (81%) и нарушения зрения (27%), а также некроз тканей и характерный «черный струп» (88% vs 7%) (рис. 1). Реже наблюдали повышение температуры тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (7%) и локальные кровотечения (7%). Повышение температуры тела $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ отмечали почти все обследуемые в дебюте заболевания, но медиана не превышала $37,4^{\circ}\text{C}$.

У гематологических больных мукормикозом часто отмечали повышение температуры тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (81%), кашель (60%), локальный болевой синдром (46%) и кровохарканье (18%). При первичном поражении придаточных пазух носа больных также беспокоили локальные боли (46%) и некроз тканей (7%). У всех пациентов с первичным поражением ЖКТ основными клиническими признаками были симптомы «острого живота», интенсивность которых постепенно нарастала (табл. 4).

Всем больным COVID-М проводили КТ придаточных пазух носа, КТ легких проводили 70% больных, МРТ – 68% больных. При рино-орбито-церебральном COVID-М выявляли поражение верхнечелюстных пазух (100%), поражение пазух решетчатого лабиринта (84%), основных (72%) и лобных пазух (55%), а также ЦНС (25%) (рис. 2, 3).

КТ легких проводили всем гематологическим больным мукормикозом. У больных с поражением легких ($n = 45$) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения (61%) или изменения по типу «матового стекла»

Таблица 3

Клинические варианты мукормикоза у взрослых на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Клинические варианты мукормикоза, локализация	COVID-М (n = 60)		Гематологические больные (n = 60)		p-value
	абс.	%	абс.	%	
Рино-орбито-церебральный ОНП	57	95	12	20	0,000000
Ткани орбиты	40	68	0		0,000000
Кожа и мягкие ткани	16	27	4	7	0,003466
ЦНС	16	27	7	12	0,027680
Легкие	3	5	45	75	0,000000
ЖКТ	0		8	13	0,003621
Лимфатические узлы	1	2	0		
≥ 2 органов	42	70	19	32	0,027680

ОНП – околоносовые придаточные пазухи, ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при поражении придаточных пазух носа у пациентки с COVID-М

Симптомы мукормикоза у больных COVID-19 и гематологических пациентов

Клинические проявления	Больные COVID-19 (n = 60)		Гематологические пациенты (n = 60)		P -уровень значимости различий
	абс.	%	абс.	%	
Локальные боли	57	96	27	46	0,00007
Парестезии	55	93	3	5	0,000000
Нарушение зрения	46	78	0		0,000000
Некроз тканей (черный струп)	53	88	4	7	0,000000
Температура тела выше 38,5°C	4	7	48	81	0,000001
Кашель	2	3	35	60	0,000000
Кровотечение	4	7	11	18	0,256839

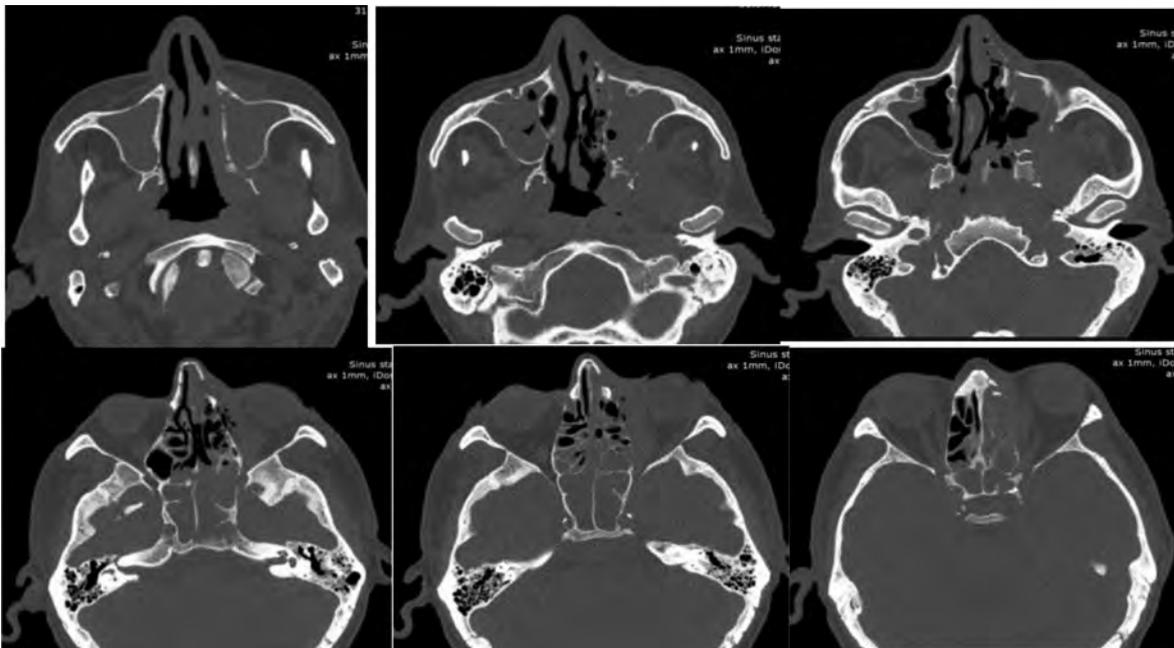


Рис. 2. КТ придаточных пазух носа у больного COVID-19. Признаки полисинусита, с деструкцией стенок верхнечелюстных пазух, пазух решетчатого лабиринта, стенки правой орбиты

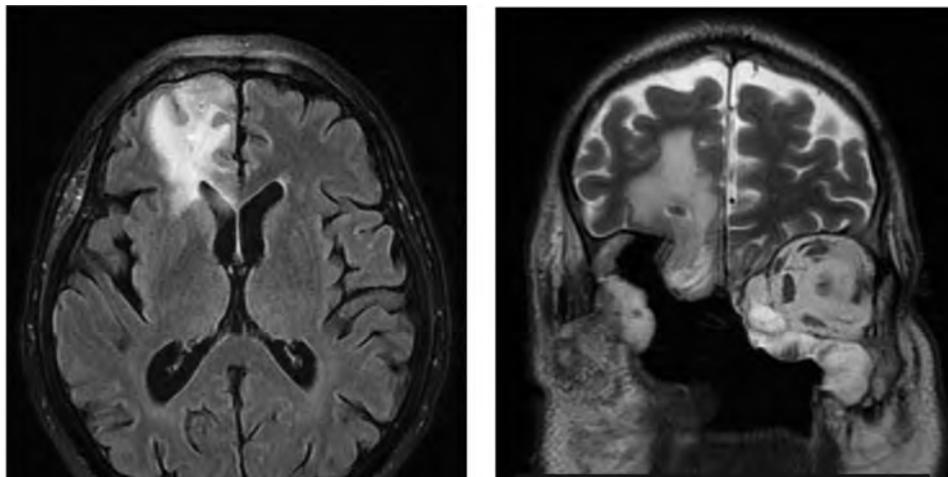


Рис. 3. МРТ головного мозга. Поражение лобных долей головного мозга, наиболее выражено справа (после проведения оперативного лечения мукормикоза — гайморотомия, резекция верхней челюсти и энуклеация глазного яблока справа)

(39%). Одностороннее поражение было у 59% больных, двустороннее – у 41%. Симптом «обратного ореола» выявляли у 33%, гидроторакс выявили у 32% больных, симптом «серпа» – 25%. КТ придаточных пазух носа выполнили 58% больных. Признаки поражения околоносовых придаточных пазух выявляли у 20% пациентов. МРТ головного мозга проводили у 14% больных, очаговые поражения выявили у 12%.

Для микологического исследования проводили забор материала из очагов поражения. Проводили прямую микроскопию тканей (биопсия и послеоперационный материал), гистологические исследования, а также посев полученных тканей и/или других биосубстратов (промывная жидкость из бронхов, плевральная жидкость, промывные воды

придаточных пазух носа). При прямой микроскопии наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом, отмечали у 100% больных в обеих группах. При посеве биосубстратов выделить возбудителя в культуре удалось только у 23% (n=14) больных, тогда как у гематологических больных – у 53% (n=32). Возбудителями мукормикоза были представители родов *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp, *Mucor* spp. и *Rhizomucor* spp. У 36% больных идентифицировать вид и род возбудителя не удалось (табл. 5).

Гистологическое исследование проводили 98% больных COVID-М и 60% гематологических пациентов. Визуализировали широкие нити несептированного мицелия, ветвящегося под углом 45–90° (рис. 4).

Таблица 5

Этиология мукормикоза у взрослых больных на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Возбудители	COVID-М (n = 14)		Гематологические больные (n = 32)		p-value
	абс.	%	абс.	%	
<i>Rhizopus arrhizus</i>	6	43	2	6	0,000007
Неидентифицированные мукормицеты	5	36	3	9	0,000000
<i>Rhizopus microsporus</i>	1	7	2	6	0,000000
<i>Rhizopus stolonifer</i>	0	0	1	3	0,039275
<i>Rhizopus</i> spp.	0	0	12	38	0,000000
<i>Lichtheimia ramosa</i>	1	7	0	0	0,039275
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	0	0	5	16	0,000000
<i>Lichtheimia ornata</i>	0	0	1	3	0,000000
<i>Mucor circinelloides</i>	1	7	0	0	0,000036
<i>Mucor</i> spp.	0	0	2	6	0,000036
<i>Rhizomucor pusillus</i>	0	0	3	9	0,000001
<i>Rhizomucor</i> sp.	0	0	1	3	0,000254

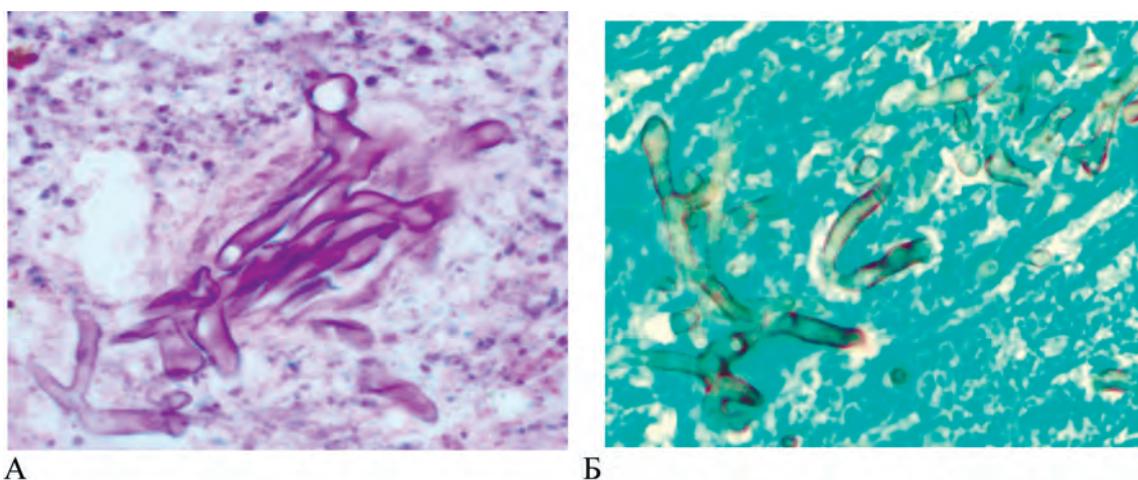


Рис. 4. Гистологический препарат послеоперационного материала (гайморотомия с резекцией части скуловой кости). Окраска PAS (А) и Гомори-Грококту (Б), ув. ×400

Антимикотическую терапию проводили 95% (n = 57) больным COVID-М и 87% (n = 52) гематологическим больным мукормикозом. В качестве антимикотической терапии использовали: позаконазол, амфотерицин В деоксихолат, липидный комплекс амфотерицина В, липосомальный амфотерицин В, изавуконазол, эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулофунгин). Частота использования антимикотических препаратов в группах сравнения представлена в таблице 6.

Медиана продолжительности антимикотической терапии у больных COVID-М составила 30 дней, гематологических пациентов – 85 дней (p = 0,002014).

Комбинированную терапию получали 5% и 44% больных (p = 0,000105). Применяли эхинокандины и АмВ, эхинокандины и липидный комплекс АмВ, липидный комплекс АмВ и позаконазол. Медиана продолжительности комбинированной антимикотической терапии составила 5 дней и 24 дня соответственно (p = 0,0001).

Больные COVID-М чаще получали хирургическое лечение (97% vs 48%, p = 0,000013).

Проводили как хирургическую санацию, некрэктомию, так и более обширные оперативные вмешательства: гайморозэтомидотомии, резекцию сосцевидного отростка, резекцию верхней челюсти с пластикой, дренирование параорбитальной зоны и энуклеацию, дренирование абсцессов лобных и височных отделов головного мозга.

Общая выживаемость в течение 90 дней больных COVID-М составила 71% (n = 43), гематологических пациентов (n = 31) – 51% (рис. 5).

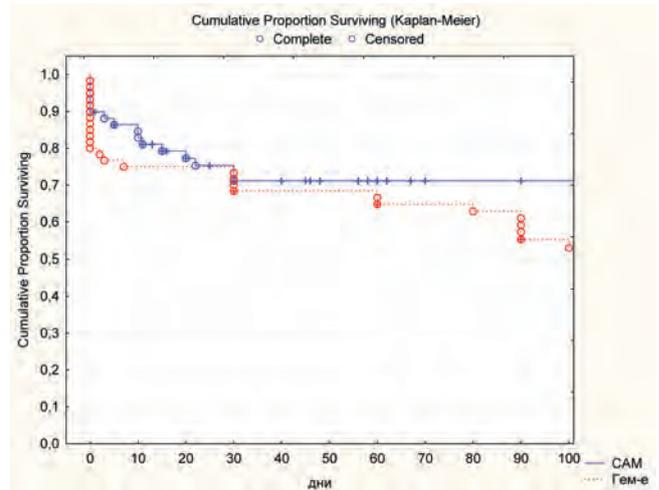


Рис. 5. Общая выживаемость взрослых больных мукормикозом в течение 90 дней

Медиана продолжительности жизни больных COVID-М составила 47 дней (треть больных продолжает лечение), гематологических пациентов – 90 дней (p = 0,002342).

При анализе влияния различных факторов на 90-дневную выживаемость больных COVID-М (рис. 6) установлено, что достоверно ухудшали прогноз пребывание в ОРИТ (p = 0,01), использование ИВЛ (p = 0,04810), наличие ЦВК (p = 0,049), поражение ЦНС (p = 0,016) и ≥2 органов (p = 0,0480). Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии (p = 0,03875) и хирургического лечения (p = 0,046).

Таблица 6

Антимикотическая терапия у взрослых больных мукормикозом на фоне COVID-19 и гематологической патологии

Антимикотические препараты	COVID-М (n = 57)		Гематологические больные (n = 52)		p-value
	абс.	%	абс.	%	
Амфотерицин В деоксихолат	40	70	17	33	0,001265
Позаконазол	27	47	35	67	0,016273
Липидный комплекс амфотерицина В	10	17	33	63	0,000013
Эхинокандины	2	3	35	67	0,001251
Липосомальный амфотерицин В	0		2	4	0,696675
Изавуконазол	1	2	0		0,996249
Комбинированная терапия	3	5	23	44	0,000105
Медиана продолжительности антимикотической терапии	30 дней		85 дней		0,002014

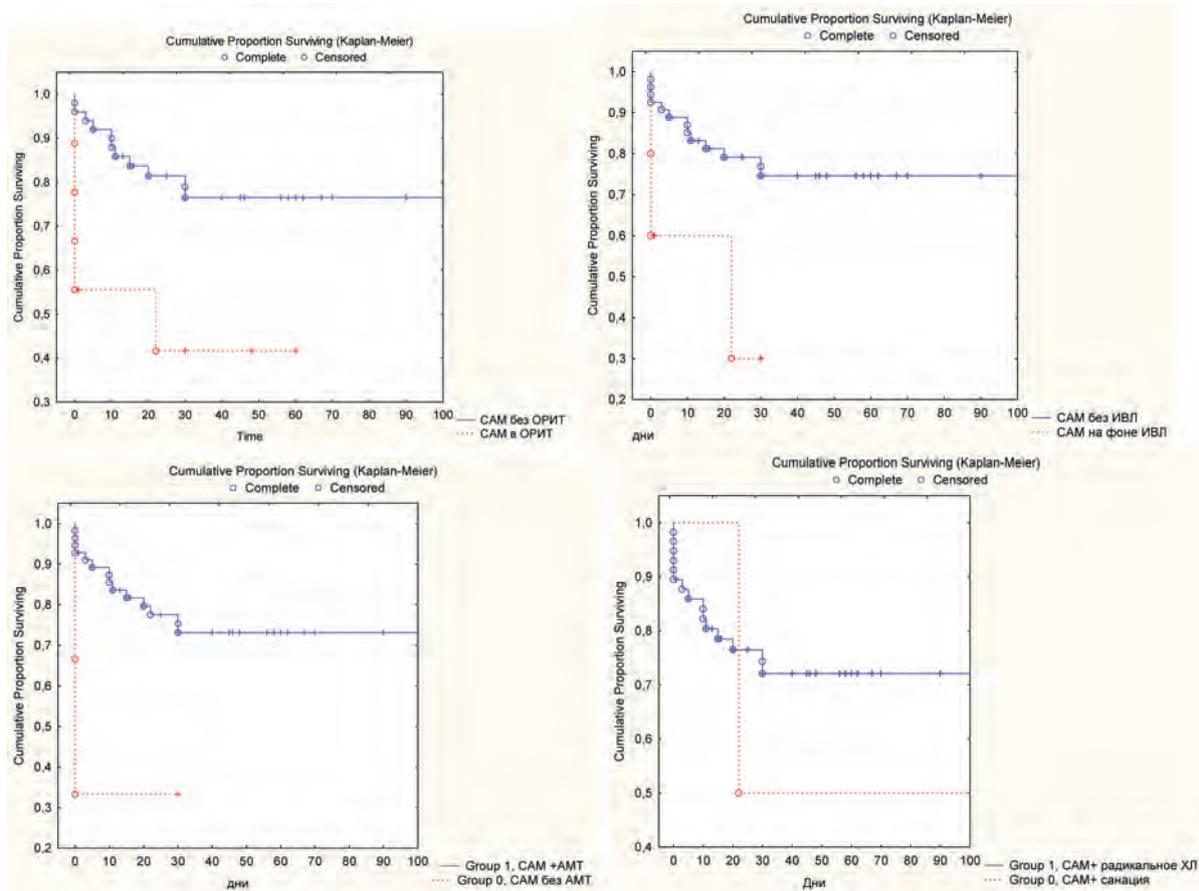


Рис. 6. Прогноз выживаемости больных COVID-М под влиянием различных факторов

Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных COVID-19 риск развития мукормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете ($OR=49$) и избыточной массе тела ($OR=4,75$). По данным зарубежных исследователей, сахарный диабет отмечали в анамнезе более чем у 80% больных COVID-М [12–22, 29, 30]. В единичных случаях фоновыми заболеваниями были: острый миелоидный лейкоз, фолликулярная лимфома, бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (без уточнения нозологии), требовавшая гемодиализной терапии. В остальных случаях фоновой патологии, кроме COVID-19, выявлено не было [28].

При анализе факторов риска развития COVID-М установлено, что принципиальное значение имели доза и длительность применения ГКС. COVID-М возникал достоверно чаще при использовании высоких (≥ 100 мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов ($OR=4,762$), особенно ≥ 10 суток ($OR=25,4$). Использование ГКС в высоких дозах у 87–90% больных COVID-М отмечали и другие исследователи [29–32].

Для оценки клинических симптомов и течения мукормикоза мы сравнили течение COVID-М и мукормикоза у гематологических больных. Согласно данным зарубежных исследователей, клинические проявления мукормикоза развивались в среднем на 14-е сутки ± 10 дней после диагностики COVID-19, при этом симптомы могли обнаруживать как в первые сутки заболевания, так и через 3 месяца (0–90 days) [30]. У наблюдаемых нами больных первые признаки мукормикоза также появились на 2–3-й неделе госпитализации, при этом диагноз устанавливали в среднем на 30-е сутки после выписки. У гематологических больных мукормикоз диагностировали в среднем на 7–14-е сутки от начала клинической симптоматики.

Наше исследование показало, что по локализации и клиническим проявлениям COVID-М значительно отличался от мукормикоза у гематологических пациентов. Основным клиническим вариантом COVID-М был рино-орбито-церебральный мукормикоз. Поражение ОНП наблюдали у 95% больных, поражение тканей орбиты и глазного яблока – у 68%, поражение ЦНС – у 27%. S. Sarkar и другие исследователи также сообщают, что до

84–90% COVID-М – это риноорбитальная/риноцеребральная форма [9, 10, 18, 21, 29].

В отличие от гематологических пациентов, поражение легких редко развивалось у больных COVID-М (5%). Такая же тенденция была отмечена и в зарубежных публикациях (5–14% больных) [29–32]. В единичных случаях COVID-М диагностировали поражение ЖКТ и диссеминацию процесса [4, 19]. Среди наших пациентов мы наблюдали один случай диссеминированного COVID-М. В то же время поражение 2 и более органов (ОНП и орбита, ОНП и ЦНС, ОНП и легкие) мы наблюдали достоверно чаще у данной когорты больных (70%).

Для постановки диагноза COVID-М мы применяли прямую микроскопию, посев и гистологическое исследование материала из очагов поражения. У всех больных мы обнаруживали мукормицеты при прямой микроскопии и гистологическом исследовании препаратов. Выделить возбудителя в культуре удалось только у 23 больных COVID-М. Основным возбудителем COVID-М был *R. arrhizus* (43%), не установили вид 36% возбудителей. Согласно опубликованным данным, у 30% больных COVID-М выделяли возбудителя в культуре, более 60% из них были представителями рода *Rhizopus* [4, 9, 22].

Основные принципы лечения COVID-М такие же, как и у больных с другой фоновой патологией [24, 32]. Для лечения COVID-М в России преимущественно использовали АмВ деоксихолат (70%) и позаконазол (47%), реже липидный комплекс АмВ (17%), эхинокандины (3%) и изавуконазол (2%). Комбинированную антимикотическую терапию у больных COVID-М применяли редко (5%). Средняя продолжительность лечения составила 30 дней. Согласно зарубежным публикациям, до 73% больных получали липидные формы амфотерицина В, а амфотерицина В деоксихолат – менее чем четверть пациентов (22%), в единичных случаях применяли позаконазол и изавуконазол [4, 12, 26].

У наблюдаемых нами больных хирургическое лечение применяли достоверно чаще у больных COVID-М (97% vs 48% ($p=0,000013$)). На первых этапах ограничивались некрэктомией, позже стали применять более радикальные оперативные вмешательства: гайморозэтомидотомии, резекцию сосцевидного отростка, резекцию верхней челюсти с пластикой, дренирование параорбитальной зоны и энуклеацию, дренирование абсцессов лобных и височных отделов головного мозга. Согласно публикациям, хирургическое лечение применяли более чем у 90% больных. В основном, проводили хирургическую санацию полости носа и придаточных пазух, реже резекцию доли легкого (4%) и удаление содержимого орбиты (23%) [12–22].

Общая выживаемость больных COVID-М в течение 90 суток составила 71%. Согласно публика-

циям, выживаемость больных COVID-М составляет 14–71% в зависимости от клинического варианта и распространенности инфекционного процесса [4, 12–22, 26, 27]. Летальность возрастает до 90% при поражении ЦНС. Средняя продолжительность жизни больных от момента диагностики COVID-М варьирует от 10 до 75 дней [4, 12–21, 29, 31].

Наш анализ показал, что негативно влияли на прогноз COVID-М пребывание в ОРИТ, использование ИВЛ, наличие ЦВК, поражение ЦНС и ≥ 2 органов. Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии и хирургического лечения.

Выводы

1. У больных COVID-19 риск развития мукормикоза был достоверно повышен при сахарном диабете ($OR=49$) и избыточной массе тела ($OR=4,75$), а также при использовании высоких (≥ 100 мг в сутки по преднизолону) доз глюкокортикостероидов ($OR=4,762$), особенно ≥ 10 суток ($OR=25,4$).

2. Основной локализацией мукормикоза у больных COVID-19 были околоносовые пазухи (95%) и орбита (68%). Поражение ≥ 2 органов выявили у 70% пациентов.

3. Основными возбудителями мукормикоза были *Rhizopus arrhizus* (43%) и неидентифицированные мукормицеты (36%).

4. При развитии мукормикоза общая выживаемость больных COVID-19 в течение 90 дней составила 71%.

5. Достоверно ухудшали прогноз заболевания пребывание в ОРИТ ($p=0,01$), использование ИВЛ ($p=0,0481$), наличие ЦВК ($p=0,049$), поражение ЦНС ($p=0,016$) и ≥ 2 органов ($p=0,048$).

6. Прогностически благоприятным было применение антимикотической терапии ($p=0,03875$) и хирургического лечения ($p=0,046$).

Литература

1. Frias-De-Leon MG, Pinto-Almazan R, Hernandez-Castro R, et al. Epidemiology of systemic mycoses in the COVID-19 pandemic. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(7):556.
2. Salmanton-Garcia J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-associated pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1077-1086.
3. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528-534.
4. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: Analysis of cases from 18 countries. *The Lancet*. 2021;Preprint: 33.
5. Rocha ICN, Hasan MM, Goyal S, et al. COVID-19 and mucormycosis syndemic: double health threat to a collapsing healthcare system in India. *Trop Med Int Health*. 2021;26(9):1016-1018.
6. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*. 2021;64(9):1028-1037

7. Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A, Falces-Romero I, García-Rodríguez J, Ráčil Z, Chen SC, Klimko N, et al. Needles in a haystack: Extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope®-Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect.* 2020 Nov;81(5):802-815. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.015. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798532.
8. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, Vasilieva N, Denning DW. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses.* 2015 Oct;58 Suppl 5:58-62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
9. Sen, M., Honavar, S. G., Bansal, R., Sengupta, S., Rao, R., et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian journal of ophthalmology*, 69(7), 1670–1692. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21
10. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms.* 2021;9(3):523. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/microorganisms9030523
11. Bellanger AP, Navellou JC, Lepiller Q, et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis now.* 2021;51(7):633-635.
12. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses.* 2021;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/myc.1337>
13. Buil JB, van Zanten ARH, Bentvelsen RG, et al. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands. *Euro Surveill.* 2021;26(23):2100510.
14. Evert K, Dienemann T, Brochhausen C, et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch.* 2021;479(1):97-108.
15. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a postmortem study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e245-e253.
16. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy proven pulmonary Mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):88. 17. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 2020;49(5):1055-1060
17. Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2378–2381. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.026. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
18. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(9):e10726. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Monte Junior ESD, Santos M, Ribeiro IB et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clin Endosc.* 2020;53(6):746–749. doi: 10.5946/ce.2020.180. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
20. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 2020 Dec 17:1–6. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x. Epub ahead of print. PMID: 33331988; PMCID: PMC7745708.
21. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020. 10.1097/IOP.0000000000001889. [PMC free article] [PubMed]
22. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, Hatzl S, Gorkiewicz G, Krause R, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel).* 2021 Jan 27;7(2):88. doi: 10.3390/jof7020088. PMID: 33513875; PMCID: PMC7912223.
23. Хостелиди, С.Н. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы / С.Н. Хостелиди [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 255–262.
24. Donnelly J.P., Chen SC, Kauffman CA. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, p.1367–1376, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021. <https://static0.minzdrav.gov.ru>
26. Prakash H, Skiada A, Paul RA, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2021;7(8):616. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/jof7080616
27. Prakash H, Singh S, Rudramurthy S, Singh P, Mehta N, Shaw D, et al. An aero mycological analysis of mucormycetes in indoor and outdoor environments of Northern India. *Med Mycol.* 2020;58(1):118–23. <https://doi.org/10.1093/Mmy/Myz031>
28. Хостелиди, С.Н. Клинико-лабораторные особенности мукормикоза у взрослых / С.Н. Хостелиди [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 22–28.
29. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, Rao PS, Haldipur D, Bonanthaya K. SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids-An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021 Mar 6:1-8. doi: 10.1007/s12663-021-01532-1. Epub ahead of print. PMID: 33716414; PMCID: PMC7936599.
30. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Apr;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO_3763_20. PMID: 33727483; PMCID: PMC8012924.
31. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, et al. Mucormycosis in COVID-19 pandemic: Risk factors and linkages. *Curr Res Microb Sci.* 2021;2:100057. doi:10.1016/j.crmicr.2021.100057.
32. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

References

- Frias-De-Leon MG, Pinto-Almazan R, Hernandez-Castro R, et al. Epidemiology of systemic mycoses in the COVID-19 pandemic. *J Fungi (Basel).* 2021;7(7):556.
- Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-associated pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1077-1086.
- Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63(6):528-534.

4. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: Analysis of cases from 18 countries. *The Lancet*. 2021;Preprint: 33.
5. Rocha ICN, Hasan MM, Goyal S, et al. COVID-19 and mucormycosis syndemic: double health threat to a collapsing healthcare system in India. *Trop Med Int Health*. 2021;26(9):1016-1018.
6. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*. 2021;64(9):1028-1037
7. Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A, Falces-Romero I, García-Rodríguez J, Ráčil Z, Chen SC, Klimko N, et al. Needles in a haystack: Extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope®-Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect*. 2020 Nov;81(5):802-815. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.015. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798532.
8. Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, Shadrivova O, Borzova Y, Burygina E, Vasileva N, Denning DW. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015 Oct;58 Suppl 5:58-62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
9. Sen, M., Honavar, S. G., Bansal, R., Sengupta, S., Rao, R., et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian journal of ophthalmology*, 69(7), 1670 – 1692. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21
10. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):523. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/microorganisms9030523
11. Bellanger AP, Navellou JC, Lepiller Q, et al. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient. *Infect Dis now*. 2021;51(7):633-635.
12. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses*. 2021;00:1 – 7. <https://doi.org/10.1111/myc.1337>
13. Buil JB, van Zanten ARH, Bentvelsen RG, et al. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands. *Euro Surveill*. 2021;26(23):2100510.
14. Evert K, Dienemann T, Brochhausen C, et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch*. 2021;479(1):97-108.
15. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a postmortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253.
16. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy proven pulmonary Mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):88. 17. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020;49(5):1055-1060
17. Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2020;15(11):2378 – 2381. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.026. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
18. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Monte Junior ESD, Santos M, Ribeiro IB et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clin Endosc*. 2020;53(6):746 – 749. doi: 10.5946/ce.2020.180. [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]
20. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. Challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020 Dec 17:1 – 6. doi: 10.1007/s15010-020-01561-x. Epub ahead of print. PMID: 33331988; PMCID: PMC7745708.
21. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020. 10.1097/IOP.0000000000001889. [PMC free article] [PubMed]
22. Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, Hatzl S, Gorkiewicz G, Krause R, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021 Jan 27;7(2):88. doi: 10.3390/jof7020088. PMID: 33513875; PMCID: PMC7912223.
23. Khostelidi S.N., Zajcev V.A., Pelih E.V., Yashina E.YU., Rodionova O.N., Bogomolova T.S. Mukormikoz na fone COVID-19: opisaniye klinicheskogo sluchaya i obzor literatury. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. – 2021. T.23, №3. – С.255-262.
24. Donnelly J.P., Chen SC, Kauffman CA. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, p.1367 – 1376, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
25. Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». *Versiya 10, 08.02.2021*. <https://static-0.minzdrav.gov.ru>
26. Prakash H, Skiada A, Paul RA, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):616. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/jof7080616
27. Prakash H, Singh S, Rudramurthy S, Singh P, Mehta N, Shaw D, et al. An aero mycological analysis of mucormycetes in indoor and outdoor environments of Northern India. *Med Mycol*. 2020;58(1):118 – 23. <https://doi.org/10.1093/Mmy/Myz031>
28. Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Borzova YU.V., Desyatik E.A., Nikolaeva N.G., Bogomolova T.S. i drugie. *Kliniko-laboratornye osobennosti mukormikoza u vzroslykh. Problemy medicinskoj mikologii*. – 2020. – T.22, №2. – С.22-28.
29. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, Rao PS, Haldipur D, Bonanthaya K. SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids-An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021 Mar 6:1-8. doi: 10.1007/s12663-021-01532-1. Epub ahead of print. PMID: 33716414; PMCID: PMC7936599.
30. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Apr;69(4):1002-1004. doi: 10.4103/ijo.IJO_3763_20. PMID: 33727483; PMCID: PMC8012924.
31. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, et al. Mucormycosis in COVID-19 pandemic: Risk factors and linkages. *Curr Res Microb Sci*. 2021;2:100057. doi:10.1016/j.crmicr.2021.100057.
32. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

Авторский коллектив:

Хостелиди Софья Николаевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: sofianic@mail.ru

Зайцев Вагим Александрович — заведующий отделением отоларингологии Клинической больницы скорой медицинской помощи № 15; тел.: 8(8442)67-11-53, e-mail: ent-volgograd@yandex.ru

Вартанян Сейран Ашотович — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи; тел.: 8(861)252-16-79, e-mail: seiran.vartanyan@yandex.ru

Никитин Никита Александрович — заведующий отделением отоларингологии Курской областной многопрофильной клинической больницы; тел.: 8(4712)35-96-11, e-mail: nikitin_n_a@mail.ru

Евтух Григорий Николаевич — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Областной клинической больницы № 2; тел.: 8(3452)56-22-02, e-mail: evtux.grig@yandex.ru

Гилялов Марат Наильевич — заведующий отделением отоларингологии Республиканской клинической больницы; тел.: 8(843)231-20-90; e-mail: gilyalov_m@mail.ru

Портнов Глеб Валерьевич — доцент кафедры отоларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-71-76, e-mail: gleb_portnov@mail.ru

Зубарева Анна Анатольевна — профессор кафедры отоларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-71-76, e-mail: zubareva@bk.ru

Баранова Ирина Бембиевна — врач-хирург отделения челюстно-лицевой хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-71-78, e-mail: орму@spb-gmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая научно-исследовательской лабораторией микологического мониторинга и биологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Авдеенко Юрий Леонидович — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии и цитологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)5106269, e-mail: Yurii.Avdeenko@szgmu.ru

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

Десятик Екатерина Александровна — врач-аллерголог-иммунолог микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-41, e-mail: Ekaterina.desiyatik@szgmu.ru

Шагдильева Елена Владимировна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: Elena.Shagdileeva@szgmu.ru

Борзова Юлия Владимировна — заведующая микологической клиникой Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: (812)510-62-40, e-mail: yuliya.borzova@szgmu.ru

Криволапов Юрий Александрович — заведующий патолого-анатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-50-39, e-mail: info.pathology@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-50-00, e-mail: natalya.vasileva@szgmu.ru

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

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК ВИРУСА ЭПШТЕЙНА – БАРР В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ

М.И. Попкова¹, Е.Н. Филатова¹, Е.А. Соболева², Д.А. Брызгалова¹, Е.А. Кулова³, Н.А. Сахарнов¹, О.В. Уткин¹

¹Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

²Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия

³«Тонус Кроха и семейная СТОМАТОЛОГИЯ», Нижний Новгород, Россия

Diagnostic value of Epstein – Barr virus DNA quantification in blood leukocytes in children with infectious mononucleosis

M.I. Popkova¹, E.N. Filatova¹, E.A. Soboleva², D.A. Bryzgalova¹, E.A. Kulova³, N.A. Sakharnov¹, O.V. Utkin¹

¹Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Nizhny Novgorod, Russia

³Tonus Krokh and family DENTISTRY, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель: определение порогового значения вирусной нагрузки вируса Эпштейна – Барр в лейкоцитах крови для совершенствования лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза у детей.

Материалы и методы: в лейкоцитах крови детей 1–17 лет ($n=163$) проведено количественное определение ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Сравнительный анализ вирусной нагрузки выполнен в группах пациентов с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии ($n=67$), не ВЭБ-этиологии ($n=25$) и здоровых доноров ($n=25$). Пороговое значение установлено на основе анализа данных вирусной нагрузки у детей с активной и латентной ВЭБ-инфекцией. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и среды RStudio.

Результаты. Показано, что ДНК вируса Эпштейна – Барр обнаруживается в лейкоцитах крови при инфекционном мононуклеозе, не связанном с ВЭБ, и у здоровых вирусоносителей, однако вирусная нагрузка в этих группах значительно ниже, чем у пациентов с ВЭБ-мононуклеозом ($p<0,001$). Установлено пороговое значение вирусной нагрузки на уровне 41 копия/ 10^5 клеток (или $1,6 \lg$ ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). Применение такого порога позволяет достичь приемлемых значений специфичности и чувствительности (0,90 и 0,85 соответственно) лабораторной диагностики. Высокая вирусная нагрузка (равная или выше установленного порогового значения) ассоциирована с повышенным в 8,5 раз риском выявления активной ВЭБ-инфекции по сравнению с детьми, у кого определяется низкая вирусная нагрузка (ниже установленного порогового значения) (ОР 8,5; 95% ДИ: 3,7–19,7; $p<0,001$).

Заключение. Предложена диагностическая стратегия лабораторного подтверждения активной ВЭБ-

Abstract

Aim. To determine the threshold value of the Epstein-Barr virus (EBV) viral load (VL) in blood leukocytes to improve the laboratory diagnostics of infectious mononucleosis in children.

Materials and methods. EBV DNA quantification in blood leukocytes in children aged 1-17 years ($n=163$) was determined by real-time polymerase chain reaction. VL were compared in groups of EBV mononucleosis ($n=67$), non-EBV mononucleosis ($n=25$) and healthy donors ($n=25$). Threshold was determined based on VL data from children with active and latent EBV infection. The R program and the RStudio environment were used for statistic analysis.

Results. EBV DNA is found in blood leukocytes in infectious mononucleosis not associated with EBV and in healthy virus carriers, however VL in these groups is significantly lower than in patients with EBV mononucleosis ($p<0.001$). The threshold value was determined – 41 copies/ 10^5 cells (or $1.6 \lg$ of EBV DNA/ 10^5 cells), which was characterized by acceptable values of specificity and sensitivity (0.90 and 0.85, respectively) of laboratory diagnostics. High EBV VL (equal to or above the set threshold) is associated with an 8.5-fold increased risk of detecting active EBV infection compared to children who have a low VL (below a set threshold) (RR 8.5; 95% CI: 3.7–19.7, $p<0.001$).

Conclusion. In general, the results obtained create prerequisites for more intensive implementation of quantitative studies of EBV DNA in blood leukocytes, both in the context of improving the early diagnosis of infectious mononucleosis and its etiological interpretation, and in terms of detailing the features of the course of EBV infection.

инфекции, а также инфекционного мононуклеоза как ее основной клинической формы. В целом, полученные результаты создают предпосылки для более интенсивного внедрения количественных исследований ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови как в контексте совершенствования ранней диагностики инфекционного мононуклеоза и его этиологической расшифровки, так и в разрезе детализации особенностей течения ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, ДНК ВЭБ, вирусная нагрузка, пороговое значение, инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-инфекция, лейкоциты крови, ПЦР.

Введение

В настоящее время инфекционный мононуклеоз (ИМ) остается одной из актуальных проблем педиатрии и детской инфектологии. В российских клинических рекомендациях представлено определение ИМ как острого вирусного заболевания, которое характеризуется лихорадкой, поражением ротоглотки, лимфатических узлов, печени, селезенки и своеобразными изменениями состава крови [1]. В многочисленных исследованиях показано, что ИМ является полиэтиологическим заболеванием и характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений [2, 3]. Основным этиологическим агентом ИМ является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) (76,6% случаев) [4]. В свою очередь, ИМ является наиболее частой нозологической формой проявления первичной ВЭБ-инфекции (99,8%) [5], реже встречается при реактивации вируса (18,2 – 84,6%) [2].

В Российской Федерации (РФ) система эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией отсутствует. ИМ, согласно форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (приказ Росстата от 20.12.2021 г. № 932), подлежит официальной статистической регистрации под обобщающим кодом В27 (по МКБ-10). При этом этиологическая расшифровка случаев по кодам международной классификации В27.0, В27.1, В27.8, В27.9 до сих пор не проводится. В последнее десятилетие ИМ постоянно входит в рейтинг инфекционных болезней, представляющих наибольшую экономическую значимость (в 2020 г. экономический ущерб составил 2 299 817,4 тыс. рублей) [6], отмечается тенденция к росту заболеваемости [7]. По-прежнему в возрастной структуре ИМ преобладают дети до 14 лет, составляя 72,8 – 76,9% [7, 8]. Хотя максимальные показатели заболеваемости регистрируют в раннем детском и дошкольном возрасте, некоторые исследователи в последние годы отмечают эпидемиологическое неблагополучие в старших возрастных группах 7 – 17 лет [8]. К тому же среди них с большей частотой диагностируют тяжелые формы ИМ [9, 10].

Key words: Epstein-Barr virus, EBV DNA, viral load, threshold value, infectious mononucleosis, EBV infection, blood leukocytes, PCR.

Диагностика ИМ осуществляется на основе применения клинических, эпидемиологических, лабораторных, инструментальных и специальных (при наличии показаний) методов [1]. Типичный для данной нозологической формы симптомокомплекс достаточно четко охарактеризован (лихорадка, интоксикация, острый тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) [1, 2, 11]. Несмотря на это, клиническая диагностика ИМ, особенно в ранние сроки заболевания, на догоспитальном этапе сопряжена с ошибочным диагнозом в 27 – 36% случаев [12 – 14]. В отношении лабораторных критериев ИМ следует констатировать, что диагностическая значимость тестирования атипичных мононуклеаров в периферической крови или гетерофильных антител существенно варьирует [12]. Гематологические и биохимические показатели крови являются неспецифическими для диагностики ИМ, но они используются при оценке степени тяжести заболевания и его осложнений [9, 10].

Широкое внедрение в клиническую и лабораторную практику высокоспецифических и чувствительных методов, таких как иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), существенно расширяет диагностические возможности при ИМ. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что эти методы получили неравнозначное развитие и применение в контексте диагностики ИМ. Так, на основе серологических исследований на антитела к капсидному (VCA), ранним (EA) и ядерным (EBNA) антигенам ВЭБ разработаны алгоритмы диагностики, которые позволяют проводить этиологическую верификацию, дифференцировать клиническую форму и стадию заболевания. Напротив, связь выявления ДНК ВЭБ в различных биологических субстратах с особенностями клинического течения ИМ остается мало изученным вопросом [4, 9, 15 – 17]. Основная часть научно-практических работ российских авторов, посвященных проблеме ИМ, до сих пор ориентированы на оценку частоты обнаружения ДНК вируса [1, 3, 4, 9]. При этом в современных зарубежных исследованиях убедительно показана необходимость использования

количественного варианта ПЦР, в том числе для дифференциальной диагностики активной и латентной ВЭБ-инфекции [16–21]. Четко определенные пороговые значения вирусной нагрузки, которыми мог бы руководствоваться врач, в настоящее время отсутствуют [4, 18, 22].

Эффективность обнаружения патогенов во многом определяется выбором исследуемого клинического материала. Хотя исследование слюны, особенно у детей, является перспективным направлением лабораторной диагностики, поскольку это доступный, неинвазивный клинический материал, а также основной фактор передачи ВЭБ-инфекции, выделение ВЭБ со слюной отличается выраженной нестабильностью во времени [23, 24]. При острой ВЭБ-инфекции ДНК вируса в плазме или сыворотке крови может быть обнаружена с индивидуальными вариациями в течение 2 недель после появления симптомов. После инициации иммунного ответа вирусная нагрузка быстро снижается вплоть до неопределяемых уровней. Таким образом, сложилось общее представление, что обнаружение ДНК ВЭБ в плазме крови является надежным индикатором первичной ВЭБ-инфекции или реактивации вируса [17–19]. Вместе с тем, в последние годы растут доказательства высокой информативности использования лейкоцитов крови для диагностики ИМ. По данным разных исследователей, при ИМ чувствительность и специфичность количественной ПЦР в плазме варьируют в пределах 56,3–98,3% и 80,6–97,9% соответственно [20, 25]. В ряде случаев при отрицательных результатах детекции ДНК ВЭБ в плазме пациентов вирус обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК) или цельной крови [16, 19]. При этом в клеточной части крови ВЭБ остается в течение длительного времени и выявляется там в более высокой концентрации по сравнению с плазмой [17, 18].

Цель исследования — определение порогового значения вирусной нагрузки ВЭБ в лейкоцитах крови для совершенствования лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза у детей.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 163 детей в возрасте 1–17 лет, из них 103 человека — дети, госпитализированные в Детскую инфекционную больницу № 8 г. Нижнего Новгорода с предварительным диагнозом «Инфекционный мононуклеоз», и 60 детей сопоставимого пола и возраста без клинических признаков данного заболевания, проходивших диспансеризацию в ООО «Тонус Кроха и семейная Стоматология» (г. Нижний Новгород). Информированное согласие родителей или опекунов на проведение

исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинских организаций. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (ННИИЭМ) им. академика И.Н. Блохиной (Протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

При диагностике ИМ руководствовались критериями, изложенными в национальных клинических рекомендациях [1]. Во всех случаях была установлена среднетяжелая форма ИМ. Расшифровка этиологии заболевания проводилась методами ИФА (на базе клинико-диагностической лаборатории медицинской организации) и ПЦР (в лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной). Материалом для ПЦР-исследований послужила цельная периферическая кровь, стабилизированная КЗЭДТА. В работе использовались остаточные количества образцов, полученных в первые 3 дня госпитализации или в рамках диспансеризации детей, для проведения стандартных диагностических исследований в клинической практике.

ИФА. Серологические исследования для определения специфических антител к ВЭБ (анти-VCA IgM, анти-VCA IgG с оценкой авидности, анти-EA IgG), цитомегаловирусу (ЦМВ) (анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG с оценкой авидности) и вирусу герпеса человека 6 (ВГЧ6) (анти-ВГЧ6 IgG) выполнены с использованием ИФА-наборов производства НПО «Диагностические системы» (Россия).

ПЦР-диагностика. Для выделения фракции лейкоцитов крови использовали реагент «Гемолитик» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия). Экстракцию тотальной нуклеиновой кислоты проводили с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия). Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ, ДНК ВГЧ6 выполняли методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением коммерческого набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия) на амплификаторе Rotor-Gene Q 5plex HRM («Qiagen», Германия). Лабораторный протокол на всех этапах ПЦР соблюдался согласно инструкции производителя, что позволяло достичь заявленной им аналитической чувствительности тест-системы 5 копий ДНК на 10^5 клеток. При обнаружении ДНК ВЭБ результаты выражали в количественном формате (вирусная нагрузка – ВН) – в копиях ДНК ВЭБ на 10^5 клеток (копии/ 10^5 клеток) и дублировали в десятичных логарифмах копий ДНК ВЭБ на 10^5 клеток

(lg ДНК ВЭБ/10⁵ клеток) для расширения возможностей сравнительного анализа результатов, полученных другими исследователями.

Группы сравнения. Для количественной оценки ДНК ВЭБ были сформированы 3 группы сравнения: пациенты с ИМ ВЭБ-этиологии (ВЭБ-ИМ), ИМ другой или неустановленной этиологии (неВЭБ-ИМ), условно здоровые дети (здоровые доноры). Из общего числа госпитализированных детей в данном исследовании участвовали только те, у которых клинико-лабораторные показатели соответствовали критериям включения/исключения, в лейкоцитах крови была обнаружена ДНК ВЭБ, а срок от начала заболевания до момента обследования не превышал 7 дней. Критерии включения в группу ВЭБ-ИМ (n=67): соответствие клиническим критериям ИМ, анти-VCA IgM(+), ДНК ВЭБ(+) у серонегативных лиц, а критериями исключения явились отсутствие клинических проявлений ИМ, анти-ЦМВ IgM(+), анти-ЦМВ IgG(+) низкой авидности, ДНК ЦМВ(+), >1 lg ДНК ВГЧ6/10⁵ клеток. Критерии включения в группу неВЭБ-ИМ (n=25): соответствие клиническим критериям ИМ, анти-VCA IgM(-), анти-ЦМВ IgM(+), ДНК ЦМВ(+), ДНК ВГЧ6(+), а критериями исключения стали наличие анти-VCA IgM(+), анти-VCA IgG(+) низкой авидности, ДНК ВЭБ(+) у серонегативных лиц. Группу здоровых доноров (n=25) составили дети, у которых в лейкоцитах крови была обнаружена ДНК ВЭБ на фоне отсутствия клинических признаков ИМ, атипичных мононуклеаров в периферической крови и анти-VCA IgM.

При определении порогового значения ВН были сформированы две новые группы участников: группа ВЭБ-ИМ характеризовала клинический вариант течения активной ВЭБ-инфекции (активная ВЭБИ, n=67), а неВЭБ-ИМ и здоровых доноров объединили в группу лиц с латентным течением ВЭБ-инфекции (латентная ВЭБИ, n=50).

Ретроспективно на основе данных 103 медицинских карт стационарного больного проведен анализ эффективности диагностики ИМ на догоспитальном и госпитальном этапах. При этом диагноз «Инфекционный мононуклеоз» от направившего учреждения фигурировал в 57 из них, при поступлении в стационар – в 93, а в качестве окончательного клинического диагноза – в 92 случаях. Для проведения сравнительной оценки диагноза направившего учреждения и при поступлении в стационар раздельно группировали на ошибочные (не совпавшие с окончательным диагнозом) и точные (совпавшие с окончательным диагнозом).

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R версия 4.0.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Inc)¹ и среды RStudio версия 1.4.1106 (RStudio, RVC)². Принадлежность выборок к нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределения показателя ВН в большинстве групп имели характеристики, отличные от нормального, результаты описывали в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, а Q1 и Q3 – первый и третий квартиль соответственно. Долю описывали с указанием стандартного отклонения процентной доли ($P \pm \sigma_p$, в%).

Различия ВН ВЭБ в анализируемых группах оценивали с применением теста Краскелла – Уоллиса, для попарного сравнения использован U-тест Манна – Уитни. Рассчитанные значения «p» корректировали с применением поправки Холма – Бонферрони для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при скорректированном $p < 0,05$. Различия ВН ВЭБ описывали с указанием Δ ($\Delta I = CI_{.ll} - CI_{.ul}$) и уровня статистической значимости (p), где Δ – разница положений распределений, $CI_{.ll}$ и $CI_{.ul}$ – нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала (ΔI) разницы.

Для оценки возможности применения показателя ВН в качестве лабораторного критерия, отражающего активность инфекционного процесса при ВЭБ-инфекции и, соответственно, подтверждающего роль ВЭБ как этиологически значимого возбудителя ИМ в каждом клиническом случае, строили модель бинарной логистической регрессии. При этом в качестве независимой переменной использовали показатель ВН, а в качестве зависимой – наличие активной/латентной ВЭБ-инфекции (1 – активная ВЭБИ, 0 – латентная ВЭБИ). Для оценки стабильности модели, ее предсказательной способности и воспроизводимости результата вначале проводили кросс-валидацию модели, случайным образом разделяя совокупность данных на тренировочную и тестовую выборки в отношении 7:3. С использованием тренировочной выборки строили логит-модель, а с применением тестовой – тестировали ее точность. Оценку качества модели производили на основании показателя площади под кривой ошибок (AUC, area under curve). Процедуру повторяли 100 раз. Модель считали применимой для описания исследуемых данных при медиане полученных значений AUC выше 0,750.

¹ <https://www.R-project.org/>

² <http://www.rstudio.com/>

Для построения предсказательной бинарной логистической модели использовали полный набор данных. Оценку качества модели производили на основании показателя AUC и значения коэффициента R^2 МакФаддена. Модель принимали при значениях AUC свыше 0,750 и коэффициента МакФаддена свыше 0,200.

Для определения порогового значения ВН, соответствующего активной ВЭБ-инфекции, строили ROC-кривую отношения специфичности и чувствительности теста. Максимальное значение индекса Юдена принимали как пороговое. Для полученного порогового значения вероятности активной ВЭБ-инфекции рассчитывали соответствующее пороговое значение ВН. Затем всех исследуемых лиц объединяли в две группы: с низкой ВН (ниже пороговой) и с высокой ВН (равной или выше пороговой). Оценивали взаимосвязь между выявлением активной ВЭБ-инфекции и наличием высокой ВН. Для этого использовали критерий хи-квадрат. Рассчитывали отношение шансов и отношение рисков (ОР) выявления активной ВЭБ-инфекции у лиц с высокой ВН по сравнению с пациентами с низкой ВН, а также их доверительные интервалы. В расчетах применяли метод максимального правдоподобия и метод Вальда.

Результаты исследования

Диагностическая эффективность существующих подходов к диагностике инфекционного мононуклеоза на догоспитальном и госпитальном этапах

Проведена оценка качества диагностики ИМ на догоспитальном и госпитальном этапах медицинской помощи детям. Результаты сравнения диагноза направившего учреждения, при поступлении в стационар и окончательного клинического заключения свидетельствуют, что наибольшие сложности, связанные с диагностикой ИМ, возникают у специалистов на догоспитальном этапе. Среди всех подтвержденных случаев ИМ несоответствие диагноза направившего учреждения (гиподиагностика) выявлялось у 45,7±5,2% (42/92) заболевших, а при поступлении в стационар — в 15,2±3,7% (14/92) случаев. На гипердиагностику ИМ на догоспитальном и госпитальном этапах приходился относительно небольшой процент предварительных диагнозов (12,3±4,4% (7/57) и 13,9±3,6% (13/93) соответственно). Установлено, что все 3 формы диагноза ИМ совпали только у 52,2±5,2% (48/92) госпитализированных пациентов.

В качестве возможных факторов, затрудняющих диагностику ИМ, нами были рассмотрены возраст

детей и день от начала заболевания на момент госпитализации. В возрастной структуре заболевших ИМ дети 1–6 лет составили 63,6±5,0%, 7–17 лет — 36,4±5,0%. Основная часть детей (68,8±4,8%) были госпитализированы в течение 1-й недели заболевания, а треть пациентов (31,2±4,8%) поступили в стационар на 2–3-й неделе от появления первых признаков ИМ. Результаты сравнительного анализа в двух основных возрастных группах показали, что дети в возрасте до 7 лет, как правило, поступали в стационар на 1-й неделе заболевания (медиана 5 [3; 7] дней), а в 7 лет и старше — в более поздние сроки после появления клинических признаков ИМ (медиана 7 [5; 11] дней) ($p=0,011$).

Результаты U-теста Манна-Уитни продемонстрировали, что на догоспитальном этапе на точность постановки диагноза (совпадение или расхождение с окончательным клиническим диагнозом) возраст детей не влиял ($p=0,082$). Однако при поступлении в стационар ошибочные диагнозы встречались преимущественно у детей раннего возраста (медиана 2 [1; 5] года), а совпадение предварительного и окончательного диагнозов наблюдалось в группе детей более старшего возраста ($p=0,026$). Установлено, что на точность постановки диагноза существенно влияет время, прошедшее с момента появления первых клинических признаков ИМ. Ошибочные диагнозы фигурировали преимущественно в раннем периоде заболевания, в то время как точные — на 7-й (5; 9) день и позднее, как на догоспитальном, так и госпитальном этапах ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно).

Количественная оценка ДНК ВЭБ у детей при инфекционном мононуклеозе и згоровом вирусоносительстве

Проведена количественная оценка выявления ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови у детей. На первом этапе исследования выполнен сравнительный анализ уровня ВН ВЭБ в лейкоцитах крови у детей в 3 группах: ВЭБ-ИМ, неВЭБ-ИМ и здоровые доноры. Показано, что ВН у пациентов группы ВЭБ-ИМ характеризуется наиболее высокими значениями — 190 [80; 601] копий/ 10^5 клеток (2,3 [1,9; 2,8] lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). В группах неВЭБ-ИМ и здоровых доноров ВН была существенно ниже, чем при ВЭБ-ИМ и составляла 5 [2; 19] копий/ 10^5 клеток (0,7 [0,2; 1,3] lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток) и 2 [1; 6] копии/ 10^5 клеток (0,3 [-0,2; 0,8] lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток) соответственно ($p<0,001$ в анализируемых группах) (рис. 1).

При этом ВН в группе ВЭБ-ИМ увеличивалась относительно таковой в группе неВЭБ-ИМ на 172

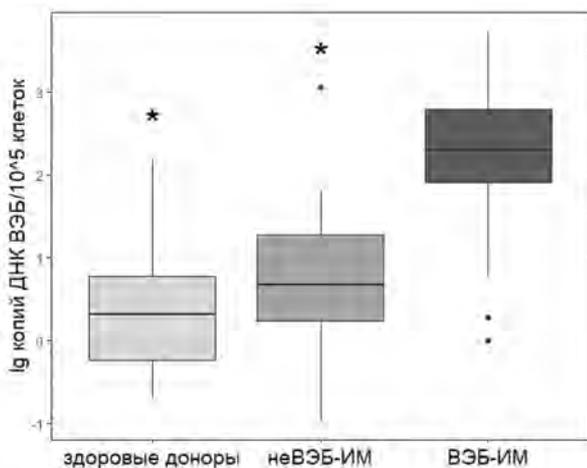


Рис. 1. Вирусная нагрузка у пациентов с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии (ВЭБ-ИМ), другой или неустановленной этиологии (неВЭБ-ИМ) и здоровых доноров. Диаграммы размаха построены с использованием первого квартиля, медианы и третьего квартиля («коробка»), разности первого квартиля и полутора межквартильных расстояний, сумме третьего квартиля и полутора межквартильных расстояний («усы»). Точками обозначены «выбросы»; * – статистически значимые различия по сравнению с ВЭБ-ИМ, $p < 0,05$

(111 – 315, $p < 0,001$) копии/ 10^5 клеток (2,2 (2,0 – 2,5) lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток), а относительно здоровых доноров на 182 (119 – 332, $p < 0,001$) копии/ 10^5 клеток (2,3 (2,1 – 2,5) lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). Различия показателя ВН в группах неВЭБ-ИМ и здоровых доноров не выявлены ($p = 0,794$).

Определение порогового значения вирусной нагрузки при ВЭБ-инфекции

Проведена оценка возможности применения показателя ВН в лейкоцитах крови у детей в качестве лабораторного критерия, отражающего активность инфекционного процесса при ВЭБ-

инфекции и подтверждающего роль ВЭБ в этиологии конкретного случая ИМ. В 2 группах (активная ВЭБИ и латентная ВЭБИ) построена модель зависимости вероятности активной ВЭБ-инфекции от ВН в лейкоцитах крови обследуемых лиц. Результаты кросс-валидации показали, что из 100 построенных моделей ни для одной показатель AUC не был ниже 0,750. Полученная медиана значений AUC 0,923 [0,888; 0,949] свидетельствует о том, что бинарная логистическая модель качественно описывает тестируемую зависимость и обладает хорошей воспроизводимостью результатов.

Для предсказания зависимости вероятности активной ВЭБ-инфекции от ВН построена модель бинарной логистической регрессии. Показатель AUC-модели составил 0,925, а значение коэффициента МакФаддена – 0,287, что свидетельствует о высоком качестве модели. Сама модель имела вид:

$$\text{Logit}(p) = \text{Log}_e(p/(1-p)) = -0,816 + 0,011 \cdot \text{ВН}$$

где ВН – вирусная нагрузка (копии ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток), p – вероятность выявления активной ВЭБ-инфекции.

Для данной модели построена ROC-кривая и определено пороговое значение вероятности, соответствующее комбинации максимальных значений чувствительности и специфичности модели (рис. 2А). Пороговое значение вероятности составило 0,408, а соответствующие ему значения специфичности и чувствительности – 0,90 и 0,85. При указанных условиях пороговое значение ВН было эквивалентно 41 копии/ 10^5 клеток (1,6 lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). Также были рассчитаны вероятности выявления активной ВЭБ-инфекции в зависимости от показателя ВН (рис. 2Б). При этом уровень ложноположительных результатов составил 10% (5 из 50 случаев латентной ВЭБИ), ложноотрицательных – 15% (10 из 67 случаев активной ВЭБИ).

Проведено распределение всех детей в группах активной ВЭБИ и латентной ВЭБИ на 2 категории

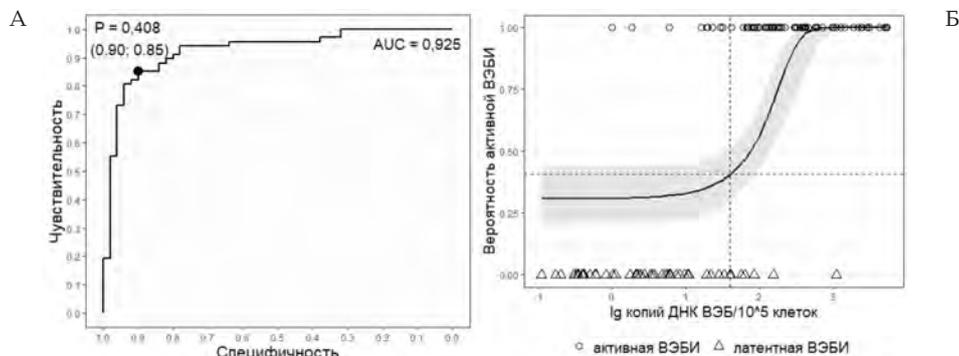


Рис. 2. Анализ предиктивной силы показателя вирусной нагрузки для выявления активной ВЭБ-инфекции: А – ROC-анализ; точкой обозначено пороговое значение вероятности и соответствующие ему значения специфичности и чувствительности; Б – предсказанные вероятности активной ВЭБ-инфекции. Закрашенная область соответствует доверительному интервалу вероятности. Пунктирными линиями обозначено пороговое значение вероятности 0,408 и соответствующее ему пороговое значение концентрации вирусной ДНК (41 копия/ 10^5 клеток = 1,6 lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). ВЭБИ – ВЭБ-инфекция

в зависимости от концентрации ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови: с низкой ВН (ниже 41 копии/ 10^5 клеток или $1,6 \lg$ ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток) и высокой ВН (41 копия/ 10^5 клеток или $1,6 \lg$ ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток и выше). Установлено, что в категории лиц с низкой ВН доля детей из группы активная ВЭБИ, представленной пациентами с ИМ ВЭБ-этиологии, составила 18% (10 из 55 человек), а при высокой ВН 92% (57 из 62 человек) ($p < 0,001$). Рассчитанное отношение шансов выявления активной ВЭБ-инфекции среди детей с высокой ВН по сравнению с низкой ВН составило 51,3 (95% ДИ: 16,4 – 160,8). Рассчитанный вероятный риск активной ВЭБ-инфекции у детей при высокой ВН был в 8,5 раз выше (95% ДИ: 3,7 – 19,7), чем у детей с низкой ВН.

Обсуждение

Несмотря на широкий перечень существующих клинико-лабораторных критериев ИМ, доля ошибочных диагнозов остается относительно высокой (27 – 36%) [12 – 14, 26]. Результаты собственных исследований также свидетельствуют о недостаточно высокой точности диагностики ИМ преимущественно на догоспитальном этапе. Установлено, что расхождение диагнозов на всех этапах диагностики сопряжено, главным образом, с ранним периодом заболевания (в течение первой недели от начала клинических проявлений). У детей, поступивших в стационар позднее, предварительный диагноз на догоспитальном и госпитальном этапах поставлен значительно точнее. Более поздние сроки госпитализации от начала заболевания, несмотря на среднетяжелое течение инфекции, были характерны для детей 7 – 17 лет, что ранее также отмечалось в работах других отечественных авторов [10, 26]. Поздняя госпитализация детей может иметь неблагоприятные последствия. Кроме того, достижение ребенком возраста 5,5 лет на фоне ВЭБ-инфекции приводит к повышению риска развития гепатита с синдромом цитолиза в 1,5 раза [26]. Полученные результаты обуславливают необходимость продолжения исследований, направленных на совершенствование ранней диагностики ИМ у детей. Так, результаты одного из зарубежных исследований аргументируют необходимость сочетать определение антител к ВЭБ и ДНК вируса у детей в возрасте до 6 лет и на ранней стадии заболевания [20].

В России ПЦР является доступным и широко используемым в современной клинической практике диагностическим методом. Однако его значение в диагностическом процессе ИМ остается неопределенным, в частности, отсутствует четкий алгоритм выбора оптимального субстрата для исследования, а также интерпретации результатов, полученных в качественном или количественном варианте ПЦР. Например, согласно клиническим

рекомендациям (протокол лечения) [1], выявление ДНК ВЭБ методом ПЦР в крови и слюне является критерием лабораторного подтверждения диагноза и показано пациентам с клиническими симптомами ИМ для определения нозологии. Отметим, что детектировать ДНК ВЭБ можно как в цельной (нефракционированной) крови, так и ее отдельных компонентах (плазма, сыворотка, лейкоциты крови) [15, 17 – 19, 21]. Выделение ВЭБ со слюной отличается выраженной нестабильностью во времени [23, 24]. Кроме того, по данным разных исследователей, ДНК ВЭБ обнаруживается с разной частотой во всех перечисленных биосубстратах как при активной ВЭБ-инфекции, так и у здоровых вирусоносителей [21, 23, 24, 27]. Именно поэтому только качественное определение ДНК ВЭБ (обнаружено или нет) недостаточно информативно и диктует необходимость использования количественных вариантов ПЦР-анализа.

Так, после первичной ВЭБ-инфекции основным резервуаром вируса являются МНПК. Известно, что в латентной фазе, характерной для здоровых вирусоносителей, ВЭБ персистирует в 1 – 50 инфицированных клетках периферической крови на 1 000 000 В-лимфоцитов, тогда как в сыворотке или плазме крови вирус находится ниже предела обнаружения для одного и того же человека [15, 18, 28]. Следовательно, даже здоровые лица могут нести измеримую нагрузку ВЭБ в лейкоцитах периферической крови [19, 27]. Это может затруднять интерпретацию результатов, не давая возможности дифференцировать здоровое носительство от активной инфекции [4]. По данным литературы, у клинически здоровых индивидов ВН составляет менее 100 копий ДНК на 10^5 клеток [15]. Данные об уровне ВН ВЭБ при ИМ противоречивы. Одни авторы указывают на отсутствие диагностически значимого уровня ВН в МНПК при ИМ [4]. Другие исследователи свидетельствуют о том, что клинически значимая концентрация ДНК ВЭБ в лейкоцитах периферической крови определена и позволяет дифференцировать заболевания, ассоциированные и не ассоциированные с ВЭБ. Однако представленные ранее пороговые значения в виде $10^{2,5}$ копий генома ВЭБ/мкг ДНК [15] или $1,6 \times 10^4$ копий/ 10^6 клеток [22] трудно сопоставимы.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ДНК ВЭБ обнаруживается в лейкоцитах крови пациентов с ИМ, не связанным с ВЭБ, и у здоровых вирусоносителей, однако ВН в данных группах значительно ниже, чем у пациентов с ИМ ВЭБ-этиологии. На основе использованной в данной работе аналитической системы для ПЦР (описание приведено в разделе «Материалы и методы») установлено пороговое значение ВН ВЭБ на уровне 41 копия/ 10^5 клеток ($1,6 \lg$ копий ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). В диагностическом аспекте дан-

ный количественный критерий является приемлемым: чувствительность — 0,85; специфичность — 0,90; частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов — 10% и 15%. Отметим, что полученные характеристики не уступают описанным ранее в литературе показателям чувствительности и специфичности определения ДНК ВЭБ в плазме крови. Рассчитанный относительный риск активной ВЭБ-инфекции у детей при высокой ВН (равной или больше указанного порогового значения) в 8,5 раз выше по сравнению с теми, у кого концентрация ДНК ВЭБ определяется на низком уровне (ОР 8,5; 95% ДИ: 3,7 — 19,7; $p < 0,001$).

В целом, по оценкам экспертов, измерение ВН ВЭБ демонстрирует высокую степень межлабораторной вариации для одной и той же пробы (до 5,66 lg копий/мл) [29]. В числе возможных причин таких различий отмечается отсутствие стандартных лабораторных протоколов подготовки образцов, широкий ассортимент наборов для ПЦР-РВ и оборудования, а также представление результатов количественного анализа в разных единицах измерения [18]. Таким образом, пороговые значения ВН, используемые для диагностики ВЭБ, могут различаться, о чем необходимо знать практикующим врачам [19]. Также отметим, что в российских публикациях, посвященных клинико-лабораторной характеристике и диагностике ИМ, включая метод ПЦР, встречаются работы, которые не содержат сведений об использованных материалах и реагентах для определения ДНК ВЭБ, лимитируя сравнительный анализ полученных данных [4, 9].

Несмотря на то, что ВОЗ разработан первый стандарт количественного теста на ДНК ВЭБ [29], в России этот анализ до сих пор остается не стандартизован. Следует отметить, что пороговые значения, хотя и представленные в настоящем исследовании в двух единицах измерения, все же могут иметь ограничения для общего использования. Требуется их валидация при работе с другими диагностическими наборами и реагентами для ПЦР-РВ.

В целом, по результатам проведенного исследования на основе количественного определения ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови детей предложена диагностическая стратегия, которая может быть рекомендована к применению в лабораторной и клинической практике, а также научно-исследовательской работе для лабораторного подтверждения активной ВЭБ-инфекции, а также ИМ как ее основной клинической формы. Предлагаемый методический подход ориентирован на проведение дифференциальной диагностики латентной и активной ВЭБ-инфекции и этиологическую верификацию ИМ при выявлении ДНК вируса в лейкоцитах крови детей разных возрастных групп в ранние сроки от начала клинических проявлений заболевания.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости совершенствования ранней диагностики ИМ, в том числе с использованием новых лабораторных критериев. Выявлено, что гиподиагностика ИМ на догоспитальном этапе составляет $45,7 \pm 5,2\%$. У детей, поступивших в стационар позднее, предварительный диагноз на догоспитальном и госпитальном этапах поставлен значительно точнее. Дети в возрасте 7 — 17 лет, несмотря на среднетяжелое течение ИМ, поступают в стационар в более поздние сроки от начала клинических проявлений, чем дети 1 — 6 лет.

2. Показано, что в лейкоцитах крови пациентов с ВЭБ-ИМ ВН значительно выше таковой у пациентов с ИМ другой этиологии или здоровых доноров (190 [80; 601] копий/ 10^5 клеток (2,3 [1,9; 2,8] lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток)).

3. Установлена взаимосвязь между ВН и вероятностью выявления активной ВЭБИ у пациента. Пороговым значением ВН является 41 копия/ 10^5 клеток (или 1,6 lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). Применение такого порога позволяет достичь высоких значений специфичности и чувствительности (0,90 и 0,85, соответственно).

4. ВН ≥ 41 копии/ 10^5 клеток (или 1,6 lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток) ассоциирована с повышенным в 8,5 раз риском выявления активной ВЭБИ по сравнению с пациентами, у которых ВН < 41 копии/ 10^5 клеток (или 1,6 lg ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток). Установленное пороговое значение может использоваться в клинической практике в качестве дополнительного лабораторного критерия при диагностике ИМ и его этиологической расшифровке в соответствии с МКБ-10. Возможным ограничением его использования является количественное определение ДНК ВЭБ с помощью реагентов и диагностических наборов, отличающихся от тех, которые применялись в данной работе.

5. На общенациональном уровне необходимо проведение стандартизации количественного определения ДНК ВЭБ для получения сопоставимых результатов ВН и установления ее диагностически значимых значений.

В целом, полученные результаты создают предпосылки для более интенсивного внедрения количественных исследований ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови как в контексте совершенствования ранней диагностики ИМ и его этиологической расшифровки, так и в разрезе детализации особенностей течения ВЭБ-инфекции. В представленной работе содержится методология определения порогового значения вирусной нагрузки ВЭБ, которая может использоваться для решения сходных задач в отношении других социально-значимых заболеваний вирусной этиологии.

Литература

1. Мартынова, Г.П. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [Электронный ресурс] / Г.П. Мартынова [и др.]. Код протокола: 91500.11. B27.001-2013. Доступно по ссылке: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения 21.03.2022).
2. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О. И. Демина [и др.] // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 62–72.
3. Шамшева, О.В. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ / О. В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции. — 2017. — Т. 16, № 2. — С. 5–12.
4. Демина, О.И. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза / О. И. Демина [и др.] // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 29–37.
5. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(12):3709-16.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с. — Доступно по ссылке: https://www.gospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (дата обращения 21.03.2022).
7. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. — 2018. — № 10. — С. 50–54.
8. Попкова, М.И. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период / М.И. Попкова, О.В. Уткин // Здоровье населения и среда обитания. — 2021. — № 4. — С. 79–86.
9. Тимченко, В.Н. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. — 2018. — Т. 9, № 6. — С. 77–82.
10. Хакизimana, Ж.К. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях / Ж.К. Хакизimana [и др.] // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 23-28.
11. Демина, О.И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О.И. Демина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2020. — Т. 65, № 1. — С. 37–44.
12. Никольский, М.А. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей / М.А. Никольский, Е.Д. Соколова, Д.А. Лиознов // *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. — 2016. — № 3. — С. 24–28.
13. Михнева, С.А. Оценка качества клинической диагностики инфекционного мононуклеоза. / С.А. Михнева [и др.] // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17, № 8. — С. 54–57.
14. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci.* 2021 Jul;78(3):107-16.
15. Львов, Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2013. — №3. — С. 24–32.
16. Kawada J, Kamiya Y, Sawada A, et al. Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus—Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases. *The Journal of Infectious Diseases.* 2019 Oct;220(8):1307–11.
17. Kedi W, Dongjiang X, Zhi L, et al. The rational specimen for the quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA load. *Clin Chem Lab Med.* 2019 Apr;57(5):759-65.
18. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun;8:211.
19. Kimura H, Kwong YL. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Front Oncol.* 2019 Feb;9:62.
20. Shi T, Huang L, Luo L, et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease. *J Med Virol.* 2021 Jun;93(6):3824-34.
21. Meng LJ, Yu FY, Wang J, Zhang H. [The application of quantitative analysis of EBV DNA loads in plasma and peripheral blood mononuclear cells in Epstein-Barr Virus infection-related diseases in children]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021 Sep;55(9):1083-8.
22. Yu S, Yang Q, Wu J, et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study. *J Infect.* 2021 Jan;82(1):105-11.
23. Holden DW, Gold J, Hawkes CH, et al. Epstein Barr virus shedding in multiple sclerosis: Similar frequencies of EBV in saliva across separate patient cohorts. *Mult Scler Relat. Disord.* 2018 Oct;25:197–9.
24. Byrne CM, Johnston C, Orem J, et al. Examining the dynamics of Epstein-Barr virus shedding in the tonsils and the impact of HIV-1 coinfection on daily saliva viral loads. *PLoS Comput Biol.* 2021 Jun;17(6):e1009072.
25. Kasifoglu N, Oz S, Dinleyici EC, et al. Comparison of Methods Used for the Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infections in Children. *Pol J Microbiol.* 2018 Mar;67(1):81-8.
26. Пермякова, А.В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А.В. Пермякова, И.И. Львова, А.Ю. Дерюшева // Пермский медицинский журнал. — 2017. — Т. XXXIV, № 5. — С. 63–68.
27. Попкова, М.И. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В / М.И. Попкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 6. — С. 1057–1066.
28. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity.* 1998 Sep;9(3):395-404.
29. Hayden RT, Sun Y, Tang L, et al. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. *J Clin Microbiol.* 2017 Feb;55(2):423-30.

References

1. Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Mazankova L.N., Sharipova E.V. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 21]. Protocol code: 91500.11. B27.001-2013 (In Russian). Available from: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf>
2. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. *Infektsionnye Bolezni.* 2020; 18(3): 62–72 (In Russian).
3. Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Novosad E.V., Simonova E.V., et al. *Detskie Infektsii.* 2017; 16(2): 5-12 (In Russian).

4. Demina O. I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. *Detskie Infektsii*. 2020; 19(2): 29-37 (In Russian).
5. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(12):3709-16.
6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report [Internet]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021 [cited 2022 Mar 21] (In Russian). Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
7. Mikhneva S.A., Martinov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. *Zdorov'e naseleniâ i sreda obitaniâ*. 2018; 10(307): 50-4 (In Russian).
8. Popkova M.I., Utkin O.V. *Zdorov'e naseleniâ i sreda obitaniâ*. 2021; (4): 79-86 (In Russian).
9. Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V., Pavlova E.B., Kaplina T.A., Fedorova A.V., et al. *Pediatr (St. Petersburg)*. 2018; 9(6): 77-82 (In Russian).
10. Hakizimana J.K., Timchenko V.N., Shakmaeva M.A., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bannova S.L., et al. *Detskie Infektsii*. 2020; 19(2): 23-8 (In Russian).
11. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(1): 37–44 (In Russian).
12. Nikolskiy M.A., Sokolova E.D., Lioznov D.A. *Consilium Medicum. Pediatrya (Pril.)*. 2016; (3): 24-8 (In Russian).
13. Mikhneva S.A., Martynov Yu.V., Popova T.I., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17(8): 54-7 (In Russian).
14. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci*. 2021 Jul;78(3):107-16.
15. Lvov N.D., Dudukina E.A. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2013; (3): 24-32 (In Russian).
16. Kawada J, Kamiya Y, Sawada A, et al. Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus—Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019 Oct;220(8):1307–11.
17. Kedi W, Dongjiang X, Zhi L, et al. The rational specimen for the quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA load. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Apr;57(5):759-65.
18. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018 Jun;8:211.
19. Kimura H, Kwong YL. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Front Oncol*. 2019 Feb;9:62.
20. Shi T, Huang L, Luo L, et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease. *J Med Virol*. 2021 Jun;93(6):3824-34.
21. Meng LJ, Yu FY, Wang J, Zhang H. [The application of quantitative analysis of EBV DNA loads in plasma and peripheral blood mononuclear cells in Epstein-Barr Virus infection-related diseases in children]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2021 Sep;55(9):1083-8.
22. Yu S, Yang Q, Wu J, et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study. *J Infect*. 2021 Jan;82(1):105-11.
23. Holden DW, Gold J, Hawkes CH, et al. Epstein Barr virus shedding in multiple sclerosis: Similar frequencies of EBV in saliva across separate patient cohorts. *Mult Scler Relat. Disord*. 2018 Oct;25:197–9.
24. Byrne CM, Johnston C, Orem J, et al. Examining the dynamics of Epstein-Barr virus shedding in the tonsils and the impact of HIV-1 coinfection on daily saliva viral loads. *PLoS Comput Biol*. 2021 Jun;17(6):e1009072.
25. Kasifoglu N, Oz S, Dinleyici EC, et al. Comparison of Methods Used for the Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infections in Children. *Pol J Microbiol*. 2018 Mar;67(1):81-8.
26. Permyakova A.V., Lvova I.I., Deryusheva A.Yu. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 34(5): 63–8 (In Russian).
27. Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Sakharnov N.A., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Kulova E.A. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(6): 1057–66 (In Russian).
28. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*. 1998 Sep;9(3):395-404.
29. Hayden RT, Sun Y, Tang L, et al. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. *J Clin Microbiol*. 2017 Feb;55(2):423-30.

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

Филатова Елена Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: filatova@nniem.ru

Соболева Евгения Ангреевна — врач-инфекционист Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(831) 214-0-214, e-mail: Fullofcarrot@rimunn.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

Кулова Екатерина Александровна — врач-инфекционист, аллерголог-иммунолог «Тонуса Кроха и семейной стоматологии», к.м.н.; тел.: 8(831)411-11-55, e-mail: dr_kulova@mail.ru

Сахарнов Николай Александрович — 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: saharnov@nniem.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

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ АПОПТОЗА CD4+ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КРИПТОСПОРИДИОЗОМ

Е.Г. Старикова¹, О.В. Воронкова¹, Н.И. Шубина², Ю.В. Стариков³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Медицинская санитарная часть № 2, Томск, Россия

³ Томская областная клиническая больница, Томск, Россия

Features of CD4+ lymphocytes apoptosis in children with cryptosporidiosis

E.G. Starikova¹, O.V. Voronkova¹, N.I. Shubina², Yu.V. Starikov³

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Medical Unit № 2, Tomsk, Russia

³ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

Резюме

Цель: выявление особенностей апоптоза CD4+ лимфоцитов при криптоспориidioзе у детей.

Материалы и методы: кал для выявления криптоспоридий и венозная кровь для изучения апоптоза лимфоцитов. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови и культивировали в полной питательной среде. Клетки инкубировали в течение 24 ч с индукторами рецепторного и митохондриального путей апоптоза – TNF α и дексаметазоном.

Результаты: криптоспоридии были обнаружены в 35% случаев острой кишечной инфекции у детей. Количество лимфоцитов с цитофлуориметрическими признаками апоптоза в группе криптоспориidioз-позитивных пациентов не отличалось от такового у пациентов без криптоспориidioза ($p=0,421$). Не было установлено межгрупповых различий в количестве CD4+лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Fas-рецептор ($p=0,462$). В культурах, инкубируемых в присутствии дексаметазона, было зарегистрировано снижение количества апоптотически измененных CD4+ лимфоцитов только в группе криптоспориidioз-позитивных пациентов ($p=0,028$).

Заключение: в исследовании было показано, что при криптоспориidioзе изменяется чувствительность CD4+ клеток к индукции митохондриального пути апоптоза в пользу замедления указанного варианта клеточной гибели.

Ключевые слова: криптоспориidioз, апоптоз, митохондриальный путь апоптоза, рецепторный путь апоптоза.

Введение

Криптоспориidioз является протозойным заболеванием, характеризующимся поражением желудочно-кишечного тракта. Симптоматика криптоспориidioза варьирует от диареи с тенденцией к самоизлечению до множественного поражения вис-

Abstract

The aim of this study was to identify the features of CD4+ lymphocytes apoptosis in children with cryptosporidiosis. Feces for the detection of cryptosporidium and venous blood for the study of lymphocytes apoptosis were the material of the study. Mononuclear leukocytes were isolated from venous whole blood and cultured in a complete culture medium. Cells were incubated for 24 hours with inducers of the receptor (TNF α) and mitochondrial pathways of apoptosis (dexamethasone).

Cryptosporidia have been found in 35% of acute intestinal infections in children. The number of lymphocytes with cytofluorimetric signs of apoptosis in the group of cryptosporidiosis-positive patients did not differ from that in patients without cryptosporidiosis ($p=0.421$). There were no intergroup differences in the number of CD4+ lymphocytes expressing the Fas receptor on their surface ($p=0.462$). In cultures incubated in the presence of dexamethasone, a decrease in the number of apoptotically altered CD4+ lymphocytes was registered only in the group of cryptosporidiosis-positive patients ($p=0.028$).

The study showed that in cryptosporidiosis, the sensitivity of CD4+ cells to the induction of the mitochondrial pathway of apoptosis changes in favor of slowing down this variant of cell death.

Key words: cryptosporidiosis, apoptosis, mitochondrial pathway of apoptosis, receptor pathway of apoptosis.

церальных органов вследствие диссеминации паразита. Группу риска по осложненному течению криптоспориidioза составляют дети младшего возраста, а также лица с иммунодефицитными состояниями, характеризующимися нарушением Т-клеточного ответа (ВИЧ-инфекция, синдром сочетанного иммунодефицита, CD4+ -лимфоцитопении и др.) [1, 2].

Известно, что количество Т-леток при остром воспалении регулируется за счет запрограммированной гибели активированных лимфоцитов (АГИК — активированная гибель иммунных клеток). В основном АГИК реализуется за счет механизмов внешнего Fas/FasL пути апоптоза. Наряду с этим, гибель Т-лимфоцитов может быть реализована запуском Bcl-2-опосредованного апоптотического пути за счет активации VH3-only-белков Vim и Puma. Это вариант так называемой автономной гибели активированных Т-клеток. Апоптоз лимфоцитов минимизирует повреждение здоровых тканей, опосредованное иммунными эффекторными молекулами (воспалительные цитокины, иммунные комплексы, перфорин-гранзимы) [3]. Ряд экспериментальных исследований на мышах демонстрируют изменения Т-клеточного ответа после ингибирования каспаз, а также повышение выживаемости животных при моделировании протозойных инфекций [4, 5]. Другие данные свидетельствуют о том, что ингибция Fas-опосредованного апоптоза приводила к повышению смертности мышей при инфицировании трипаносомой *T. cruzi* [6].

В настоящее время данные о влиянии криптоспоридий на механизмы гибели Т-лимфоцитов *in vivo* отсутствуют.

Цель исследования — установить особенности апоптоза CD4⁺ лимфоцитов при криптоспоридиозе у детей.

Задачи исследования:

1. Определить наличие криптоспоридий у детей, госпитализированных с признаками острой кишечной инфекции.
2. Оценить базовый уровень апоптоза лимфоцитов при криптоспоридиозе и без него.
3. Оценить влияние индукторов митохондриального и рецепторного путей клеточной гибели на апоптоз лимфоцитов при криптоспоридиозе.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование являлось одноцентровым, одномоментным, выборочным, контролируемым. Изучение параметров апоптоза лимфоцитов у больных носило наблюдательный характер (рис.).

Критерии включения:

- дети в возрасте до 5 лет включительно, госпитализированные в инфекционный стационар в порядке оказания скорой медицинской помощи с признаками ОКИ (повышение температуры до 38–39°C, жидкий водянистый стул от 3 до 10 раз/сут, слабость, снижение аппетита и/или рвота);
- получение письменного информированного согласия на участие ребенка в исследовании от его родителя (законного представителя).

Критерии невключения:

- наличие доброкачественных и злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, хронических инфекционных заболеваний.

Материалом исследования служил кал для выявления криптоспоридий и венозная кровь для изучения апоптоза лимфоцитов. Венозную кровь забирали утром натощак из локтевой вены в количестве 1 мл, стабилизировали K₃ЭДТА (забор крови для исследования осуществляли одновременно с забором крови для проведения необходимых анализов (клинического, биохимического и др.) в соответствии с планом обследования пациента).

Для определения наличия криптоспоридий в кале концентрировали ооцисты с применением устройства одноразового использования Mini Parasep (Diasys LTD, США). Приготовление препаратов осуществляли следующим образом: на обезжиренное предметное стекло наносили осадок, полученный после концентрирования кала, и высушивали на воздухе. Препараты окрашивали по Цилю — Нильсену (Эколаб, Россия). Окрашенные препараты микроскопировали с иммерсионной системой на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Ооцисты криптоспоридий идентифицировали как округлые образования красного цвета диаметром 3–5 мкм.

Мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования. Выделенные клетки ресуспендировали в полной питательной среде (90% RPMI-1640, 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Gibco Invitrogen», США), 0,3 мг/мл L- глутамин, 100 мкг/мл гентамицина).

Клетки инкубировали в течение 24 ч с индукторами рецепторного и митохондриального путей апоптоза — TNF (BD Bioscience, США) в конечной концентрации 30 нг/мл и дексаметозоном (KRKA, Словения) в конечной концентрации 5 моль/мл соответственно.

Определение количества клеток, вступивших в апоптоз, проводили с использованием PE-меченного аннексина V и 7-AAD (PI) (BD Bioscience, США) на проточном цитофлуориметре (BD Accuri C6 plus, США). Определение клеток, несущих CD4-, CD3-, Fas-рецептор, проводили с использованием моноклональных антител к человеческим CD4, CD95 (Fas/Apo-1) (BD Bioscience, США) методом проточной лазерной цитометрии.

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (Me) и межквартильного интервала (Q25;Q75). Межгрупповое сравнение количественных показателей зависимых выборок проводилось с ис-



Рис. Дизайн исследования. Экспериментальное двойное слепое исследование проводилось с использованием клеток крови, полученных от пациентов

пользованием критерия Фридмана. Внутригрупповое сравнение количественных показателей 2 зависимых выборок проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение количественных показателей 2 независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при значении коэффициента достоверности менее 0,05.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие 17 детей (8 мальчиков и 9 девочек), медиана возраста 19 (8; 30) мес. Все дети были госпитализированы с жалобами на повышение температуры (38,5 (37,7; 39,0)°С), боль в животе, слабость и снижение аппетита. У всех 17 (100%) пациентов зарегистрирован симптом диареи – жидкий водянистый стул от 3

до 10 раз/сут; количество дефекаций на момент поступления в стационар составило 4 (2; 7) раза в сутки.

У 6 из 17 детей с ОКИ в кале были обнаружены ооцисты криптоспоридий. Для изучения особенностей апоптоза CD4+ лимфоцитов были сформированы 2 группы: в первую группу вошли криптоспоридиоз-положительные пациенты (6 человек), во вторую – криптоспоридиоз-негативные пациенты (11 человек). Ранее нами было показано, что этиологическая структура ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, и ОКИ у криптоспоридиоз-отрицательных детей не различалась. Криптоспоридии определялись вместе с другими возбудителями кишечных инфекций (ротавирус, сальмонеллы, стафилококки и др.) в 73% случаев. В качестве единственного инфекционного агента криптоспоридии регистрировались у 7% пациентов. При

этом при поступлении в стационар у детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, отмечен более высокий уровень лейкоцитов крови, по другим клиническим показателям (температура тела, СОЭ, число дефекаций) различий между группами выявлено не было [7]. Таким образом, установленные различия в клинической картине между группами не могут оказать влияние на результаты исследования апоптоза CD4+ лимфоцитов.

При анализе количества лимфоцитов с цитофлуориметрическими признаками апоптоза не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий исследуемого показателя ($p=0,421$) (табл. 1). Количество CD4+ клеток, экспрессирующих Fas-рецептор (CD95) также не различалось в группах больных с криптоспоридиозом и без него ($p=0,462$).

Добавление в культуральную клеточную среду индуктора апоптоза TNF-лиганда не привело к изменению количества лимфоцитов с цитофлуориметрическими признаками апоптоза как в группе больных криптоспоридиозом, так и у криптоспоридиоз-негативных пациентов (табл. 1). В культурах, инкубируемых в присутствии дексаметозона, было зарегистрировано снижение количества апоптотически измененных CD4+ лимфоцитов только в группе криптоспоридиоз-позитивных пациентов ($p=0,028$). Аналогичное воздействие на клетки пациентов без криптоспоридиоза не

приводило к изменению показателя программированной гибели лимфоцитов крови ($p=0,594$) (табл. 2).

Обсуждение

Активность как клеточного, так и гуморального иммунного ответа в большой степени зависит от интенсивности программированной клеточной гибели. При воспалительной реакции количество Т- и В-лимфоцитов, специфических к чужеродному антигену, может увеличиваться в несколько сотен раз. Большинство лимфоцитов дифференцируются в эффекторные клетки (хелперы, цитотоксические, антителообразующие) и уничтожают патоген как напрямую, так и посредством активации клеток врожденного иммунитета. После реализации своих специфических функций эффекторные клетки должны быть удалены посредством апоптоза, поскольку являются потенциально опасными. Этим обеспечивается нормальное функционирование периферических лимфоидных органов, формируется плацдарм для обеспечения иммунного ответа при последующих инфекциях [8].

Первые доказательства того, что изменения активности рецептор-опосредованного апоптоза Т-лимфоцитов оказывают неблагоприятное влияние на иммунный ответ при паразитарных инвазиях, были получены на Fas-, FasL- и TNF-дефицитных мышах, зараженных лейшманиями.

Таблица 1

Уровень апоптоза и экспрессии CD95 рецептора у больных с ОКИ

Показатель	Криптоспоридиоз-позитивные пациенты (n=6)	Криптоспоридиоз-негативные пациенты (n=11)	p
Апоптоз CD4+ лимфоцитов	12,8 (9,6; 14,5)	7,8 (7,1; 11,9)	0,421
Количество CD95+ CD4+ лимфоцитов	17,1 (11,4; 25)	25,3 (11,8; 39,3)	0,462

Таблица 2

Уровень индуцированного апоптоза CD4+ лимфоцитов при криптоспоридиозе

Показатель	Количество CD4+ лимфоцитов с цитофлуориметрическими признаками апоптоза			Межгрупповые различия	Внутригрупповые различия
	Без стимуляции, %	При воздействии TNF, %	При воздействии дексаметозона, %		
Криптоспоридиоз-позитивные пациенты (n=6)	11,3 (8,4; 14,5)	9,3 (7,3; 13,2)	7,1 (5,6; 8,6)	$p=0,042$	$p_1=0,500$; $p_2=0,028$
Криптоспоридиоз-негативные пациенты (n=11)	9,1 (7,7; 11,9)	9,8 (6,9; 13,6)	10,2 (6,1; 13,4)	$p=0,529$	$p_1=0,722$; $p_2=0,594$

p_1 — достоверность различий при сравнении значений при индукции TNF и без стимуляции; p_2 — достоверность различий при сравнении значений при индукции дексаметазоном и без стимуляции.

У генетически-модифицированных мышей паразитемия была выше, как и выраженность кожных инфильтратов по сравнению с диким типом мышей [9].

Было показано, что подавление Fas-сигнального пути апоптоза Т-лимфоцитов ассоциировано с низкой выживаемостью мышей при инвазии, вызванной *Trypanosoma cruzi*. Так, у животных на фоне интенсивного воспаления почек было зарегистрировано изменение цитокинового профиля крови, свидетельствующего о развитии непротективного при трипаносомозе Th2-иммунного ответа [10]. В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные о клинических либо экспериментальных исследованиях механизмов апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток при криптоспорициозной инвазии.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что у детей с ОКИ уровень апоптоза лимфоцитов крови, оцениваемый по экспрессии Fas-рецептора на CD4+ клетках, не зависел от этиологического варианта заболевания. Дополнительная активация апоптоза TNF-лигандом при культивировании клеток *in vitro* не приводила к изменению уровня апоптоз-позитивных клеток у всех обследованных пациентов. Снижение активности апоптоза Т-лимфоцитов у больных криптоспорициозом наблюдалось при воздействии на клетки дексаметазоном, что свидетельствует о нарушении митохондриального, но не рецептор-зависимого пути апоптоза. Можно предположить два возможных механизма, лежащих в основе подавления апоптотической активности клеток: увеличение содержания антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL) либо снижение концентрации проапоптотических протеинов (Bax, Bad, Bim, PUMA). Известно, что митохондриальный путь апоптоза в иммунокомпетентных клетках запускается в результате снижения уровня цитокинов, ответственных за выживание лимфоцитов, таких как IL-4, IL-13 [11, 12].

Дефицит факторов выживания после экспансии активированных Т-лимфоцитов индуцирует экспрессию белка Bim в этих клетках, что приводит к ингибированию антиапоптотического влияния протеинов Bcl-2 и Bcl-xL на Bax и Bak. Совместно с Fas-зависимыми механизмами Bim-опосредованный апоптоз отвечает за удаление эффекторных клонов Т-клеток [13].

Одним из примеров влияния Bim-опосредованной клеточной гибели на активность иммунного ответа при паразитарной инвазии является мышьяная модель лейшманиоза, вызванного *Leishmania major*. Было показано, что в организме зараженных мышей наблюдалась длительная персистенция небольшого количества паразитов в защищенных клеточных нишах, находящихся под регуляторным контролем Т-лимфоцитов, активно

продуцирующих IL-10. Это способствовало хронизации заболевания и формированию лекарственно-резистентных штаммов паразитов [14]. Полное избавление от паразитов достигалось путем выключения белка Bim у модельных животных, которое способствовало увеличению количества IFN γ -продуцирующих CD4+ -клеток в месте инфекции, дренажу лимфатических узлов и формированию невосприимчивости к повторной инвазии [15].

Результаты проведенного нами исследования позволяют предположить, что потенциальное (*in vitro*) снижение активности митохондриального пути апоптоза Т-лимфоцитов является одной из защитно-приспособительных реакций и имеет важное значение для эффективной элиминации паразитов и предотвращения хронизации инвазии у иммунокомпетентных лиц.

Заключение

Уровень апоптоза лимфоцитов крови не зависит от инфицирования криптоспоридами при ОКИ у детей. При *in vitro* культивировании лимфоцитов, полученных от криптоспорициоз-позитивных пациентов, наблюдалось снижение активности апоптоза Т-лимфоцитов, реализуемого по митохондриальному, но не по рецептор-зависимому пути. Обнаруженная в исследовании способность криптоспорицидий влиять на митохондриальный путь реализации апоптоза CD4+ лимфоцитов может быть использована для разработки лекарственных средств, направленных на элиминацию криптоспорицидий.

Источник финансирования

Исследование выполнено на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (оговор № 14W01.17.3455-МД).

Литература

1. Старикова, Е.Г. Криптоспоридии и макроорганизм: факторы, влияющие на развитие криптоспорициоза / Е.Г. Старикова [и др.] // Вестник РАМН. — 2017. — Т.72, № 6. — С. 420–427. — doi: 10.15690/vramn888
2. Sabir, M.J., Low, R., Hall, N. et al. A Bioinformatics Approach to Identifying Potential Biomarkers for Cryptosporidium parvum: A Coccidian Parasite Associated with Fetal Diarrhea / M.J. Sabir // Vaccines (Basel). — 2021. — Vol.9. — P. 1427-1432. doi: 10.3390/vaccines9121427
3. Zhan Y, Carrington EM, Zhang Y, et al. Life and Death of Activated T Cells: How Are They Different from Naïve T Cells? Front. Immunol. 2017; 8:1809. doi: 10.3389/fimmu.2017.01809
4. Silva GK, Costa RS, Silveira TN, et al Apoptosis-Associated Speck-like Protein Containing a Caspase Recruitment Domain Inflammasomes Mediate IL-1 Response and Host Resistance to Trypanosoma cruzi Infection. The Journal of Immunology. 2013; 191(6): P 3373 -3383. doi:10.4049/jimmunol.1203293
5. Mammari N, Halabi MA, Yaacoub S. Toxoplasma gondii Modulates the Host Cell Responses: An Overview of Apopto-

sis Pathways. *BioMed Research International*. 2019; (11):1-10. doi:10.1155/2019/6152489

6. Vasconcelos, J.R., Bruna-Romero, O., Araujo, A.F., et al. Pathogen-induced proapoptotic phenotype and high CD95 (Fas) expression accompany suboptimal CD8+ T-cell response: reversal by adenoviral vaccine / J.R. Vasconcelos// *PLoS Pathog.* – 2012. Vol.8. – P.26-34. doi:10.1371/journal.ppat.1002699.

7. Старикова, Е.Г. Распространенность и клинико-лабораторные особенности криптоспориديоза у детей в возрасте до 5 лет: одномоментное исследование госпитальных случаев острой кишечной инфекции / Е.Г. Старикова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 316-322. – doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925

8. Citro, A., Barnaba, V., Martini, H. From T cell apoptosis to chronic immune activation in inflammatory diseases / A. Citro // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2014. – Vol.164. – P.140-146. doi: 10.1159/000363385.

9. Oliveira, C.F., Manzoni-de-Almeida, D., Mello, P.S., et al. Characterization of chronic cutaneous lesions from TNF-receptor1-deficient mice infected by *Leishmania major* / C.F. Oliveira// *Clin Dev Immunol.* – 2012: 865708. doi: 10.1155/2012/865708.

10. Cardoso MS, Reis-Cunha JL, Bartholomeu DC. Evasion of the Immune Response by *Trypanosoma cruzi* during acute infection. *Front. Immunol.* 2016; 6:659. doi: 10.3389/fimmu.2015.00659

11. Song, X., Traub, B., Shi, J., Kornmann, M. Possible Roles of Interleukin-4 and -13 and Their Receptors in Gastric and Colon Cancer / X. Song// *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. – P. 727-735. doi: 10.3390/ijms22020727

12. Lupi, L.A., Delella, F.K., Cuciolo, M.S. et al. P-MAPA and Interleukin-12 Reduce Cell Migration/Invasion and Attenuate the Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Response in Ovarian Cancer SKOV-3 Cells: A Preliminary Study / L.A. Lupi// *Molecules.* – 2020. – Vol.25. P. 5 – 14. doi: 10.3390/molecules25010005

13. Magerus-Chatinet, A., Rieux-Laucat, F. In Vitro Evaluation of the Apoptosis Function in Human Activated T Cells / A. Magerus-Chatinet// *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol.1557. P. 33-40. doi: 10.1007/978-1-4939-6780-3_4.

14. Pagan, A.J., Peters, N.C., Debrabant, A., et al. Tracking antigen-specific CD4(+) T cells throughout the course of chronic *Leishmania major* infection in resistant mice / A.J. Pagan // *Eur J Immunol.* – 2012. – Vol.43. – P.427–438. doi: 10.1002/eji.201242715.

15. Herold, M. J., Stuchbery, R., Mérimo, D., Willson, T., Strasser, A., Hildeman, D., & Bouillet, P. Impact of conditional deletion of the pro-apoptotic BCL-2 family member BIM in mice. *Cell Death & Disease*. 2014; 5(10), e1446–e1446. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.409>

References

1. Starikova EG, Voronkova OV, Kovshirina YuV, et al. Cryptosporidia and macroorganism: factors that influence on the development of cryptosporidiosis. *Vestnik RAMN*. 2017; 72(6): 420-427. (in Russ). doi: 10.15690/vramn888

2. Sabir, M.J., Low, R., Hall, N. et al. A Bioinformatics Approach to Identifying Potential Biomarkers for *Cryptosporidium parvum*: A Coccidian Parasite Associated with Fetal Diarrhea / M.J. Sabir // *Vaccines (Basel)*. – 2021. - Vol.9. – P. 1427-1432. doi: 10.3390/vaccines9121427

3. Zhan Y, Carrington EM, Zhang Y, et al. Life and Death of Activated T Cells: How Are They Different from Naïve T Cells? *Front. Immunol.* 2017; 8:1809. doi: 10.3389/fimmu.2017.01809

4. Silva GK, Costa RS, Silveira TN, et al Apoptosis-Associated Speck-like Protein Containing a Caspase Recruitment Domain Inflammasomes Mediate IL-1 Response and Host Resistance to *Trypanosoma cruzi* Infection. *The Journal of Immunology*. 2013; 191(6): P 3373 -3383. doi:10.4049/jimmunol.1203293

5. Mammari N, Halabi MA, Yaacoub S. *Toxoplasma gondii* Modulates the Host Cell Responses: An Overview of Apoptosis Pathways. *BioMed Research International*. 2019; (11):1-10. doi:10.1155/2019/6152489

6. Vasconcelos, J.R., Bruna-Romero, O., Araujo, A.F., et al. Pathogen-induced proapoptotic phenotype and high CD95 (Fas) expression accompany suboptimal CD8+ T-cell response: reversal by adenoviral vaccine / J.R. Vasconcelos// *PLoS Pathog.* - 2012. Vol.8. – P.26-34. doi:10.1371/journal.ppat.1002699.

7. Starikova E.G., SHubina N.I., Voronkova O.V., Kovshirina YU.V., YArvojev N.D. / *Rasprostranennost' i kliniko-laboratornye osobennosti kriptosporidioza u detej v vozraste do 5 let: odnomomentnoe issledovanie gospiatal'nyh sluchaev ostroj kishhechnoj infekcii* // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. – 2018. – Т.17. - № 4. - S.316-322. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925

8. Citro, A., Barnaba, V., Martini, H. From T cell apoptosis to chronic immune activation in inflammatory diseases / A. Citro // *Int Arch Allergy Immunol.* - 2014. – Vol.164. – P.140-146. doi: 10.1159/000363385.

9. Oliveira, C.F., Manzoni-de-Almeida, D., Mello, P.S., et al. Characterization of chronic cutaneous lesions from TNF-receptor1-deficient mice infected by *Leishmania major* / C.F. Oliveira// *Clin Dev Immunol.* - 2012: 865708. doi: 10.1155/2012/865708.

10. Cardoso MS, Reis-Cunha JL, Bartholomeu DC. Evasion of the Immune Response by *Trypanosoma cruzi* during acute infection. *Front. Immunol.* 2016; 6:659. doi: 10.3389/fimmu.2015.00659

11. Song, X., Traub, B., Shi, J., Kornmann, M. Possible Roles of Interleukin-4 and -13 and Their Receptors in Gastric and Colon Cancer / X. Song// *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. – P. 727-735. doi: 10.3390/ijms22020727

12. Lupi, L.A., Delella, F.K., Cuciolo, M.S. et al. P-MAPA and Interleukin-12 Reduce Cell Migration/Invasion and Attenuate the Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Response in Ovarian Cancer SKOV-3 Cells: A Preliminary Study / L.A. Lupi// *Molecules.* – 2020. – Vol.25. P. 5 - 14. doi: 10.3390/molecules25010005

13. Magerus-Chatinet, A., Rieux-Laucat, F. In Vitro Evaluation of the Apoptosis Function in Human Activated T Cells / A. Magerus-Chatinet// *Methods Mol Biol.* - 2017. - Vol.1557. P. 33-40. doi: 10.1007/978-1-4939-6780-3_4.

14. Pagan, A.J., Peters, N.C., Debrabant, A., et al. Tracking antigen-specific CD4(+) T cells throughout the course of chronic *Leishmania major* infection in resistant mice / A.J. Pagan // *Eur J Immunol.* - 2012. – Vol.43. – P.427–438. doi: 10.1002/eji.201242715.

15. Herold, M. J., Stuchbery, R., Mérimo, D., Willson, T., Strasser, A., Hildeman, D., & Bouillet, P. Impact of conditional deletion of the pro-apoptotic BCL-2 family member BIM in mice. *Cell Death & Disease*. 2014; 5(10), e1446–e1446. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.409>

Авторский коллектив:

Старикова Елена Григорьевна — профессор кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(3811)90-11-01 доб. 16-93, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru

Воронкова Ольга Владимировна – профессор кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8 (3811)90-11-01 доб. 19-45, e-mail: voronkova-ov@yandex.ru

Шубина Наталья Ивановна – врач-инфекционист Медико-санитарной части № 2; тел.: 8(3822)90-73-62, e-mail: natalya.i.shubina@gmail.com

Стариков Юрий Витальевич – врач клинической лабораторной диагностики Томской областной клинической больницы, к.м.н.; тел: +7-961-887-53-96, e-mail: to-yuri@yandex.ru

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРЫМ–КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В УЗБЕКИСТАНЕ

С.С. Сайдалиев^{1,2}, Р.И. Касимова^{1,2}, У.Х. Мирзаев¹, Э.И. Мусабаев^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Clinical and laboratory features of the course of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in Uzbekistan

S.S. Saydaliev^{1,2}, R.I. Kasimova^{1,2}, U.Kh. Mirzaev¹, E.I. Musabaev^{1,2}

¹ The Research institute of virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Tashkent, Uzbekistan

² Center for the development of professional qualification of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: изучение клинических и лабораторных особенностей Крым-Конго геморрагической лихорадки в Узбекистане, которые могут быть полезны для профилактики и выявления случаев, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы: это исследование было направлено на изучение клинических и лабораторных характеристик 81 подтверждённого случая Крым-Конго геморрагической лихорадки среди пациентов, которые были госпитализированы в инфекционные стационары Узбекистана с июня 2011 г. по июнь 2018 г. Результаты настоящего исследования основаны на ретроспективном анализе всех подтверждённых пациентов.

Результаты: обследован 81 пациент с Крым-Конго геморрагической лихорадкой, подтверждённой методами иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции. Участниками исследования, в основном, были сельские жители – 73 человека (90%), 7 человек из городов (8,5%), 1 человек (1,5%) – житель столицы, Ташкента. Возраст пациентов колебался от 14 до 66 лет, в среднем $35,9 \pm 12,4$ года. 39,5% (32 человека) больных составляли женщины, остальные 60,5% (49 человек) – мужчины. Летальность составила 23% (19 пациентов) с негостовой разницей между мужчинами и женщинами ($p = 0,8$). Большинство случаев были зарегистрированы в период с июня по сентябрь.

Выводы: Встречаемость Крым-Конго геморрагической лихорадки среди сельских жителей еще раз подтверждает географические особенности и очаговый характер инфекции. Высокая контагиозность заболевания продемонстрирована инфицированием медицинских работников в связи с плотным контактом персонала с больными.

Мы не отметили зависимость смертности от срока от начала заболевания до госпитализации. Однако имелась строгая корреляция смертности с днями пребывания в стационаре, со временем свёртываемости крови и с уровнем сознания пациентов.

Ключевые слова: Крым-Конго геморрагическая лихорадка, клинические проявления, лабораторные показатели.

Abstract

Objective: In this research, the clinical and laboratory characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Uzbekistan were studied. The study is considered useful for prevention and case detection, especially in condition of limited sources.

Materials and Methods: This study was aimed to determine the clinical and laboratory characteristics of 81 confirmed cases of CCHF among patients who were admitted to infectious diseases hospitals in Uzbekistan from June 2011 to June 2018. The results of this study are based on a retrospective analysis of all confirmed patients.

Results: 81 patients with CCHF confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) methods were examined. The research participants were mainly rural residents – 73 people (90%), 7 people from cities (8.5%), 1 person (1.5%) – a resident of the capital – Tashkent. The age of the patients ranged from 14 to 66 years, with an average of 35.9 ± 12.4 years. 39.5% (32 people) of the participants were women, the remaining 60.5% (49 people) were men. Mortality was 23% (19 patients) with an insignificant difference between men and women ($p = 0.8$). Most cases were reported from June to September.

Conclusion: The occurrence of CCHF among rural residents once again confirms the geographical features and focal nature of the infection. The high contagiousness of the disease is demonstrated by the infection of medical workers, due to the close contact of staff with patients.

We did not note the significant relationship between mortality and the period from the onset of the disease to hospitalization. However, there was a strong correlation of mortality with the days of hospital stay, with the blood clotting time and with the level of consciousness of patients.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, clinical manifestations, laboratory parameters.

Введение

Крым-Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ) вызывает особую региональную озабоченность в Узбекистане и многих соседних странах. Множество исторических и современных авторов указывают на наличие ККГЛ в Средней Азии, в частности, в Узбекистане. Актуальность вопроса ККГЛ для Узбекистана до сих пор является высокой в связи с наличием естественных очагов заболевания, а также широкой распространённостью переносчиков — клещей [1–3]. Вышеуказанное обстоятельство усугубляется тем, что нет профилактической вакцинации или этиотропной терапии с доказанной эффективностью.

Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки вызывает острую и тяжёлую трансмиссивную вирусную геморрагическую лихорадку с таким же названием [4, 5]. Большинство случаев заражения людей происходит через укусы клещей-переносчиков, прямой контакт со свежим мясом или кровью домашнего скота. Медицинские работники считаются группой высокого риска по заболеваемости и смертности во время вспышек ККГЛ [6–9]. ККГЛ является эндемическим заболеванием Южной Европы, Африки, Ближнего Востока и Азии [10, 11]. Узбекистан является одним из эндемичных по вирусу регионом [13]. Ведущими симптомами при ККГЛ являются лихорадка ($T > 38,5$, 85%), головная боль (80%) и миалгия (75%). Носовое кровотечение является доминирующим проявлением геморрагии, а низкое количество тромбоцитов в плазме подтверждает, что тромбоцитопения является доминирующим гематологическим признаком ККГЛ в мире [6]. ККГЛ, в основном, заражает продуктивную возрастную группу (средний возраст 27–35 лет) с высоким до 43,3% показателем летальности, что вызывает опасения на будущее [15]. Поскольку нет эффективной вакцины, а также не разработано специфическое лечение против ККГЛ [16], необходимы хорошо спланированные исследования для обзора клинических характеристик ККГЛ с целью организации раннего выявления подозреваемых случаев и своевременного принятия стратегий профилактики и контроля для ограничения распространения инфекции. Раннее выявление случаев особенно важно в странах с ограниченными ресурсами.

Цель исследования — изучение клинических и лабораторных особенностей ККГЛ в Узбекистане, которые могут быть полезны для профилактики и выявления случаев, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы исследования

Это исследование было направлено на выявление клинических и лабораторных характеристик 81 подтверждённого случая ККГЛ среди пациентов,

которые были госпитализированы в инфекционные стационары Узбекистана с июня 2011 г. по июнь 2018 г. Результаты настоящего исследования основаны на ретроспективном анализе всех подтверждённых иммуноферментным анализом (ИФА) и полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) пациентов по отчётам центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Данные были внесены в заранее разработанные стандартизированные формы из письменных медицинских документов.

Определение случая ККГЛ

Для диагностики ККГЛ применяли стандартные определения случая, приведенные в приказе № 631 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 27 декабря 2005 г. «О внедрении стандартных определений случая в систему учета и регистрации отдельных инфекционных заболеваний».

При этом выделены:

Предположительный случай — острое тяжелое заболевание, сопровождающееся высокой лихорадкой и геморрагическим синдромом, характеризующимся по крайней мере 1 из следующих признаков:

- петехиальная сыпь;
- кровоизлияния;
- кровотечения (носовые, маточные, желудочно-кишечные, кровотечения из десен, режее — другие);
- тромбоцитопения ($< 100\ 000$ кл/мм³).

Вероятный случай — случай, соответствующий определению предположительного случая и как минимум с добавлением еще одного признака: пребывание в течение 2 недель до заболевания или проживание на территории природного очага (где регистрируются случаи заболевания людей или животных Крым-Конго геморрагической лихорадкой), а также при наличии одного из нижеследующих факторов:

- укуса клеща;
- контакта с клещом или с кровью из клеща при раздавливании;
- контакта с кровью больного ККГЛ;
- контакта с кровью животных, возможных носителей вируса (зайцы и другие);
- эпидемиологической связи с подтвержденным случаем Крым-Конго геморрагической лихорадки.

Подтвержденный случай как минимум включает одно из нижеследующего:

- выявление антител к вирусу ККГЛ класса IgM или IgG методом ИФА;
- положительный результат ПЦР, работающей в режиме реального времени;
- изоляция вируса из крови больного;
- выявление антигена в патолого-анатомическом материале иммуногистохимическим методом.

Мы оценили все данные по историям болезни и результаты лабораторных исследований любого пациента с положительным тестом на наличие антител или РНК вируса. Поскольку медицинские записи ведутся на двух языковых системах, используемых в Узбекистане (т.е. узбекский и русский), все эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, а также терапевтические характеристики были переведены в формы для сбора данных на одном языке. После этого формы для сбора данных были повторно оценены тремя исследователями отдельно для двойной проверки полученной информации.

Категориальные и непрерывные переменные были описаны как n [%] и среднее стандартное отклонение соответственно. После этого мы использовали U -критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, чтобы сопоставить различия между умершими и выздоровевшими. Для исследования факторов риска, связанных со смертностью в больнице, использовались одно- и многомерные модели логистической регрессии. Двустороннее значение α менее 0,05 считалось статистически значимым. Тщательная статистическая экспертиза была проведена с помощью статистического пакета SPSS Statistics (версия: 26.0.0.0).

Результаты исследования

В инфекционные стационары с июня 2011 г. по июнь 2018 г. был госпитализирован 81 пациент с подтвержденными случаями ККГЛ. Участниками исследования в основном были сельские жители – 73 человека (90%), 7 человек из городов (8,5%), 1 человек (1,5%) – житель столицы, Ташкента. Возраст пациентов колебался от 14 до

66 лет, в среднем $35,9 \pm 12,4$ года. 39,5% (32 человека) участников составляли женщины, остальные 60,5% (49 человек) – мужчины (табл. 1).

При анализе передачи инфекции мы обратили внимание на то, что большинство инфицированных (60 человек – 74%) не были тесно связаны с животноводством, но имели свои собственные дворовые хозяйства. Пастухи и лица, связанные с животноводством, составили 11% (9 человек), а 12 (14,8%) участников исследования были медицинскими работниками.

Все летальные исходы (19 больных – 23%) были отмечены до 7-го дня госпитализации, при этом наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано в первые 4 дня (90% всех случаев смерти).

Практически все случаи заболеваний проявлялись лихорадкой, кровотечениями и миалгией. В нашем исследовании нарушение свёртываемости крови было основной причиной поступления в стационар и/или медицинские центры. Среднее время между появлением симптомов и госпитализацией составляло 4 дня и варьировало от 1 до 11 дней, а в случаях со смертельным исходом среднее время между появлением симптомов и госпитализацией составляло 3,7 дня, что позволяет предположить, что пациенты с плохим прогнозом обращаются за медицинской помощью раньше, чем пациенты с благоприятным исходом, но это не является статистически значимым ($p=0,4$). Средние диапазоны систолического/диастолического артериального давления составляли 105/60; частота дыхательных движений – 21; 81 ударов/минуту для частоты пульса; $37,7^\circ\text{C}$ для температуры в под-

Таблица 1

Эпидемиологические показатели больных ККГЛ

Группы	Исход	
	Выздоровление	Смерть
<i>Демографические особенности</i>		
Мужчина	38 (46,9%)	11 (13,6%)
Женщина	24 (29,7%)	8 (9,8%)
Возраст	$36,2 \pm 12,9$	$34,8 \pm 10,8$
Городское население	5 (6%)	2 (2,5%)
Сельское население	57 (70%)	17 (21,5%)
<i>Эпидемиологический анамнез</i>		
Укус клеща	29	3
Раздавливание пальцами	8	5
Контакт с кровью животного	1	1
Уход за животным	8	4
Контактирование с больным (не медицинский работник)	5	2
Контактирование с больным (медицинский работник)	8	4
Остальные	3	0

мышечной области во время первого посещения. Наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту, диарею и кровотечение из разных участков, включая участки слизистой оболочки и кожи. Тяжесть нарушения сознания и носовое кровотечение были значительно выше у тех, кто умер от ККГЛ. Клинические признаки, в основном, связанные с различием летальных исходов, показаны в таблице 2.

Лабораторные признаки, такие как лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов, показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и мочевины на 3 день госпитализации не имели сильную корреляцию со смертностью. Показателями, которые сильно коррелировали со смертельным исходом, были время свёртываемости крови и уровень сознания пациентов при поступлении (табл. 3).

Таблица 2

Характеристика клинических форм и зарегистрированных симптомов у больных ККГЛ в исследовании

Показатели	Выздоровление n (%)	Смерть n (%)
<i>Состояние</i>		
Средней тяжести	23 (37%)	—
Тяжёлое	39 (63%)	10 (53%)
Критическое	—	9 (47%)
<i>Клинические симптомы</i>		
Лихорадка	62 (100%)	19 (100%)
Геморрагии	46 (74%)	19 (100%)
Миалгия	44 (71%)	12 (63%)
<i>Уровень сознания при поступлении</i>		
Ясное	58 (91,5%)	11 (58%)
Оглушение	3 (5%)	1 (5%)
Сопор	1 (3,5%)	2 (10%)
Кома	—	5 (27%)
<i>Неспецифические клинические симптомы</i>		
Тошнота, рвота	36 (62%)	16 (84%)
Боль в животе	26 (42%)	13 (68,5%)
<i>Тип кровотечения</i>		
Носовое кровотечение	20 (32%)	3 (16%)
Мелена	12 (19%)	14 (73,5%)
Петехиальная сыпь	40 (64,5%)	19 (100%)
Экхимоз	25 (40%)	19 (100%)
Кровотечение из десен	16 (26%)	10 (52,5%)
Гематемезис	9 (14,5%)	14 (73,5%)
Гематурия	8 (13%)	12 (63%)
Вагинальное кровотечение	7 (11%)	5 (26,5%)

Таблица 3

Лабораторные показатели больных ККГЛ на 3-й день госпитализации

Показатель на 3-день госпитализации	Единица измерения	Выздоровевшие (средние показатели ± колебания)	Умершие (средние показатели ± колебания)	Коэффициент корреляции Пирсона	Достоверность (P)
Лейкоциты	*10 ⁹ /л	5,1±2,5	7±2,6	-,294	<0,01
Тромбоциты	*10 ⁹ /л	155±46	120±40	+,363	<0,01
СОЭ	мм/час	10±6	18±15	-,354	<0,01
АЛТ	Ед/л	74,6±118	144±112	-,305	<0,01
АСТ	Ед/л	71,3±124	222±157	-,439	<0,01

Показатель на 3-день госпитализации	Единица измерения	Выздоровевшие (средние показатели \pm колебания)	Умершие (средние показатели \pm колебания)	Коэффициент корреляции Пирсона	Достоверность (P)
Билирубин	мкмоль/л	27,5 \pm 30,4	38 \pm 27,5	-,151	0,177
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	8,4 \pm 2,7	10,6 \pm 2,6	-,344	<0,01
Время свертывания крови (начало)	секунд	234 \pm 94	412 \pm 245	-,614	<0,01
Время свертывания крови (конец)	секунд	300 \pm 104	636 \pm 274		

Обсуждение

Широкое распространение арбовирусов по всему миру и вызываемые ими тяжёлые заболевания выдвигают перед медицинской наукой и здравоохранением приоритетные задачи по борьбе с ними [17]. Среди арбовирусных инфекций по инфекционному потенциалу, разнообразию клинических форм и тяжести течения, а также высокой летальности наибольшее значение имеет Крым-Конго геморрагическая лихорадка. Многие советские и современные исследования свидетельствуют о важности ККГЛ в Узбекистане. С 1947 г., когда началась клиническая отчетность, было зарегистрировано более 1000 случаев заболевания. Сообщалось, что спорадические случаи ККГЛ в Таджикистане ошибочно диагностировались как геморрагический диатез, капиллярный токсикоз или болезнь Верльгофа и т.д. [18]. Из-за высокой смертности, связанной с передачей болезни через укусы клещей, и чрезвычайно высокой смертности, связанной с внутрибольничной передачей/прямым контактом с кровью, очень важно, чтобы заболевание было незамедлительно и точно обнаружено [19]. Вышесказанное обстоятельство, в первую очередь, позволит принять соответствующие медицинские и эпидемиологические меры для предотвращения дальнейшего распространения, а также будет способствовать раннему началу специфической терапии, позволяющей сохранить жизни пациентов. Постоянное обнаружение вируса ККГЛ в популяции клещей в сочетании с несчастными, но регулярными случаями заболевания людей еще раз доказывает, что ККГЛ остаётся эндемическим заболеванием в Узбекистане и представляет собой проблему здравоохранения, требующую решения.

Общеизвестно, что заболеваемость вирусом ККГЛ встречается, в основном, среди сельских жителей [20, 21]. Участники нашего исследования, в основном, также относились к вышеуказанной категории. Учитывая особенности менталитета и образ жизни узбекистанцев, не удивителен тот факт, что большое количество больных были представлены мужским полом.

Обычно наиболее часто заражаемым ККГЛ контингентом лиц являются люди, тесно контак-

тирующие с рогатым скотом, то есть фермеры [32, 33]. Однако проведенное нами исследование выявило огромное количество профессионально не связанных с фермерством лиц. Такую встречаемость ККГЛ можно объяснить наличием мелкого и крупного рогатого скота почти в каждом хозяйстве заболевших. Возраст основной массы пациентов также подтверждает, что они социально активны, в связи с чем увеличивает вероятность контакта с вирусом ККГЛ [22]. Удручающей в этом отношении остаётся высокая заболеваемость медицинского персонала, что указывает на недостаточную настороженность и позднюю диагностику заболевания. 12 пациентов-медицинских работников из общего числа (81) — довольно печальная статистика, что вынуждает нас отнестись более серьезно к внутригоспитальной передаче ККГЛ. Подобного рода статистика приводится и в работах турецкой группы учёных Celikbas et al., среди 7000 пациентов с ККГЛ инфекция зарегистрирована только у 8 медицинских работников в 2011 — 2014 гг. [23]. Схожие по номенклатуре данные описывали иранские учёные, проводившие серологические исследования у 223 медицинских работников, бывших в контакте с больными ККГЛ. Однако только 5 человек из медицинского персонала были серопозитивными к вирусу ККГЛ [24].

По клиническому течению более 70% пациентов перенесли тяжёлую или крайне тяжёлую форму заболевания. Это обстоятельство может явиться подтверждением особой опасности заболевания, а также недостаточной диагностикой лёгких или инapparантных форм заболевания [17, 22]. В нашем исследовании лихорадка явилась лидирующим симптомом, встречаясь у всех пациентов, в отличие от Ozkurt et al. [25] с лихорадкой у 65,3% подтверждённых случаев и Kazancioglu et al. у 87% [26]. Геморрагии были зарегистрированы у $\frac{3}{4}$ выздоровевших пациентов, тогда как все пациенты с летальным исходом имели геморрагические признаки. Это обстоятельство совпадает с результатами многих авторов [17, 26, 27, 28, 29]. В.М. Семенов и др. в своем труде упоминали о поражении нервной системы у 10 — 25% пациентов с ККГЛ [31], но наше исследование говорит о том, что данный симптомокомплекс в виде нарушения сознания может

иметь прогностическое значение, определяя будущую тяжесть заболевания. Нужно отметить, что у всех пациентов в исследовании, поступивших в стационар в коматозном состоянии, отмечился летальный исход.

Анамнестически каждый пациент точно указывал на время начала заболевания. Несмотря на это, длительность инкубационного периода, рассчитанного с момента предполагаемого контакта до появления симптомов, не имела достоверного значения в прогнозировании течения заболевания. Клиническими значимыми, так же, как в большом обзоре Akinci et al., были такие лабораторные показатели, как подъем уровня АЛТ, АСТ, низкие уровни тромбоцитов и время свёртываемости крови по методу Сухарева [30]. Примечательно, что за 5 лет было зарегистрировано более 80 подтверждённых случаев ККГЛ в Узбекистане, с регистрацией смертности у 19 пациентов, почти половина которого — 10 (53%) умерли в 2013 г., с последующим уменьшением их по годам: 2014 г. — 2 (10,5%); 2015 г. — 5 (26,5%) и по 1 случаю (5%) в 2017–2018 гг. Хотя невозможно оценить все факторы, способствующие этому явлению, вполне вероятно, что увеличение внимания общенациональной диагностики ККГЛ в сочетании с внедрением более чувствительных молекулярных и серологических методов играет значительную роль в увеличении числа выживаемости пациентов с ККГЛ.

Заключение

Встречаемость ККГЛ среди сельских жителей еще раз подтверждает географические особенности и очаговый характер инфекции. Высокая контактируемость заболевания продемонстрирована инфицированием медицинских работников в связи с плотным контактом персонала с больными.

Мы не отметили зависимость смертности от срока от начала заболевания до госпитализации. Однако имелась строгая корреляция смертности с днями пребывания в стационаре, со временем свёртываемости крови и с уровнем сознания пациентов.

Литература

1. Бутенко, А.М. Материалы по изучению, лабораторной диагностике и иммунологии крымской геморрагической лихорадки; вопросы экологии вируса — возбудителя : автореф. докт. дисс. / А.М. Бутенко. — М., 1971.
2. Бутенко, А. М. Влияние климата на активность и распространение очагов крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в северной части ареала вируса КГЛ / А.М. Бутенко, В.Ф. Ларичев // Изменение климата и здоровье России в XXI веке : сб. материалов междунар. семинара. — М.: Изд. Тов-во «АдамантЪ», 2004. — С. 134–138.
3. Бутенко, А.М. Выделение и изучение астраханского штамма «Дроздов» вируса крымской геморрагической лихорадки и материалы по серодиагностике этой инфекции / А.М. Бутенко [и др.] // Матер. 15 науч. сесс. Ин-та полиоми-
4. елита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1968. — Вып. 3. — С. 88–90.
4. Jabbari A, Tabasi S, Abbasi A, Alijanpour E. Crimean-congo hemorrhagic fever: treatment and control strategy in admitted patients // *Caspian J Intern Med.* — 2012. — Vol. 3. — №2. — P. 443-444.
5. Ekici-Günay N, Koyuncu S. An overview of procalcitonin in Crimean-Congo hemorrhagic fever: clinical diagnosis, follow-up, prognosis and survival rates // *Turk J Biochem.* — 2020. — Vol. 45. — №5. — P. 593-600.
6. Смирнова, С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика) / С.Е. Смирнова. — М.: АТиСО, 2007.
7. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The Role of Ticks in the Maintenance and Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic Fever Virus: a Review of Published Field and Laboratory Studies // Elsevier B.V. — 2017.
8. Gonzalez J-P, LeGuennou B, Guillaud M, Wilson ML. A fatal case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania: virological and serological evidence suggesting epidemic transmission // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* — 1990. — Vol. 84. — Issue 4. — P. 573–576.
9. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, et al. Crimean- Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment // *Am J Trop Med Hyg.* — 2005. — Vol. 72. — №4. — P. 471–473.
10. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifirooz S, Jalali T, Rasi Varaie FS, Rafiq M, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report // *Travel Med Infect Dis.* — 2013. — Vol. 11. — Issue 4. — P. 252–255.
11. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa // *J Med Entomol.* — 1979. — Vol. 15. — Issue 4. — P.307–417.
12. Al-Abri SS, Al Abaidani I, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions // *Int J Infect Dis.* — 2017. — Vol. 58. — P. 82–89.
13. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Arch Iran Med.* — 2007. — Vol. 10. — №2. — P. 204–214.
14. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2010. — Vol. 36. — (Suppl. 1). — P. S43–S46.
15. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.
16. Fisgin NT, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in tpy therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2009. — Vol. 28. — №8. — P. 929–933.
17. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.
18. Pak, TP. Epidemiological zonation of Crimean hemorrhagic fever in Tadzhik SSR // *Zh Mikrobiol.* — 1972. — Vol. 19. — P. 112–114.
19. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update // *Med Mal Infect.* — 2019. — Vol. 49, Nov. — №8. — P. 574-585.
20. Spengler JR, Bergeron É, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions // *Curr Opin Virol.* — 2019. — Vol. 34, Feb. — P. 70-78.
21. Ahmeti S, Berisha L, Halili B, Ahmeti F, von Possel R, Thomé-Bolduan C, Michel A, Priesnitz S, Reisinger EC, Günther S, Krüger A, Sherifi K, Jakupi X, Hemmer CJ, Emmerich

P. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kosovo, 2013-2016 // *Emerg Infect Dis.* — 2019. Vol. 25, Feb. — №2. — P. 321-324.

22. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // *Antiviral Res.* — 2013. — Vol. 100, Oct. — P. 159-189.

23. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, Zeller H, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey // *Emerg Infect Dis.* — 2014. — Vol. 20. — № 3. — P. 477-479.

24. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, Rostami M, Shahri MH. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions // *Am J Trop Med Hyg.* — 2007. — Vol. 76, Mar. — P. 443-445.

25. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy // *J Infect.* — 2006. — Vol. 52, Mar. — P. 207-215.

26. Kazancioglu S, Akinci E, Baştug A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, Eren SS, Yetkin MA, Bodur H. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? // *Turk J Med Sci.* — 2016. — Vol. 46, Feb. — P. 328-334.

27. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, Aslaner H, But A, Akinci E, Yetkin M.A., Eren S., Bodur H. Prognostic factors in Crimean-Congo hemorrhagic fever and the effect of leukocyte counts on mortality // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 69. — P. 51-55.

28. Hasanoglu, I., Guner, R., Carhan, A., Kocak Tufan, Z., Yagci-Caglayik, D., Guven, T., Yilmaz, G.R., Tasyaran, M.A., 2016. Crucial parameter of the outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: viral load. // *J. Clin. Virol.* — 2016. — Vol. 75. — P. 42-46.

29. Hatipoglu, C.A., Bulut, C., Yetkin, M.A., Ertem, G.T., Erdinc, F.S., Kilic, E.K., Sari, T., Kinikli, S., Oral, B., Demiroz, A.P. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 42, Feb. — P. 516-521.

30. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Antiviral Res.* — 2016. — Vol. 132, Aug. — P. 233-243.

31. Руководство по инфекционным болезням / под ред. В.М. Семенова. — М.: МИА, 2008. — 645 с.

32. Волюнкина, А.С. Обзор эпидемической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / А.С. Волюнкина [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций.* — 2016. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-epidemicheskoy-situatsii-po-krymskoy-gemorragicheskoy-lihoradke-v-rossiyskoy-federatsii-v-2015-g-i-prognoz-na-2016-g>.

33. Лукин, Е.П. Принципы предупреждения трансмиссивных инфекций человека на базе современных знаний / Е.П. Лукин, П.И. Мельниченко, В.В. Худобин // *Военно-медицинский журнал.* — 2008. — Т. 329, №. 11. — С. 56—61.

References

1. A.M. Butenko, Materialy po izucheniyu, laboratornoy diagnostike i immunologii krymskoy gemorragicheskoy likhoradki; voprosy ekologii virusa — vzbuditelya. Avtoref. dokt. diss., M., 1971.

2. Butenko A. M., Larichev V. F. Vliyaniye klimata na aktivnost' i rasprostraneniye ochagov krymskoy gemorragicheskoy

likhoradki (KGL) v severnoy chasti areala virusa KGL // *Izmeneniye klimata i zdorov'ye Rossii v XXI veke. Sb. materialov mezhdun. seminarov. M.: Izd. Tov-vo «Adamant»*. 1341138. — 2004.

3. A.M. Butenko, M.P. Chumakov, V.N. Bashkirtsev i soavt. Vydeleniye i izuchenie astrakhanskogo shtamma «Drozdov» virusa krymskoy gemorragicheskoy likhoradki i materialy po serodiagnostike etoy infektsii. Mater.15 nauch. sess. In-ta poliomielita i virusnykh entsefalitov AMN SSSR, M., 1968, v.3, s.88-90.

4. Jabbari A, Tabasi S, Abbasi A, Alijanpour E. Crimean-congo hemorrhagic fever: treatment and control strategy in admitted patients // *Caspian J Intern Med.* — 2012. — Vol. 3. — №2. — P. 443-444.

5. Ekici-Günay N, Koyuncu S. An overview of procalcitonin in Crimean-Congo hemorrhagic fever: clinical diagnosis, follow-up, prognosis and survival rates // *Turk J Biochem.* — 2020. — Vol. 45. — №5. — P. 593-600.

6. Smirnova S.E. Krymskaya-Kongo gemorragicheskaya likhoradka (etiologiya, epidemiologiya, laboratornaya diagnostika). M.: ATISO, 2007.

7. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The Role of Ticks in the Maintenance and Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic Fever Virus: a Review of Published Field and Laboratory Studies // *Elsevier B.V.* — 2017.

8. Gonzalez J-P, LeGuanno B, Guillaud M, Wilson ML. A fatal case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania: virological and serological evidence suggesting epidemic transmission // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* — 1990. — Vol. 84. — Issue 4. — P. 573—576.

9. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment // *Am J Trop Med Hyg.* — 2005. — Vol. 72. — №4. — P. 471—473.

10. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifrouz S, Jalali T, Rasi Varaie FS, Rafigh M, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report // *Travel Med Infect Dis.* — 2013. — Vol. 11. — Issue 4. — P. 252—255.

11. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa // *J Med Entomol.* — 1979. — Vol. 15. — Issue 4. — P.307—417.

12. Al-Abri SS, Al Abaidani I, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions // *Int J Infect Dis.* — 2017. — Vol. 58. — P. 82—89.

13. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Arch Iran Med.* — 2007. — Vol. 10. — №2. — P. 204—214.

14. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2010. — Vol. 36. — (Suppl. 1). — P. S43—S46.

15. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.

16. Fisgin NT, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in tpy therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2009. — Vol. 28. — №8. — P. 929—933.

17. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.

18. Pak, TP. Epidemiological zonation of Crimean hemorrhagic fever in Tadzhik SSR // *Zh Mikrobiol.* — 1972. — Vol. 19. — P. 112—114.

19. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update // *Med Mal Infect.* — 2019. — Vol. 49, Nov. — №8. — P. 574-585.
20. Spengler JR, Bergeron É, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions // *Curr Opin Virol.* — 2019. — Vol. 34, Feb. — P. 70-78.
21. Ahmeti S, Berisha L, Halili B, Ahmeti F, von Possel R, Thomé-Bolduan C, Michel A, Priesnitz S, Reisinger EC, Günther S, Krüger A, Sherifi K, Jakupi X, Hemmer CJ, Emmerich P. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kosovo, 2013-2016 // *Emerg Infect Dis.* — 2019. Vol. 25, Feb. — №2. — P. 321-324.
22. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // *Antiviral Res.* — 2013. — Vol. 100, Oct. — P. 159-189.
23. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, Zeller H, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey // *Emerg Infect Dis.* — 2014. — Vol. 20. — № 3. — P. 477-479.
24. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, Rostami M, Shahri MH. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions // *Am J Trop Med Hyg.* — 2007. — Vol. 76, Mar. — P. 443-445.
25. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy // *J Infect.* — 2006. — Vol. 52, Mar. — P. 207-215.
26. Kazancıoğlu S, Akinci E, Baştuğ A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, Eren SS, Yetkin MA, Bodur H. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? // *Turk J Med Sci.* — 2016. — Vol. 46, Feb. — P. 328-334.
27. Bastug, A., Kayaaslan, B., Kazancıoğlu, S., Aslaner, H., But, A., Akinci, E., Yetkin, M.A., Eren, S., Bodur, H. Prognostic factors in Crimean-Congo hemorrhagic fever and the effect of leukocyte counts on mortality // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 69. — P. 51-55.
28. Hasanoglu, I., Guner, R., Carhan, A., Kocak Tufan, Z., Yagci-Caglayik, D., Guven, T., Yilmaz, G.R., Tasyaran, M.A., 2016. Crucial parameter of the outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: viral load. // *J. Clin. Virol.* — 2016. — Vol. 75. — P. 42-46.
29. Hatipoglu, C.A., Bulut, C., Yetkin, M.A., Ertem, G.T., Erdinc, F.S., Kilic, E.K., Sari, T., Kinikli, S., Oral, B., Demiroz, A.P. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 42, Feb. — P. 516-521.
30. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Antiviral Res.* — 2016. — Vol. 132, Aug. — P. 233-243.
31. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam / Pod red. V. M. Semenova. — M.: MIA, 2008. — 645 s.
32. Volynkina A.S., Kotenev E.S., Lisitskaya Ya.V., Maletskaya O.V., Shaposhnikova L.I., Kulichenko A.N. Obzor epidemicheskoy situatsii po Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke v Rossiyskoy Federatsii v 2015 g. I prognoz na 2016 g // *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-epidemicheskoy-situatsii-pokrymskoy-gemorragicheskoy-lihoradke-v-rossiyskoy-federatsii-v-2015-g-i-prognoz-na-2016-g>.
33. Lukin E. P., Mel'nichenko P. I., Khudobin V. V. Printsipy preduprezhdeniya transmissivnykh infektsiy cheloveka na baze sovremennykh znaniy // *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* — 2008. — T. 329. — №. 11. — S. 56-61.

Авторский коллектив:

Сайдалиев Саудагиз Сагдумратович — врач-инфекционист Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; ассистент кафедры инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, магистр инфекционных заболеваний; тел.: +998(93)520-84-14, e-mail: saydusha@gmail.com

Касимова Раъно Ибрахимовна — научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, доцент кафедры инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н.; тел.: +998(94)608-51-88, e-mail: rano_k@list.ru

Мирзаев Улугбек Худайбергевич — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, магистр инфекционных заболеваний, магистр общественного здравоохранения; тел.: +998(90)350-80-26, e-mail: dr.mirzaev.icu@gmail.com

Мусабаев Эркин Исакович — профессор, директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, заведующий кафедрой инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н.; тел.: +998(71)224-83-26, e-mail: drmusabaev@rambler.ru

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БРЮШНОМ ТИФЕ (ОПЫТ ВЕДУЩЕГО ИНФЕКЦИОНИСТА ОГРАНИЧЕННОГО КОНТИНГЕНТА СОВЕТСКИХ ВОЙСК В АФГАНИСТАНЕ)

Ю.И. Ляшенко

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

The state of the cardiovascular system in typhoid fever (Experience of a leading infectious disease specialist of a limited contingent of Soviet troops in Afghanistan)

Yu.I. Ljashenko

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

Резюме

С целью уточнения частоты регистрации и продолжительности изменений состояния сердечно-сосудистой системы у больных брюшным тифом, а также определения структуры и особенностей ее поражений ретроспективно проанализирована медицинская документация 236 пациентов, в том числе — 36 чел. с летальным исходом, из числа военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане (1983–1985 гг.). Результаты исследований у умерших сопоставлены с материалами аутопсии тканей их тел.

Выяснены характер изменений показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы в различные периоды легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой форм брюшного тифа и их диагностическая информативность, структура, частота регистрации, особенности клинических и морфологических проявлений инфекционно-токсического шока, тромбогеморрагического синдрома, миокардиодистрофии, инфекционно-токсического миокардита, а также значение дефицита массы тела при этой болезни. Установлен факт развития соединительной ткани в межкардиомиоцитарных промежутках больных крайне тяжелой формой при рецидиве брюшного тифа.

Ключевые слова: брюшной тиф, сердечно-сосудистая система, инфекционно-токсический шок, тромбогеморрагический синдром, миокардиодистрофия, миокардит.

Введение

Брюшной тиф характеризуется многообразием проявлений, среди которых важное место занимают изменения состояния, а нередко и развитие повреждений сердечно-сосудистой системы с возникновением опасных для жизни осложнений. В прошлом миокардит, кишечное кровотечение, тромбоз и тромбоз флебит были причиной более 30,0% летальных исходов болезни [1–4]. В настоящее время воспаление мышцы сердца выявляют сравнительно редко (в 1,0–5,0% случаев) или не обнаруживают вообще [5–9]. Вместе с тем, клинические и электро-

Abstract

In order to clarify the frequency and duration of changes in the functional state of the cardiovascular system in typhoid patients, as well as the definition of the structure and features of injuries in modern conditions, the medical records of 286 patients were analysed retrospectively, including 36 persons with a fatal outcome among members of a limited contingent of Soviet troops in Afghanistan (1983–1985). The results of the tests in the deceased were compared to the autopsy of the tissues of their bodies.

The nature of the changes in the indicators of the functional state of the cardiovascular system during various periods of light, medium, heavy and extremely severe forms of typhoid fever and their diagnostic informativeness, structure, as well as the frequency of registration are explained, features of clinical and morphological manifestations of infectious toxicity shock, thrombohemorrhagic syndrome, myocardial dystrophy, infectious toxicity myocarditis, as well as the significance of pre-mortem status in this disease. It has been established that patients with an extremely severe form of relapse of typhoid in connective tissue develop in the intercardiomyocytic intervals.

Key words: typhoid fever, cardiovascular system, infectious toxic shock, thrombohemorrhagic syndrome, myocardial dystrophy, myocarditis.

кардиографические исследования констатируют практически у всех больных брюшным тифом различные изменения показателей состояния сердечно-сосудистой системы, а морфологические (тел умерших больных из числа военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане, 1979–1988 гг.) больше чем в 80,0% случаев с летальным исходом — миокардит [10–12]. Кишечное кровотечение, являвшееся 50–100 лет назад и ранее одной из частых причин смерти больных брюшным тифом, в настоящее время наблюдают сравнительно редко, а тромбоз и тромбоз флебит не

встречают вообще [6, 7, 13, 14]. Некоторые публикации свидетельствуют, что в числе осложнений данного заболевания существенное место занимает инфекционно-токсический шок [11, 15, 16].

Цель исследования — уточнить характер, частоту регистрации и продолжительность изменений клинических и клинико-инструментальных (электрокардиографических) показателей состояния сердечно-сосудистой системы у больных различными клиническими формами брюшного тифа у военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане, выяснить их диагностическую информативность при миокардите, а также определить структуру и особенности поражения сердца и сосудов.

Материалы и методы исследования

Работа основана на ретроспективном анализе клинических и клинико-инструментальных

(электрокардиографических), а у умерших — и морфологических показателей состояния сердечно-сосудистой системы при брюшном тифе. Для этого использованы материалы специально отобранных (с результатами практически регулярно проводившихся соответствующих видов исследований) историй болезни 200 пациентов (50 чел. — легкой, 50 чел. — средней тяжести, 50 чел. — тяжелой и 50 чел. — крайне тяжелой) из числа военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане (1983—1985 гг.). Результаты клинического и клинико-инструментального исследований у ушедших из жизни пациентов сопоставлены с материалами аутопсии¹.

Результаты исследования

Основные клинические и электрокардиологические показатели состояния сердечно-сосудистой системы у больных брюшным тифом с благоприятным исходом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота регистрации показателей состояния сердечно-сосудистой системы у больных брюшным тифом (абс./%)

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы	Формы болезни с числом обследованных и ее периоды												
	Легкая (n = 50 чел.)		Среднетяжелая (n = 50 чел.)			Тяжелая (n = 50 чел.)			Крайне тяжелая (n = 50 чел.)				
	7–10-е сутки	11–20-е сутки	7–10-е сутки	11–20-е сутки	21–30-е сутки	7–10-е сутки	11–20-е сутки	21–30-е сутки	7–10-е сутки	11–20-е сутки	21–30-е сутки		
Относительная брадикардия	26/52	0	38/76	28/56	0	43/86	37/74	0	41/82	36/72	11/22		
Тахикардия	0	0	1/2	0	0	6/12	1/2	0	3/6	12/24	6/12		
Низкое артериальное давление	систолическое (≤100 мм рт. ст.)		0	0	13/26	9/18	0	27/56	12/24	0	39/78	18/36	4/8
	диастолическое (≤50 мм рт. ст.)		0	0	20/40	14/28	0	36/72	16/32	0	37/74	21/42	6/12
Изменения первого тона на верхушке сердца	приглушение		8/16	0	9/18	6/12	0	8/16	7/14	6/12	14/28	0	0
	глухость		0	0	2/4	0	0	6/12	13/26	2/4	27/54	50/100	50/100
	ослабление		0	0	6/12	2/4	0	11/22	30	0	27/54	26/52	11/22
Шум на верхушке сердца	систолический		0	0	0	0	0	5/10	0	0	6/12	13/26	8/16
	диастолический		0	0	0	0	0	2/4	2/4	1/2	3/6	2/4	2/4
Предсердная экстрасистолия	0	0	2/4	1/2	0	5/10	2/4	0	8/16	3/6	0		
Увеличение отрезка PQ	0	0	0	0	0	5/10	0	0	6/12	2/4	4		
Смещение сегмента ST от изолинии	0	0	3/6	0	0	5/10	0	0	12/24	6/12	5/10		
Расширение комплекса QRS	0	0	0	0	0	2/4	0	0	6/12	1/2	1/2		
Изменения зубца T (всего)	7/14	3/6	11/22	5/10	3/6	18/36	12/24	4/8	12/24	16/32	7/14		
В том числе:	высокий		4/8	1/2	5/10	2/4	1/2	5/10	1/2	1/2	1/2	1/2	
	уплощенный		3/6	2/4	5/10	2/4	1/2	8/16	6/12	2/4	7/14	8/16	
	отрицательный		0	0	0	1/2	1/2	4/8	4/8	1/2	2/4	6/12	
	двухфазный		0	0	1/2	0	0	1/2	1/2	0	2/4	1/2	

¹ Автор приносит искреннюю признательность врачам-инфекционистам, участвовавшим в оказании медицинской помощи инфекционным больным в Афганистане, — В.В. Болдыреву, Е.Н. Кубенскому, И.В. Кифоренко, Н.А. Колодию, Г.А. Ходжаеву, В.А. Шальгину, М.Н. Юркаеву, А.И. Юрову, терапевту Т.И. Чекушину, кардиологу К.Н. Темненко, специалистам 343-й патолого-анатомической лаборатории министерства обороны СССР М.В. Гамкрелидзе и А.В. Юдину за участие в сборе информации, использованной при подготовке данной статьи, а также доктору медицинских наук профессору А.Г. Обрезан — за консультацию по кардиологическим аспектам работы.

Как следует из материалов таблицы 1, показатели состояния сердечно-сосудистой системы у большинства больных легкой формой брюшного тифа соответствовали физиологическим. У остальных пациентов выявляли относительную брадикардию, приглушенность первого тона на верхушке сердца и диффузные изменения в миокарде (зубца Т).

У страдавших среднетяжелой формой болезни, наряду с вышеотмеченными изменениями, встречали снижение систолического (у 26,0%) и диастолического (у 40,0%) артериального давления, ослабление 1-го тона на верхушке сердца (у 12,0%), в единичных случаях — предсердную экстрасистолию и гипоксию миокарда (смещение от изолинии ST-фрагмента электрокардиограммы).

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы у больных тяжелой формой брюшного тифа отличались от значений при среднетяжелой в 1,5–2 раза большей частотой регистрации вышеперечисленных изменений, а также встречавшимися у пятой — десятой части обследованных систолического и диастолического шумов на верхушке сердца, предсердно-желудочковой блокады 1-й степени (удлинение до 0,24 с отрезка электрокардиограммы PQ), гипоксии миокарда, а иногда — и нарушений внутрижелудочковой проводимости (увеличение до 0,14 с комплекса QRS).

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных крайне тяжелой формой брюшного тифа отличалось в 4 раза большей частотой обнаружения тахикардии (в основном с 11-х по 30-е сутки болезни), в 1,5–2,5 раза — низких значений артериального давления, глухости тонов и ослабления первого из них, систолического и диастолического шумов на верхушке сердца, предсердной экстрасистолии, предсердно-желудочковой блокады 1-й степени и замедления внутрисердечной проводимости, по сравнению с пациентами предыдущей группы.

Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, как правило, сохранялись при легкой и среднетяжелой формах инфекционного процесса до 10, при тяжелой — до 20 и крайне тяжелой — до 30 суток (максимальный период исследования).

К вышеприведенным сведениям следует добавить, что у 14,0% больных крайне тяжелой формой брюшного тифа, у которых в разгар болезни отмечали тахикардию, артериальную гипотонию, повышение шокового индекса (коэффициента Альговера) до 0,8–1,4, различной выраженности почечную и дыхательную недостаточность, диагностирован инфекционно-токсический шок.

У 6,0% пациентов тяжелой и у 12,0% крайне тяжелой формами болезни, у которых сравнительно продолжительное время (в течение 7–14 суток) от-

мечали тахикардию, низкие значения артериального давления, систолический и диастолический шумы на верхушке сердца, а также различные сочетания изменений электрокардиограммы — экстрасистолии, гипоксии и диффузных нарушений мышцы сердца (преимущественно инверсии или уплощения зубца Т), предсердно-желудочковой блокады 1 степени, нарушения внутрисердечной проводимости и в отдельных случаях — рентгенологически выявленное увеличение размеров сердца, диагностирован инфекционно-токсический миокардит.

В числе других поражений, приведших к нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, почти у 8,0% больных тяжелым и 14,0% — крайне тяжелым брюшным тифом значится кишечное кровотечение. У всех больных с тяжелым течением и практически у 2/3 с крайне тяжелым оно было умеренным и сравнительно быстро (в течение 4–9 сут.) купировалось консервативными мероприятиями. У 1/3 части упомянутых пациентов с крайне тяжелым течением болезни кровотечение было профузным и устранялось лишь хирургическим способом. При этом установлено, что во всех этих случаях оно носило не очаговый, а перенхиматозный характер.

Брюшной тиф с летальным исходом регистрировали только у пациентов с крайне тяжелой формой болезни с отягощенным преморбидным статусом, связанным с выраженной недостаточностью питания (дефицит массы тела — 13–24 кг). Заболевание у умерших в течение первой недели больных характеризовалось сверхострым началом с развитием на 3–4-е сутки тяжелого состояния. С этого времени у 5 из 6 человек оно сопровождалось быстро прогрессирующими, не поддававшимися медикаментозной коррекции острой сердечно-сосудистой (с повышением шокового индекса), дыхательной и почечной недостаточностью, расценивавшихся как проявления инфекционно-токсического шока. У 6-го пациента смерть наступила в результате практически внезапно появившихся упомянутых нарушений.

Крайне тяжелое состояние подавляющего большинства ушедших из жизни на 2–3-й неделях наступило на фоне развития двусторонней (с одной из сторон суб- или тотальной) пневмонии, часто сочетавшейся с экссудативным (в отдельных случаях — экссудативно-фибринозным) плевритом, а также резко выраженных симптомов интоксикации. Наряду с отмеченным, у половины умерших на 3-й неделе болезни нарастание интоксикации происходило после возникновения кишечной (у 2 пациентов с рецидивом болезни — повторной) перфорации, у 1 — некроза мезентериального лимфоузла и еще у 1 — после профузного кишечного кровотечения, устраненного с помощью резекции

кровооточающих фрагментов тонкой и толстой кишок и последующего развития у всех оперированных разлитого гнойного перитонита. Перечисленные осложнения сопровождались сравнительно быстро прогрессирующими, не поддавшимися медикаментозной коррекции признаками сердечно-сосудистой (со значительным повышением коэффициента Альговера), почечной и дыхательной недостаточности. Практически во всех этих случаях (у 5/6 части умерших на 2–3-й неделях) констатирован инфекционно-токсический шок, считавшийся непосредственной причиной летального исхода.

Сердечно-сосудистая недостаточность у 1/8 части умерших на 2–3-й неделях развивалась и прогрессировала сравнительно медленно (на протяжении 6–12 дней), а у 1 – практически внезапно (в течение около 30 минут).

Брюшной тиф с летальным исходом на 4–5-й неделях первоначально (на протяжении первых 9–16 суток) характеризовался преимущественно среднетяжелым течением. Его отягощение происходило в более поздний период. У 1 из них оно совпало с развитием распространенных очаговых деструктивных изменений внутренних органов и сосудов, а у 3 – гнойного перитонита. У 2 человек

причиной перитонита была кишечная перфорация (у пациента с рецидивом болезни – повторная), еще у 1 – некроз мезентериального лимфоузла. У всех 4 (у первого – через 3 сут после появления признаков формирования деструктивных очагов, у остальных – в течение 1,0–1,5 суток послеоперационного периода) развились симптомы прогрессирующих не поддававшихся медикаментозной коррекции острой сердечно-сосудистой с выраженным увеличением шокового индекса, почечной и дыхательной недостаточности, сопровождавшихся наступлением в течение 1–3-х суток летального исхода. У пятого больного смерть наступила на фоне медленно развивавшейся (в течение 11 суток) сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть шестого пациента наступила внезапно.

Электрокардиографическое исследование умерших на первой неделе брюшного тифа больных (6 чел.) по техническим причинам не было проведено, а у остальных 30 чел. осуществлялось не менее одного раза в течение 10 суток, предшествовавших смерти. Их результаты вместе с клиническими показателями состояния сердечно-сосудистой системы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы у больных брюшным тифом с летальным исходом (абс.)

Показатели	Периоды ухода из жизни с числом умерших, частота регистрации показателей			
	2-я неделя n = 12	3-я неделя n = 12	4–5-я неделя n = 6	
Относительная брадикардия	2	0	0	
Тахикардия	12	12	6	
Понижение артериального давления	систолического	12	6	
	диастолического	12	6	
Изменение 1-го тона сердца	глухость	12	6	
	ослабление	6	9	6
Шум на верхушке сердца	систолический	3	6	4
	диастолический	2	3	2
Экстрасистолия	3	3	2	
Увеличение интервала PQ	3	3	2	
Смещение фрагмента ST	3	3	2	
Расширение комплекса QRS	2	3	2	
Изменение зубца T (всего)	12	12	6	
В том числе	высокий	6	4	2
	уплощенный	3	3	2
	отрицательный	2	3	1
	2-фазный	1	2	1

Материалы таблицы 2 свидетельствуют, что почти у всех умерших на 2–5-й неделях болезни в течение последних 6–10 дней их жизни выявляли тахикардию, низкие значения артериального давления, глухость и ослабление первого тона на верхушке сердца. Кроме отмеченного, у 1/4 умерших на 2-й, у половины – на 3-й и у 3/4 – на 4–5-й неделях болезни обнаруживали систолический и, соответственно, у 1/6, 1/2 и 1/4 – диастолический шум на верхушке сердца. У 1/3–1/4 части прижизненно выявляли предсердную экстрасистолию, предсердно-желудочковую блокаду 1–2 ст., нарушения внутрижелудочковой проводимости, гипоксию и диффузные изменения миокарда (чаще всего – увеличение высоты и несколько реже – инверсию и двухфазность зубца Т).

К материалам таблицы 2 следует добавить, что у 20 из 30 умерших на 2–5-й неделях и у 5 из 6 – на 1-й неделе прижизненно диагностирован инфекционно-токсический шок, у 1/6 (в том числе у всех с рецидивом болезни) ушедших из жизни на 2–5-й неделях – инфекционно-токсический миокардит и у 10% (3 из 30 чел.) – профузное кишечное кровотечение.

Прижизненно выявленный миокардит в половине случаев сопровождался субъективными симптомами (у 2 больных – кардиалгией и у одного с летальным исходом на 12-й день ремиссии болезни – выраженной общей слабостью и головокружением при попытках встать с постели). Миокардит характеризовался сравнительно медленно прогрессирующей различной выраженности тахикардией, артериальной гипотонией, а также, наряду со встречавшимися у других пациентов изменениями электрокардиограммы, различными сочетаниями предсердно-желудочковой блокады 1–2 степени, нарушениями внутрисердечной проводимости, гипоксией и значительно выраженными диффузными изменениями миокарда, преимущественно в виде высокого, уплощенного или инвертированного зубца Т, предсердной и в одном случае желудочковой экстрасистолии.

Аутопсия тел умерших больных брюшным тифом, наряду со значительными повреждениями тканей кишечника, дыхательного тракта, головного мозга, печени (выраженная дистрофия гепатоцитов, вплоть до некроза отдельных клеток) и др., обнаружила выраженные признаки поражения сердечно-сосудистой системы – геморрагический и тромбогеморрагический синдромы, тромбоваскулит а также различные виды поражения мышцы сердца. Структура и частота регистрации различных видов морфологического поражения сосудов представлены в таблице 3.

Посмертно выявленные варианты поражения сосудов при брюшном тифе

Виды морфологических изменений	Количество случаев
1. Обширные кровоизлияния в ткани внутренних органов	36
2. Кровоизлияния в ткани жизненно важных органов, в том числе:	
– крупноочаговое кровоизлияние в ткани ствола головного мозга, кровоизлияние в эндокард, миокард и эпикард	1
– массивное кровоизлияние в ткани почек с разрывом их капсулы с некрозом почечных канальцев	1
– кровоизлияние в миокард, ткани почек и головного мозга	1
– кровоизлияние в дно 4-го желудочка головного мозга	1
– кровоизлияние в мышцу сердца, сочетающееся с пристеночным тромбозом полостей сердца	1
– кровоизлияние в мышцу сердца и в синусы головного мозга, сочетающееся с тромбозом одной из легочных артерий	1
3. Тромбоз, в том числе:	
– тромбоз ствола легочных артерий	2
– тромбоз сосудов тонкой кишки	1
– тромбоз коронарных сосудов и пристеночный тромбоз полостей сердца	1
4. Тромбоваскулит со специфическим гранулемным (лейкоцитарно-гистиоцитарно-макрофагальным) процессом вокруг пораженных сосудов, в том числе:	
– миокарда, головного мозга, почек и печени	1
– миокарда, головного мозга, почек, сочетающийся с кровоизлияниями в мышцу сердца	1
– миокарда, легких и почек	1
– миокарда, головного мозга, легких и печени, сочетающийся с тромбозом сосудов сердца	1
– миокарда, головного мозга и почек, сочетающийся с кровоизлияниями в мышцу сердца и надпочечники с разрушением ткани одного из них	1

Материалы таблицы 3 свидетельствуют, что у всех умерших выявлен геморрагический синдром. Он проявлялся выраженными кровоизлияниями в ткани внутренних органов и почти у половины (у 15 из 36) также поражением сосудов и тканей жизненно важных органов. В 6 из 15 случаев, сопровождавшихся поражением тканей жизненно важных органов, геморрагический синдром характеризовался кровоизлиянием в миокард, различные отделы головного мозга, легкие, почки, надпочечники, печень. У 4 из них кровоизлияния сочетались с другими видами поражений – с пристеночным тромбозом полостей сердца, с тромбозом одной из легочных артерий и с тромбоваскулитом сосудов миокарда, головного мозга и почек.

У 4 умерших выявлен тромбоз сосудов жизненно важных органов, в том числе у 2 — тромбоз ствола легочных артерий, у 1 — тромбоз сосудов тонкой кишки и 1 — тромбоз коронарных сосудов вместе с пристеночным тромбозом полостей сердца.

Выявленный у 1/6 части умерших на 2–5-й неделях тромбоваскулит в жизненно важных органах сопровождался специфическим гранулемным (лейкоцитарно-гистиоцитарно-макрофагальным) процессом вокруг пораженных сосудов. У 3 из них он был самостоятельным, у 1 сочетался с тромбозом коронарных сосудов и у 1 — с кровоизлиянием в надпочечники.

У всех умерших в различные периоды брюшного тифа обнаружены дистрофические изменения кардиомиоцитов. У одного из них (с рецидивом болезни), ушедшего из жизни на 1-й и у всех — на 2–5-й неделях, — также выявлены признаки миокардита, носившего в большинстве случаев диффузный характер.

Вышеприведенные материалы морфологических исследований тел умерших больных следует дополнить информацией о том, что в межкардиомиоцитарных промежутках умерших на 2–5-й неделях при рецидивах брюшного тифа обнаружены нежные белесоватого цвета полоски соединительной ткани.

Обсуждение

Приведенные в статье материалы свидетельствуют, что состояние сердечно-сосудистой системы при брюшном тифе характеризуется не только изменениями ее показателей, но и различными морфологическими повреждениями.

Выявленные клиническими и электрокардиографическими способами признаки нарушения состояния сердечно-сосудистой системы умеренно выражены и относительно кратковременные при легком и среднетяжелом течении, значительные и продолжительные — при тяжелой и крайне тяжелой формах брюшного тифа.

Повреждения сердечно-сосудистой системы могут возникнуть вследствие развития инфекционно-токсического шока, геморрагического и тромбогеморрагического синдромов, тромбоваскулита, миокардиодистрофии и миокардита.

Инфекционно-токсический шок развивается только при крайне тяжелом течении брюшного тифа: у 1/7 части пациентов с благоприятным и практически в 6 раз чаще (у 5/6) — с летальным исходом. Он характеризуется теми же, что при других инфекционных болезнях, гемодинамическими нарушениями и явлениями острой почечной и дыхательной недостаточности.

Геморрагический синдром при брюшном тифе прижизненно чаще всего проявляется кишечным кровотечением. Оно встречается почти у 8% больных тяжелой и примерно у 14% больных крайне тя-

желой формах болезни. Кишечное кровотечение практически в половине случаев крайне тяжелого течения болезни является массивным и часто не поддается лечению консервативными мероприятиями. Во всех случаях оперативного вмешательства выявлен паренхиматозный его характер с поражением не только тонкой, но и начального отдела толстой кишки. Посмертно установлено, что геморрагический синдром также сопровождается обширным кровоизлиянием в ткани внутренних, в том числе сравнительно часто — жизненно важных органов (сердца, головного мозга, надпочечников, легких, почек, печени).

Тромбогеморрагический синдром характеризуется сочетанием кровоизлияния в ткани жизненно важных органов с тромбозом их сосудов, иногда — с пристеночным тромбозом полостей сердца и почти 1/7 части умерших — также и с тромбоваскулитом. Тромбоваскулит сопровождается специфическим (лейкоцитарно-гистиоцитарно-макрофагальным) гранулемным процессом вокруг пораженных сосудов.

Считается, что развивающееся при тяжелой и крайне тяжелой формах брюшного тифа кишечное кровотечение обусловлено некротическим поражением тканей пейеровых бляшек и их сосудов, а тромбоз — нарушениями микроциркуляции, агрегацией форменных элементов и сгущением крови. Однако выявленные во всех случаях хирургического вмешательства только паренхиматозный характер кишечного кровотечения и посмертное обнаружение тромбо-геморрагического синдрома в телах умерших, у которых не было признаков инфекционно-токсического шока, свидетельствуют о том, что упомянутые осложнения связаны и с другими механизмами. Одним из них может быть нарушение синтеза факторов свертывания крови в печени, обусловленное выявленной у всех умерших дистрофией гепатоцитов, вплоть до некроза отдельных клеток.

Использование клинических и электрокардиографических показателей состояния сердечно-сосудистой системы позволяет диагностировать инфекционно-токсический миокардит у 1/16 части больных тяжелой, у 1/8 — крайне тяжелой с благоприятным и практически у такого же числа (у 1/6) пациентов — с последующим летальным исходом формами болезни.

По результатам аутопсии крайне тяжелый брюшной тиф сопровождается значительно выраженной дистрофией кардиомиоцитов и в большинстве случаев осложняется инфекционно-токсическим миокардитом. Первое из упомянутых поражений сердца регистрируется с 1-й недели, а второе — в более поздний период. При рецидивирующем течении болезни миокардит развивается уже на 1-й неделе рецидива.

Материалы наших исследований также свидетельствуют, что своевременная диагностика миокардита при брюшном тифе отличается сложностью и вызывает существенные трудности. В определенной степени это может быть связано со своеобразием клинических проявлений тяжелого и крайне тяжелого течения болезни (выраженные заторможенность, сонливость, снижение реакции на внешние и внутренние раздражители и другие проявления инфекционно-токсической энцефалопатии), ограничивающих возможность получить полную информацию о состоянии пациентов. Отрицательное влияние на своевременную диагностику в этих случаях может оказывать недооценка некоторых, на первый взгляд мало значимых, изменений клинических (исчезновение в разгар заболевания относительной брадикардии или смена ее различной выраженности тахикардией, ослабление и глухость сердечных тонов, шумов на верхушке сердца и некоторых других) признаков состояния сердечно-сосудистой системы, которые также могут быть связаны с воспалительными изменениями миокарда. Существенной предпосылкой низкой эффективности прижизненной диагностики миокардита является и то, что большинство выявляемых при нем изменений показателей состояния сердечно-сосудистой системы в значительной мере являются неспецифическими. Они могут быть обусловлены не только воспалительными, но и другими, в том числе — дистрофическими процессами в мышце сердца, посмертно выявленными у всех умерших пациентов.

Уход из жизни больных брюшным тифом, как правило, сопровождается развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой недостаточности. Сопоставление результатов прижизненного (клинического) и посмертного (морфологического) исследований свидетельствует, что она, как правило, связана с инфекционно-токсическим шоком, геморрагическим и тромбогеморрагическим синдромами, инфекционно-токсическим миокардитом и с различными видами их сочетаний. Отмеченные осложнения, как правило, развиваются на фоне резко выраженной интоксикации, обусловленной брюшнотифозным процессом, пневмонией (часто — двусторонней), плевритом, а также с развивавшимся после кишечной перфорации и другого генеза перитонитом. Случаи так называемой «внезапной смерти» при брюшном тифе связаны, вероятнее всего, с поражением проводящей системы сердца при миокардите, кровоизлиянием в ткани головного мозга и тромбозом артерий жизненно важных органов.

Посмертное обнаружение у относительно большого числа умерших пациентов тромбоваскулита со специфическим гранулемным (лейкоцитарно-гистиоцитарно-макрофагальным) поражением

сосудов, возможно, свидетельствует о развитии часто не диагностируемых при жизни распространенных очаговых деструктивных поражениях внутренних органов. Клинически это проявляется сравнительно частой регистрацией при неосложненной тяжелой и крайне тяжелой формах брюшного тифа характерной для деструктивного процесса лихорадочной гектической типа.

Отдельного внимания заслуживает установленный нами факт развития в межкардиомиоцитарных промежутках больных крайне тяжелой формой брюшного тифа при рецидиве болезни соединительной ткани (явлений интерстициального кардиосклероза). Известно неблагоприятное влияние этого вида поражения сердца на здоровье и в первую очередь — на работоспособность и качество жизни людей. Клиническая значимость этого осложнения у переболевших брюшным тифом не изучена. Вероятно, имеется необходимость глубокого исследования его с целью уточнения особенностей проведения медицинской реабилитации данной категории реконвалесцентов, диспансерного наблюдения за ними, последующего их трудоустройства, а возможно — осуществления и других лечебно-оздоровительных мероприятий.

Литература

1. Боткин, С.П. Клинические лекции / С. П. Боткин. — М.: МедГИЗ, 1950. — 346 с.
2. Розенберг, Н.К. Брюшной тиф / Н. К. Розенберг. — Л. — М.: ОГИЗ, 1936. — С. 5—65.
3. Рагоза, Н.И. Клиническая характеристика брюшного тифа в Ташкенте / Н.И. Рагоза, А.П. Каценович // Брюшной тиф. — Ташкент, 1935. — Т. 1, Ч. 1. — С. 17—112.
4. Несмелова, З.Н. Брюшной тиф / З.Н. Несмелова // Курс инфекционных болезней. МедГИЗ, 1938. — Т. 1. — С. 107—150.
5. Зверев, Е.И. Тифо-паратифозные заболевания в прошлом и в настоящем. / Е.И. Зверев. — М.: Медицина, 1967. — 272 с.
6. Постовит, В.А. Брюшной тиф и паратифы А и В / В.А. Постовит. — Л.: Медицина, 1988. — 240 с.
7. Белозеров, Е.С. Брюшной тиф и паратифы А и В / Е.С. Белозеров, Н.В. Продолобов. — Л.: Медицина, 1978. — 320 с.
8. Подлевский, А.Ф. Брюшной тиф / А.Ф. Подлевский. — Л.: Медицина, 1972. — 215 с.
9. Жданов, К.В. Клинические проявления, диагностика и лечение брюшного тифа у лиц молодого возраста в организованном коллективе / К.В. Жданов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 33—39.
10. Финогеев, Ю.П. Клиническая характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных брюшным тифом / Ю.П. Финогеев, Ю.В. Лобзин, А.В. Семена // Поражение сердца при инфекционных болезнях. — СПб: Фолиант, 2003. — С. 168—175.
11. Бобин, А.Н. Осложнения и непосредственные причины смерти при брюшном тифе / А.Н. Бобин, Н.Д. Ключков, Н.В. Богомолов // Военно-медицинский журнал. — 1993. — № 3. — С. 40—50.
12. Ляшенко, Ю.И. Брюшной тиф с летальным исходом у людей с выраженной трофологической недостаточностью

организма в экстремальных условиях / Ю.И. Ляшенко // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 76–84.

13. Казанцев, А.П. Клиника, диагностика и лечение брюшного тифа и паратифов А и В / А.П. Казанцев // Военно-медицинский журнал. — 1975. — № 7. — С. 42–46.

14. Волжанин, В.М. Брюшной тиф и паратифы А и В / В.М. Волжанин // Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в республике Афганистан: Труды Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. — СПб, 1993. — Т. 233. — С. 17–22.

15. Коваленко, А.Н. Непосредственные причины смерти при брюшном тифе / А.Н. Коваленко, В.А. Цинзерлинг, В.Е. Карев // Российская научно-практ. конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией». — СПб, 2004. — С. 268–269.

16. Покровский, В.И. Причины летальности при современном течении брюшного тифа / В.И. Покровский, А.В. Змызгова, М.С. Абдулходжаева // Брюшной тиф и паратифы. — Ставрополь, 1981. — С. 87–89.

References

1. Botkin, S.P. Klinicheskie lekci / S.P. Botkin // MedGIZ, 1950. — 346 p.

2. Rozenberg, N.K. Brjushnoj tif / N.K. Rozenberg // L.- M.: OGIZ, 1936. — P. 5–65.

3. Ragoza, N.I. Klinicheskaja harakteristika brjushnogo tifa v Tashkente / N.I. Ragoza, A.P. Kacenovich // V kn.: Brjushnoj tif. Tashkent, 1935. — Vol. 1, N 1. — P. 17–112.

4. Nesmelova, Z.N. Brjushnoj tif / Z.N. Nesmelova // Kurs infekcionnyh boleznej. MedGIZ, 1938. — Vol. 1. — P. 107–150.

5. Zverev, E.I. Typho-paratyphoznye zabolevanija v proshlom i v nastojashhem. / E.I. Zverev // M.: Medicina, 1967. — 272 p.

6. Postovit, V.A. Brjushnoj typh i paratyphy A i V / V.A. Postovit // L.: Medicina, 1988. — 240 p.

7. Belozеров, E.S. Brjushnoj typh i paratyphy A i V / E.S. Belozеров, N.V. Prodolobov // L.: Medicina, 1978. — 320 c.

8. Podlevskij, A.F. Brjushnoj typh / A.F. Podlevskij // L.: Medicina, 1972. — 215 p.

9. Zhdanov, K.V. Klinicheskie pojavlenija, diagnostika i lechenie brjushnogo typha u lic mladogo vozrasta v organizovanom kollektive / K.V. Zhdanov [et al.] // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 2006. — Vol. 327, № 8. — P. 33–39.

10. Finogeev, Ju.P. Klinicheskaja harakteristika funkcional'nogo sostojanija serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh brjushnym typhom / Ju.P. Finogeev, Ju.V. Lobzin, A.V. Semena // Porazhenie serdca pri infekcionnyh boleznyah. SPb: Foliant, 2003. — P. 168–175.

11. Bobin, A.N. Oslozhnenija i neposredstvennye prichiny smerti pri brjushnom typh / A.N. Bobin, N.D. Klochkov, N.V. Bogomolov // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 1993. — № 3. — P. 40–50.

12. Ljashenko, Ju.I. Brjushnoj typh s letal'nym ishodom u ljudej s vyrazhennoj trofologicheskaj nedostatochnost'ju organizma v jekstremal'nyh uslovijah / Ju.I. Ljashenko // Zhurnal infektologii. — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. 76–84.

13. Kazancev, A.P. Klinika, diagnostika i lechenie brjushnogo typha i paratyphov A i V / Kazancev A.P. // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 1975. — № 7. — P. 42–46.

14. Volzhanin, V.M. Brjushnoj typh i paratyphy A i V / V.M. Volzhanin // Opyt okazanija medicinskoj pomoshhi infekcionnym bol'nym ogranichenogo kontingenta sovetskih vojsk v respublike Afganistan: Trudy Voenno-meditsinskoj akademii im. S.M. Kirova. — SPb, 1993. — Vol. 233. — P. 17–22.

15. Kovalenko, A.N. Neposredstvennye prichiny smerti pri brjushnom typh / A.N. Kovalenko, V.A. Cinzerling, V.E. Karev // Rossijskaja nauchno-prakt. konf. «Uzlovye voprosy bor'by s infekciej». — SPb, 2004. — P. 268–269.

16. Pokrovskij, V.I. Prichiny letal'nosti pri sovremennom techenii brjushnogo typha / V.I. Pokrovskij, A.V. Zmyzгова, M.S. Abdulhodzhaeva // Brjushnoj typh i paratyphy. — Stavropol', 1981. — P. 87–89.

Автор:

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: mister.lyshenko@mail.ru

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПОТРЕБОВАВШЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, У РЕБЕНКА С АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.А. Грешнякова¹, М.К. Бехтерева¹, Л.Г. Горячева¹, В.Е. Карев¹, А.М. Комарова¹, А.И. Конев¹, Ю.В. Лобзин^{1,2,3}, А.Н. Усков¹, Н.В. Скрипченко^{1,4}, К.В. Середняков^{1,4}

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

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

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

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

A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection

V.A. Greshnyakova¹, M.K. Bekhtereva¹, L.G. Goryacheva¹, V.E. Karev¹, A.M. Komarova¹, A.I. Konev¹, Yu.V. Lobzin^{1,2,3}, A.N. Uskov¹, N.V. Skripchenko^{1,4}, K.V. Serednyakov^{1,4}

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

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

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

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

Резюме

В статье приведено клиническое наблюдение тяжелого острого гепатита неясной этиологии, приведшего к трансплантации печени, у ребенка 16 лет, произошедшее в конце октября 2021 г. Ребенок поступил на поздних сроках болезни (около 2 недель) с клиникой печеночной недостаточности, проявлявшейся в виде периферических отеков, асциты, желтухи. В дебюте заболевания отмечалась боль в животе, разжиженный стул до 7 раз в сутки ежедневно. Общее самочувствие девочки выражено не страдало, лихорадки, интоксикационного синдрома не было, продолжала посещать школу. В течение последующих дней стала отмечать появление отеков на нижних конечностях, увеличение в размерах живота. С 10–11-го дня болезни наблюдалось потемнение мочи, ахолия кала, пожелтение склер и кожного покрова. Осмотрена педиатром, проведен биохимический анализ крови, по результатам которого девочка была экстренно госпитализирована с диагнозом «Острый гепатит». По тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ. При поступлении преобладали жалобы на боли в животе, желтуху, отеки, слабость.

При осмотре: желтушность кожи и склер, геморрагическая сыпь в месте наложения жгута, кровоточивость из мест инъекции, гепатомегалия, анasarca. В анализах крови прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, повышение АСТ (со снижением показателей в динамике на фоне прогрессирования печеночной недостаточности), снижение общего белка и альбумина, фибриногена, протромбина по Квику. Лабораторно исключены вирусные гепатиты А–Е. Единственным диагностиро-

Abstract

The article presents a clinical observation of severe acute hepatitis of unknown aetiology with liver transplantation in a 16-year-old child, which occurred in October 2021. Initial symptoms were abdominal pain, diarrhea. The general well-being of the girl did not suffer, there was no fever, no intoxication syndrome. Over the next days, she began to notice the appearance of edema on the legs, an increase in the size of the abdomen. From the 10-11th day of illness – darkening of urine, acholia of feces, jaundice were observed. She was examined by a pediatrician, a biochemical blood test was performed, according to the results the girl was hospitalized with a diagnosis of acute hepatitis. According to the severity of the condition, she was hospitalized in the ICU. On admission she complained of abdominal pain, jaundice, edema, and weakness. On examination: jaundice, scleral icterus, hemorrhagic rash at the site of the tourniquet, bleeding from injection sites, hepatomegaly, anasarca. In blood tests: progressive anemia, thrombocytopenia, increased AST (with a decrease in dynamics against the background of progression of liver failure), a decrease in total protein and albumin, fibrinogen, prothrombin according to Quick. Laboratory excluded viral hepatitis A-E. The only infectious agent diagnosed was group F adenovirus in feces. By the third day of hospitalization developed of multiple organ failure, DIC. On the 4th day of hospitalization, the child was transferred to a specialized hospital, where an emergency liver transplantation was performed. The operation was successful, the child was discharged in a stable condition.

ваным инфекционным агентом был аденовирус группы F в кале. К 3-му дню госпитализации, несмотря на проводимую терапию (включая непрерывную процедуру экстракорпоральной гемокоррекции), ухудшение состояния с развитием полиорганной недостаточности, ДВС. На 4-е сутки госпитализации ребенок переведен в профильный стационар, где была проведена экстренная трансплантация печени. Операция прошла успешно, ребенок выписан в стабильном состоянии.

Ключевые слова: острый гепатит неясной этиологии, острый гепатит у детей, желтуха, неverified гепатит, аденовирусы, аденовирусная инфекция, трансплантация печени, печеночная недостаточность, вспышка гепатита у детей в Европе.

Введение

Казалось, что в последние годы на фоне успехов здравоохранения, в том числе и вакцинопрофилактики, проблема острых гепатитов с тяжелым течением уходит в прошлое. 31 марта 2022 г. Управление общественного здравоохранения Шотландии сообщило о госпитализации в течение 3 недель 5 детей в возрасте 3–5 лет с клиникой тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии. 3 из 5 детей были переведены в профильное отделение для решения вопроса об экстренной трансплантации печени, и одному из них она была проведена. При ретроспективном анализе обнаружено еще 8 случаев с аналогичной клинической картиной у детей в возрасте младше 10 лет, диагностированных с 1 января 2022 г. [1]. Вскоре после этого Агентство по безопасности здравоохранения Великобритании сообщило о 64 случаях, зарегистрированных в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии (помимо 13 в Шотландии). 6 детям потребовалась трансплантация печени [2]. 13 апреля о 3 случаях тяжелого острого гепатита у детей в 3 различных регионах сообщила Испания. 1 из детей проведена трансплантация печени. По данным Европейского центра по контролю за заболеваниями (ECDC), клинически у большинства детей в дебюте заболевания отмечались желудочно-кишечные симптомы, включая боль в животе, диарею и рвоту в предшествующие недели. Лабораторно на момент первичного обследования отмечалось повышение АЛТ >500 Ед/л [3]. Среди пациентов, диагностированных в Шотландии, отмечались более высокие показатели цитолиза с повышением АЛТ >2000 Ед/л. У многих пациентов гепатит протекал в желтушной форме. Все дети были обследованы на предмет вирусных гепатитов А, В, С, Е — данных не получено. 11 из 13 пациентов в Шотландии были дополнительно обследованы на кишечные аденовирусы, у 5 получены положительные результаты [1].

15 апреля ВОЗ опубликовала информационную сводку о вспышке гепатита и призвало все страны выявлять, расследовать и сообщать о потенциаль-

Key words: Acute hepatitis of unknown aetiology, acute hepatitis in children, jaundice, unverified hepatitis, adenoviruses, adenovirus infection, liver transplantation, liver failure, outbreak of hepatitis in children in Europe.

ных случаях, соответствующих определению случая [4]. Вслед за этим Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщил о 9 случаях тяжелого острого гепатита неизвестной этиологии у детей 1–6 лет, первый из которых датировался ноябрем 2021 г. 1 из 9 детей проведена трансплантация печени. При углубленном обследовании у всех пациентов в фекалиях были выявлены аденовирусы группы F (41 типа) [5]. 6 детям проведена биопсия печени, по результатам которой обнаружен гепатит различной степени активности. Каких-либо вирусных включений не обнаружено. Иммуногистохимических признаков аденовируса не обнаружено, при электронной микроскопии аденовирусы также не обнаружены [6].

По данным на 19 мая 2022 г., количество пострадавших детей достигло 614 человек. Случаи острого гепатита неизвестного происхождения зарегистрированы в 34 странах мира, включая страны Западной и Восточной Европы, Северной, Центральной и Южной Америки, Ближнего Востока, Юго-Восточной и Восточной Азии [7]. Зарегистрировано по меньшей мере 14 летальных случаев: 6 в Индонезии, 5 в США и по 1 в Ирландии, Мексике и Палестине [7].

Достоверно установить причину вспышки пока не удалось, поиски возбудителя продолжаются. Основной гипотезой в настоящее время является аденовирусная этиология заболевания. По данным ВОЗ, аденовирус был обнаружен как минимум в 74 из 169 случаев, подтвержденных на 23.04.2022 г. В тех случаях, когда верификация возбудителя проводилась молекулярно-генетическим методом, идентифицирован аденовирус группы F. SARS-CoV-2 был идентифицирован в 20 случаях из тех, которые были протестированы. Кроме того, у части пациентов была обнаружена ко-инфекция SARS-CoV-2 и аденовируса [8].

Важно отметить, что в Великобритании, где на сегодняшний день зарегистрировано большинство случаев острого гепатита неизвестного происхождения, в настоящее время наблюдается значительный рост аденовирусных инфекций среди

населения, после низких уровней циркуляции данного возбудителя ранее, во время пандемии COVID-19. Нидерланды также сообщили об увеличении циркуляции аденовирусов в популяции [8].

ВОЗ определила следующие критерии определения рабочего случая «острого, тяжелого гепатита неизвестного происхождения у детей»: в качестве *вероятного* случая рассматривается: человек с острым гепатитом (при исключении вирусных гепатитов А–Е) с уровнем трансаминаз в сыворотке >500 Ед/л (АСТ или АЛТ) в возрасте 16 лет и младше с 1 октября 2021 г. Критерии подтвержденного случая пока не разработаны [8].

Аденовирусы являются общепризнанной причиной диареи у детей и занимают 3–4-е место в этиологической структуре вирусных кишечных инфекций человека (ОКИ) [9–11]. В семейство аденовирусов входят 5 родов вируса, способных вызывать заболевания у птиц, рыб, рептилий, земноводных и млекопитающих (в том числе человека). Аденовирусы человека (*Human adenovirus* – HAdV) принадлежат к роду *Mastadenovirus*. К настоящему времени описано около 70 различных серотипов, относящихся к 7 группам (HAdV-A, B, C, D, E, F, G) [12]. Помимо желудочно-кишечного тракта, вирусы способны поражать респираторный тракт, конъюнктиву, быть причиной стойкой лихорадки. Тип В2 может вызывать заболевания мочевыводящих путей и печени [9]. Основной группой, обладающей тропностью к желудочно-кишечному тракту, является группа F (40/41 тип) [13–14].

Поражение печени при инфекции, вызванной аденовирусом группы F, является нетипичной ситуацией. Однако в нашей практике мы столкнулись со случаем тяжелого течения острого гепатита у ребенка, установить этиологию которого на момент госпитализации не удалось. Единственным инфекционным агентом, выявленным у пациента, был аденовирус группы F, выделенный из кала. На тот момент клиническая ситуация была истолкована как токсическое поражение печени неустановленного генеза, а аденовирусная инфекция рассматривалась в качестве сопутствующего заболевания, возможно, утяжелившего течение гепатита. Но в свете новых данных о вспышке тяжелого острого гепатита неизвестной этиологии, основным «подозреваемым» в развитии которого на данный момент является аденовирус, мы не можем исключить его роль в развитии заболевания у данного ребенка.

Клинический случай

Девочка С., 16 лет госпитализирована в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с 17.10.2022 по 21.10.2022 г. Поступила экстренно с жалобами на боли в жи-

воте, желтушность кожных покровов, отечность стоп, затруднение дыхания.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 2 недель. С 04.10 стала беспокоить боль в животе, разжиженный стул до 7 раз в сутки ежедневно. Общее самочувствие девочки выражено не страдало, лихорадки, интоксикационного синдрома не было, продолжала посещать школу. В течение последующих дней стала отмечать появление отеков на нижних конечностях, увеличение в размерах живота. С 14.10 наблюдалось потемнение мочи, ахолия кала. С 15.10 – пожелтение склер и кожных покровов. Осмотрена педиатром, был назначен биохимический анализ крови (результаты не предоставлены), по результатам которого 17.10. девочка была направлена на экстренную госпитализацию в ДНКЦИБ с диагнозом «Острый гепатит». По тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ. В связи с жалобами на боли в животе осмотрена хирургом, который заподозрил желчекаменную болезнь, калькулезный холецистит, перитонит. Через несколько часов после поступления пациентка была переведена в хирургическое отделение многопрофильного стационара. После осмотра в профильном стационаре хирургическая патология исключена. Проведено МСКТ брюшной полости: «Конкрементов не обнаружено. Визуализируется асцит, гидроторакс, диффузные изменения печени. Размеры печени не увеличены». После исключения хирургической патологии девочка вновь была переведена в ДНКЦИБ. При дополнительном расспросе девочка вспомнила, что 2 недели назад ела грибы (со слов, лисички), присланные из Архангельской области (сушеные) в виде супа. Отец также употреблял в пищу этот суп – здоров. Родители отмечают, что в начале лета похудела более чем на 10 кг, отказывалась от еды, отмечалось учащение диуреза, стула. Не могут исключить, что девочка принимала что-то с целью похудения.

При поступлении:

Состояние очень тяжелое. Сознание ясное (15 баллов по шкале ком Глазго). Психический статус: вялая, быстро истощается, на вопросы отвечает правильно, ориентирована во времени и пространстве. Гемодинамика стабильная. По витальным функциям компенсирована на фоне медикаментозной поддержки. Рост 173 см, вес 92 кг (на фоне обширных отеков). Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы насыщенно желто-лимонного цвета (рис. 1), петехиальная сыпь в месте наложения жгута, манжеты, кровотоочивость из мест инъекции. Над правой ключицей – татуировка. Тургор кожи нормальный. Влажность нормальная. Температура тела 36,8°C. Склеры иктеричны. Видимые слизистые оболочки иктеричны. Зев «спокойный». Миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не уве-

личены, безболезненны, эластичны. Отеки: анасарка – отечность голеней, стоп, кистей рук, увеличение в размере живота за счет асцита. Костная система развита удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Молочные железы без патологии. ЧСС 90 уд/мин. Артериальное давление 110/56 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Шум сердца не определяется. Число дыханий 24 в мин. Дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах. Хрипов нет. Перкуторно: притупление тона в нижних отделах легких. Язык влажный, с налетом желтого цвета. Живот при поверхностной пальпации мягкий, болезненный при пальпации, преимущественно в правом подреберье и эпигастрии. Печень: правая доля +2,0 см ниже края реберной дуги, левая доля – по краю. Край печени умеренно болезненный при пальпации, закругленный, плотноватый. Селезенка +2,0 см. Стул 1 раз в сутки жидкий, желто-зеленого цвета. Диурез снижен, моча темно-коричневая. С утра 19.10.2021 г. – анурия (диурез не более 10 мл/ч).

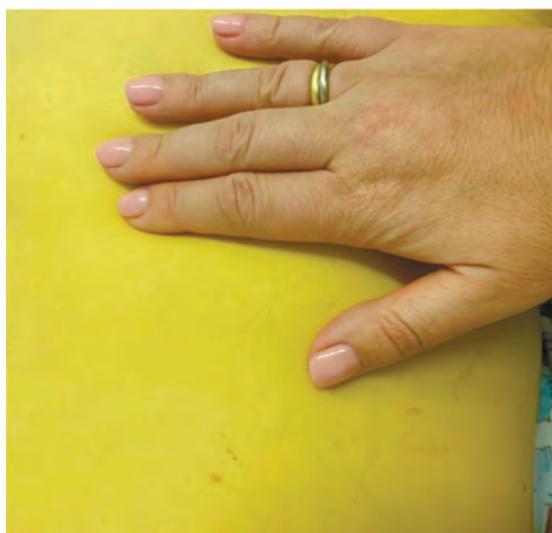


Рис. 1. Кожный покров пациента (на фото рука врача находится на животе ребенка)

При обследовании: прогрессирующие явления гемолиза эритроцитов тяжелой степени ($E_r 1,33 \times 10^{12}$, $Hb 47$ г/л), прогрессирующая тромбоцитопения тяжелой степени (48×10^9), ретикулоцитоз. Пробы Кумбса (прямая и холодовая) – отрицательны. Компоненты системы комплемента С3 и С4 – в пределах референсных значений (С3 1,3 г/л; С4 0,27 г/л). Гипокоагуляция на фоне снижения белково-синтетической функции печени, дефицита К-зависимых факторов свертывания крови. Снижение белково-синтетической функции печени – гипоальбуминемия (25 г/л после трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП),

снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 18%, фибриногена до 1,8 г/л – после трансфузии СЗП, снижение трансферрина, минимальное снижение альфа-1-антитрипсина. Гипербилирубинемия до 964 мкмоль/л, смешанная, преимущественно за счет прямой фракции (732 прямая/232 непрямая). Синдром цитолиза с высокими коэффициентом де Ритиса – нормальными показателями АЛТ на фоне повышения АСТ до 328 Ед/л (макс.) с последующим снижением показателей.

В ИФА крови маркеры вирусных гепатитов А, В, С, D, E – отрицательны, антитела к ВИЧ, иерсиниям, антигены энтеровирусов – не обнаружены. В ПЦР крови ДНК ВЭБ, ЦМВ, вирусов герпеса человека 6 типа, РНК энтеровирусов не обнаружены. В ПЦР отделяемого из зева РНК SARS-CoV-2 не обнаружена. В посевах отделяемого из зева, носа, мочи роста патогенной флоры нет, мочевого катетера, крови – материал стерилен.

Циркулирующие иммунные комплексы в норме, уровень гамма-глобулинов не повышен. ANF, АМА-M1-M9, АГМА, ANCA, LKM-1 – в пределах референсных значений.

Уровни церулоплазмينا и меди сыворотки в пределах нормы, экскреция меди с мочой не исследована ввиду анурии. Подробные результаты лабораторного обследования и динамика показателей представлены в таблице.

УЗИ брюшной полости и почек: увеличение печени, селезенки. Умеренное расширение воротной вены. ЭХО-признаки отека стенок желчного пузыря, сгущения желчи. Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Жидкость в брюшной полости и малом тазе. Повышение эхогенности синусов почек. Увеличение левой почки.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости: КТ-признаки множественных сливающихся очагов в прикорневых и задних отделах обоих лёгких (больше слева) – вероятно, воспалительного характера по типу бронхопневмонии; нельзя исключить отёк лёгких. КТ-признаки двустороннего малого гидроторакса. КТ-признаки диффузных изменений печени с наличием узелков (вероятно, регенераторных). КТ-картина отёка стенок желчного пузыря. Асцит.

КТ головного мозга: КТ-признаков объемных образований, геморрагических изменений, значимых очаговых изменений в мозговой ткани, смещений и дислокаций не выявлено.

ЭКГ, Эхо-КГ – без значимых отклонений.

Консультирована гематологом: нельзя исключить течение гемолитической анемии на фоне неуточненного заболевания печени или инфекции.

В терапии: трансфузии СЗП, Ег-массы №1, альбумин 20% 100 мл/сут, лактулоза, гепа-мерц, дицинон, альфа нормикс, оmez, церукал, лазикс.

Результаты лабораторного обследования пациента

Показатель	Ед. изм.	Норма	17.10.2021	18.10.2021	19.10.2021	20.10.2021	21.10.2021
Венозная кровь							
Лейкоциты	10E ⁹ /л	(4,0 – 9,0)	21,1	20,700	27,0	14,71	16,200
Эритроциты	10E ¹² /л	(3,5 – 5,0)	2,93	1,90	1,62	1,81	1,67
Гемоглобин	г/л	(120 – 150)	99	65	58	62	58
Гематокрит	%	(36 – 48)	28,2	19,5	17,0	19,0	17,5
Тромбоциты	10E ⁹ /л	(150 – 400)	133	116	56	40	38
Лимфоциты, абс.	10E ⁹ /л	(0,76 – 3,33)	1,2	1,70	1,20	1,51	1,20
Нейтрофилы, абс.	10E ⁹ /л	(1,88 – 6,48)	18,5	17,10	22,50	12,35	14,00
Клетки смешанной фракции, абс.	10E ⁹ /л		1,7	1,9	3,3	0,85	1,0
Ретикулоциты, количество	10E ⁹ /л	(40,0 – 80,0)			200,1	163,0	
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	мм/ч	(2 – 15)	17	35	36		
Сыворотка							
АЛТ		(0,0 – 40,0)	28,4	21,20	22,00	31,00	22,00
АСТ		(0,0 – 38,0)	328,0	58,00	138,00	164,00	91,00
Мочевина	ммоль/л	(2,78 – 8,07)	5,24	7,17	7,71	7,58	7,03
Креатинин	мкмоль/л	(44,0 – 80,0)	72	70,00	69,00	77,00	69,00
Глюкоза		(3,50 – 5,80)	5,5	6,00	4,36	5,76	6,33
Щелочная фосфатаза	ед/л	(0 – 187)	51		19,00	22,00	16,00
Холестерин общий	ммоль/л	(0,00 – 5,20)			1,65		
КФК-МВ	ед/л	(0,0 – 25,0)		14,00	18,00	14,00	11,00
КФК	ед/л	(0 – 123)		187			138,00
Билирубин общий	мкмоль/л	(0,0 – 15,0)		964,80	821,20	694,40	780,50
Билирубин прямой	мкмоль/л	(0,0 – 5,0)		732,90	672,20	637,70	663,60
Билирубин не прямой	мкмоль/л			231,90	149,00	56,70	116,90
ЛДГ	ед/л	(135 – 250)	805	785,00	916,00	815,00	757,00
Ферритин	мкг/дл	(2,2 – 18,0)			132,4	124,0	82,4
Железо		(8,8 – 27,0)			23,20		
Фосфор	ммоль/л	(0,70 – 1,60)			1,73		
ГГТ	ед/л	(0,0 – 32,0)		66,80	53,60	47,60	
Амилаза	ед/л	(28 – 100)			20,00		21,00
Триглицериды	ммоль/л	(0,00 – 1,70)		0,50	0,51	0,44	
С-реактивный белок	мг/л	(0,00 – 5,00)			5,60	4,40	3,40
Белок общий	г/л	(60,0 – 83,0)	64,6	65,20	60,00	55,00	58,00
Альбумин		(35 – 52)	25,0	29,00	30,00	29,90	33,90
Прокальцитонин	нг/мл						3,92
Медь	мкмоль/л	(12,6 – 24,4)			19,3		
Калий (K ⁺)	ммоль/л	(3,6 – 5,6)	4,1	4,0	4,2	3,5	3,4
Натрий (Na ⁺)	ммоль/л	(134 – 150)	130	135	140	134	136
Кальций (Ca ²⁺)	ммоль/л	(1,00 – 1,29)	1,6	1,06	1,05	1,09	0,97
Альфа-1-антитрипсин	мг/дл	(140 – 230)			100,80		
Церулоплазмин	мг/дл	(20,0 – 58,0)		30,5	26,6		
Трансферрин	мг/дл	(230 – 430)			118		
Иммуноглобулины G	г/л	(8,0 – 16,0)			12,99		
Уровень ЦИК	Ед, ОП	(50 – 135)			92		

Показатель	Ед. изм.	Норма	17.10.2021	18.10.2021	19.10.2021	20.10.2021	21.10.2021
Сыворотка ХЛИА							
ВИЧ Комбо (ХЛИА)					Отрицательно		
Сыворотка ИФА							
anti-HAV IgM					Отрицательно		
Hbs Ag					Отрицательно		
HbsAB					Положительно		
anti-Hbsc ₀ (суммарн)					Отрицательно		
Гепатит D anti-HDV IgM					Отрицательно		
Гепатит D anti-HDV сумм.					Отрицательно		
anti-HCV общий					Отрицательно		
anti-HEV IgM					Отрицательно		
IgM к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i>					Отрицательно		
IgG к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i>					Отрицательно		
МРКС							
Антигены энтеровирусов					Отрицательно		
Кровь цельная венозная (ПЦР)							
Вирус гепатита В ДНК					Отрицательно		
Вирус гепатита С РНК					Отрицательно		
Энтеровирус РНК					Отрицательно		
Вирус Эпштейна – Барр ДНК					Отрицательно		
Вирус герпеса 6 типа ДНК					Отрицательно		
Цитомегаловирус ДНК					Отрицательно		
Кал (ПЦР)							
ДНК <i>Shigella</i> /EIEC					Отрицательно		
ДНК <i>Salmonella</i>					Отрицательно		
ДНК <i>Campylobacter</i>					Отрицательно		
Ротавирус группы А					Отрицательно		
Норовирусы 2 генотипа					Отрицательно		
Астровирусы					Отрицательно		
Аденовирусы группы F					Положительно		
ДНК <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>					Отрицательно		
ДНК <i>Yersinia enterocolitica</i>					Отрицательно		
EIEC					Отрицательно		
ЕНЕС					Отрицательно		
EA _g EC					Отрицательно		
ЕРЕС					Отрицательно		
Отделяемое из носа и зева (ПЦР)							
РНК SARS-CoV-2				Отрицательно			
Плазма							
Фибриноген	г/л	(2 – 4)		1,8	1,6	1,4	1,2
Протромбин по Квику	%	(70 – 100)		–	18,0	21,0	18,0

С 19.10.2021 г. пульс-терапия – метипред 1000 мг/сут, инфузионная терапия с дотацией по электролитам, инотропная, вазопрессорная поддержка (добутамин, норадреналин). 18.10.2021 г. в 22:30

была начата операция экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) – продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ (CVVHDF)). Длительность операции – 65 ч 30 мин. Операция

прекращена в связи с переводом пациентки. Кроме того, 18.10 с 23:00 проводилась операция гемосорбции с использованием колонки «Цитосорб» (CytoSorb). Длительность операции – 12 ч. Две операции выполнялись одновременно. ЭКГК выполнялись на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius Medical Care). Гемофильтр – AV 1000. Замещающий р-р: MultiPlus K2 (Fresenius Medical Care). Модификация р-ра: КС1 4%. Диализный р-р: MultiPlus K2 (Fresenius Medical Care). Скорость кровотока – 110–250 мл/мин. Ультрафильтрат (удалено) – 8450,0

На фоне экстракорпоральной терапии удавалось поддерживать относительно стабильное состояние ребенка, однако оно оставалось очень тяжелым. Тяжесть была обусловлена нарастающей печеночной недостаточностью с прогрессирующей энцефалопатией, гепато-ренальным синдромом, прогрессирующей гипокоагуляцией по типу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В динамике нарастание периферических отеков – верхних конечностей до плеча, нижних – до бедра, прогрессирующее увеличение объема живота.

20–21.10. – прогрессирующее ухудшение состояния, обусловленное полиорганной недостаточностью с ведущими острой печеночной и почечной недостаточностью, компенсированной дыхательной недостаточностью, ДВС-синдромом-3, острой сердечно-сосудистой недостаточностью-2.

Ввиду признаков декомпенсированной печеночной недостаточности по результатам врачебного консилиума принято решение о необходимости экстренной трансплантации печени по жизненным показаниям.

21.10. ребенок переведен в профильный стационар, в тот же день проведена трансплантация органа. По результатам гистологического обследования печени: Острый гепатит (длительностью течения не менее 1,5–2 мес.) с неравномерным поражением ткани печени, с исходом в коллапирование и коллагенизацию крупных массивов паренхимы, с реактивными регенераторными разрастаниями незрелых гепатоцитов и формированием узлов-регенератов, внутриклеточным и капиллярным холестазом, сохраняющимся клеточно-опосредованным иммунным повреждением. Результаты представлены на рисунке 2.

Проведенная операция была успешной, ребенок выписан из стационара в стабильном состоянии.

Обсуждение

Данный клинический случай явился крайне сложным в плане дифференциальной диагностики. В качестве причин рассматривались как инфекционные, аутоиммунные, токсические при-

чины острого гепатита, так и скрыто протекавшая хроническая патология печени с декомпенсацией (с такой позиции аденовирусы рассматривались как триггер декомпенсации). Крайне тяжелое состояние ребенка обусловило проведение обследования в сжатые сроки. Ввиду данных о преднамеренном снижении веса, предшествующим возникновению заболевания, и неоднозначных сведениях анамнеза, полученных от родителей, которые не могли исключить, что девушка принимала какие-то вещества с целью похудения, токсическое поражение печени рассматривалось в качестве основной вероятной причины. Кроме того, настораживало употребление в пищу грибов (клиническая картина была схожа с таковой при воздействии аматоксина, однако не соответствовали сроки инкубации). На момент госпитализации мы не могли ни подтвердить, ни опровергнуть эту версию, что, в целом, нередкое явление для токсических повреждений, когда не удается детектировать вещество, оказавшее токсическое действие. При взгляде через призму сложившейся эпидемической ситуации данный случай, вероятно, требует переосмысления. Безусловно, он не вполне соответствует рабочему определению вероятного случая «острого, тяжелого гепатита неизвестного происхождения у детей», предложенному ВОЗ, т.к. максимальный уровень АСТ при обследовании в стационаре составил 328 Ед/л, с прогрессирующим его снижением, а уровень АЛТ к моменту госпитализации и вовсе был в пределах нормы. Однако, принимая во внимание поздние сроки обращения за медицинской помощью и развившуюся к моменту поступления печеночную недостаточность, невысокие показатели печеночных трансаминаз являются её закономерным следствием. Не вызывает сомнений, что в случае диагностики заболевания на более ранних сроках лабораторно были бы обнаружены более высокие уровни АЛТ и АСТ, и данный случай полностью бы уложился в критерии ВОЗ.

В свете новых данных о потенциальной роли аденовирусов группы F в возникновении тяжелых острых гепатитов у детей данный клинический случай является дискуссионным.

Необходим повторный анализ данных по мере появления новой научной информации в отношении связи аденовирусов с тяжелыми гепатитами у детей.

Заключение

По статистическим данным, в 2020 и 2021 гг. отмечался спад заболеваемости аденовирусной инфекцией в Европе, вероятно, ввиду карантинных мероприятий, обусловленных пандемией новой коронавирусной инфекции [1, 6]. С учетом раннего возраста большинства заболевших детей, велика

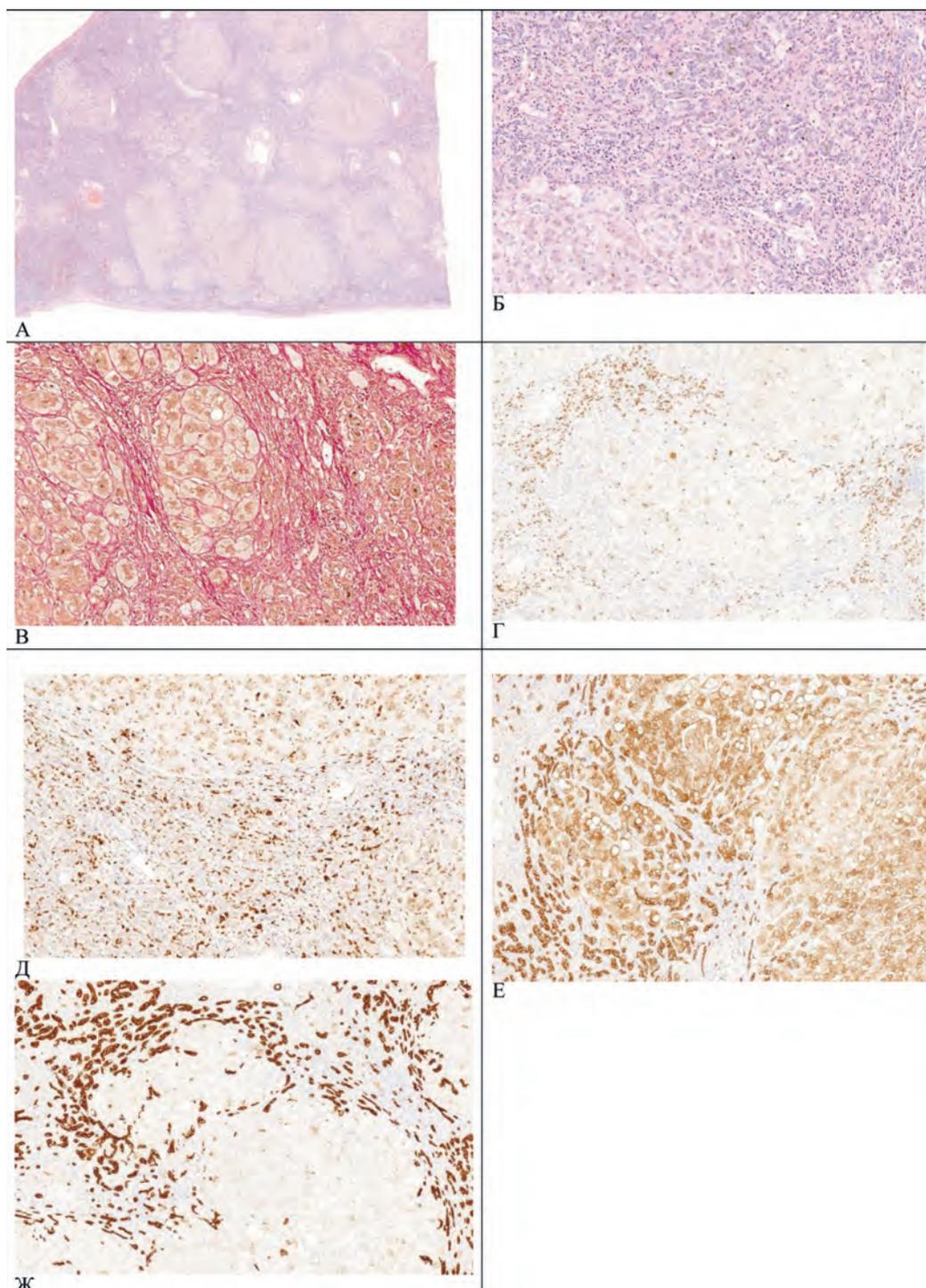


Рис. 2. Печень реципиента: А, Б, В – коллабирование паренхимы печени, коллагенизация стромы и формирование множественных фокусов регенерации паренхимы («узлы-регенераты»), А, Б – окраска гематоксилином и эозином, В – окраска пикрофуксином по Ван Гизону, А – ув. $\times 50$, Б, В – ув. $\times 200$; Г – распространенная инфильтрация Т-лимфоцитами коллабировавшей паренхимы печени, ИГХ (CD3, клон SP7, Diagnostic BioSystems, США), DAB, ув. $\times 200$; Д – распространенная макрофагальная инфильтрация стромы и паренхимы печени, ИГХ (CD68, клон Кр-1, Cell Marque, США), DAB, ув. $\times 200$; Е – гепатоцеллюлярная дифференцировка клеток «узлов-регенератов», ИГХ (Keratin18, клон DC10, Thermo Fisher Scientific, США), DAB, ув. $\times 200$; Ж – обширная билиарная (проточковая) метаплазия ложных желчных ходов («псевдодуктули») в толще полей коллагенизированной стромы, ИГХ (Keratin19, клон A53-B/A2.26, Thermo Fisher Scientific, США), DAB, ув. $\times 200$

вероятность того, что до момента текущего заболевания они не контактировали ранее с аденовирусом. Кроме того, возможно, причиной более тяжелого, чем в типичных случаях, течения заболевания может быть длительная изоляция, предшествовавшая болезни. Также можно предположить мутацию вируса с формированием нового, гепатотропного штамма. Не исключено и распространение ранее неизвестного вируса, однако для его обнаружения, безусловно, потребуется большое число исследований и не один месяц. В современных условиях, когда преобладают вирусные инфекции, а иммунный статус населения в связи с затяжной пандемией COVID-19 изменен, не исключена повышенная активность иных вирусов, традиционно не относящихся к гепатотропным, но мишенью которых может быть в том числе и печень. Несмотря на то, что роль аденовирусов в возникновении текущей вспышки неуточнённого гепатита к настоящему времени не доказана, целесообразно включать обследование на него в спектр диагностических мероприятий при острых неverified гепатитах. Всем пациентам с желтухой и повышением печеночных ферментов выше 500 ед/л рекомендовано обследование как на вирусы гепатита А, В, С, D, Е, так и на аденовирусы, а по показаниям при соответствующей клинической картине — и на другие инфекционные вирусные агенты.

Литература

1. Marsh K., Tayler R., Pollock L. et al., Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):pii = 2200318. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
2. UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. London: UK Health Security Agency. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>].
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Update: Hepatitis of unknown origin in children <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>
4. Acute hepatitis of unknown aetiology — the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland 15.04.2022 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
5. CDC Alerts Providers to Hepatitis Cases of Unknown Origin. 21.04.2022 <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0421-hepatitis-alert.html>
6. Baker J.M., Buchfellner M, Britt W, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021 — February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638 — 640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 15-21 May 2022, week 20. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-15-21-may-2022-week-20>
8. World Health Organization (23 April 2022). Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
9. Епифанова, Н.В. Роль аденовирусов в возникновении острой кишечной инфекции у детей (аналитический обзор) / Н.В. Епифанова, Н.А. Новикова // *МедиАль*. — 2014. — № 2 (12). — С. 45 — 57.
10. Комарова, А.М. Астровирусные гастроэнтериты у детей / А.М. Комарова, К.Д. Ермоленко, М.К. Бехтерева // *Детские инфекции*. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 39 — 43.
11. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 60 — 66.
12. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187
13. Qiu, Fz., Shen, Xx., Li, Gx. et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. *BMC Infect Dis* 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3340-1>
14. Higgins RR, Peci A, Cardona M, Gubbay JB. Validation of a Laboratory-Developed Triplex Molecular Assay for Simultaneous Detection of Gastrointestinal Adenovirus and Rotavirus in Stool Specimens. *Pathogens*. 2020 Apr 27;9(5):326. doi: 10.3390/pathogens9050326. PMID: 32349251; PMCID: PMC7281709

References

1. Marsh K., Tayler R., Pollock L. et al., Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):pii = 2200318. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
2. UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. London: UK Health Security Agency. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>].
3. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>
4. Acute hepatitis of unknown aetiology — the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland 15.04.2022 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
5. CDC Alerts Providers to Hepatitis Cases of Unknown Origin. 21.04.2022 <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0421-hepatitis-alert.html>
6. Baker J.M., Buchfellner M, Britt W, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021 — February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638 — 640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 15-21 May 2022, week 20. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-15-21-may-2022-week-20>
8. World Health Organization (23 April 2022). Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
9. Epifanova N.V., Novikova N.A. The role of adenoviruses in the occurrence of acute intestinal infection in children (analytical review). *MediAl.* No. 2 (12) May 2014. 45-57
10. Komarova A.M., Ermolenko K.D., Bekhtereva M.K. Astroviral gastroenteritis in children // *Children's infections*. — 2020. — Т. 19. — No. 3. — S. 39-43.

11. Lukyanova A. M., Bekhtereva M. K., Ptichnikova N. N. Clinical and epidemiological characteristics Dis 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3340-1>
12. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187
13. Qiu, Fz., Shen, Xx., Li, Gx. et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. BMC Infect Dis 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3340-1>
14. Higgins RR, Peci A, Cardona M, Gubbay JB. Validation of a Laboratory-Developed Triplex Molecular Assay for Simultaneous Detection of Gastrointestinal Adenovirus and Rotavirus in Stool Specimens. Pathogens. 2020 Apr 27;9(5):326. doi: 10.3390/pathogens9050326. PMID: 32349251; PMCID: PMC7281709

Авторский коллектив:

Грешнякова Вера Александровна — 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: veramamayeva@gmail.com

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16; e-mail: mkbechtereva@mail.ru

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

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, заведующий лабораторией патоморфологии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Комарова Анна Михайловна — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)2343416, e-mail: annlukjnova@yandex.ru

Конев Александр Иванович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

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

Усков Александр Николаевич — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: aouskov@gmail.com

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

Середняков Константин Владимирович — заведующий отделением анестезиологии — реанимации Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры анестезиологии — реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-911-134-11-21, e-mail: spbny@yahoo.com

ХРОНИКА

DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-172-178

ВСПЫШКА ОСТРОГО ГЕПАТИТА НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

В начале апреля 2022 г. появились первые сообщения о резком увеличении случаев острого гепатита неясной этиологии у ранее здоровых детей в Великобритании. Впоследствии аналогичные случаи были описаны в странах континентальной Европы, а также в США. На 21 апреля 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает как минимум о 169 случаях этого заболевания в 11 странах, из них 114 приходится на Великобританию, 13 — на Испанию, 12 — на Израиль, 9 случаев выявлено в США, 6 — в Дании, менее 5 — в Ирландии, 4 — в Нидерландах, 4 — в Италии, 2 — в Норвегии, 2 — во Франции, по 1 случаю — в Румынии и Бельгии.

Случаи заболевания зарегистрированы у ранее здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет. 17 детям (примерно 10%) потребовалась трансплантация печени; сообщается как минимум об 1 смерти. Клиническая картина заболевания соответствовала острому гепатиту с выраженным повышением активности печеночных ферментов. Во многих случаях сообщалось о желудочно-кишечных симптомах, включая боль в животе, диарею и рвоту, предшествующих тяжелому острому гепатиту, а также о повышении уровней аспартатаминотрансаминазы (АСТ) или аланинаминотрансаминазы (АЛТ) выше 500 МЕ/л и желтухе. В большинстве случаев заболевания лихорадка не наблюдалась. Вирусы гепатита А, В, С, D и E не были обнаружены ни в одном из этих случаев. Международные поездки или другого рода связи с другими странами не были идентифицированы как факторы риска. В то же время 2 пары случаев заболевания из 13 расследуемых в Шотландии оказались эпидемиологически связанными между собой.

Аденовирус был обнаружен как минимум у 74 заболевших детей. В случаях, когда было выполнено типирование аденовируса молекулярно-генетическими методами, у 18 детей был идентифицирован аденовирус F 41 типа. SARS-CoV-2 был идентифицирован в 20 случаях из тех, для которых данный тест выполнялся. Кроме того, у 19 человек была обнаружена коинфекция SARS-CoV-2 и аденовируса.

Отмечается, что в Великобритании, где на сегодняшний день зарегистрировано большинство случаев, недавно наблюдался значительный рост числа аденовирусных инфекций среди населения (в пер-

вую очередь, увеличение случаев выявления в образцах фекалий детей) после снижения циркуляции аденовируса ранее во время пандемии COVID-19. В Нидерландах также в настоящее время наблюдается увеличение циркуляции аденовируса в сообществе. Хотя, согласно одной из гипотез, аденовирус является возможным этиологическим агентом в описанных случаях, поиски возбудителя продолжаются. Первоначальные гипотезы относительно этиологии заболевания были сосредоточены вокруг инфекционного агента или возможного токсического воздействия. Токсикологические исследования продолжаются, но инфекционная этиология считается более вероятной, учитывая эпидемиологическую картину и клинические особенности заболевания.

Никакой связи с вакциной против COVID-19 выявлено не было, поскольку большинство заболевших детей не были вакцинированы против COVID-19, а собранная с помощью анкетирования подробная информация о пище, напитках, привычках и особенностях бытового поведения не выявила какого-либо общего фактора риска.

Пока неясно, произошло ли в действительности увеличение числа случаев острого гепатита у детей или ситуация отражает повышение осведомленности о случаях гепатита, которые происходят с прежней частотой, но ранее оставались незамеченными. Также предполагается, что увеличение охвата лабораторным тестированием на аденовирус, имеющее место в настоящее время, позволило идентифицировать существовавший и ранее редкий исход аденовирусной инфекции.

Тем не менее, хотя аденовирусная инфекция в настоящее время является одной из гипотез, она не полностью объясняет тяжесть клинической картины. Инфекция, вызванная аденовирусом 41 типа, ранее не была связана с такой клинической картиной. Кроме того, до настоящего времени считалось, что аденовирус не способен вызывать гепатит у здоровых детей, ранее случаи ассоциированного с аденовирусной инфекцией гепатита были только у детей с иммуносупрессией. Такие факторы, как повышенная восприимчивость среди детей младшего возраста вследствие сниженной циркуляции аденовируса во время пандемии COVID-19, потенциальное появление нового аденовируса, а также коинфекция SARS-CoV-2 требуют дальнейшего изучения.

ВОЗ рекомендует проводить тестирование на аденовирус образцов крови (исходя из первоначального неподтвержденного опыта, что тестирование цельной крови обладает большей чувствительностью, чем сыворотка), сыворотки, мочи, стула и образцов из дыхательных путей, а также образцов биопсии печени (при наличии) с последующей характеристикой вируса, включая секвенирование. Необходимо тщательно исследовать также другие инфекционные и неинфекционные этиологические факторы.

ВОЗ настоятельно рекомендует выявлять, расследовать потенциальные случаи, соответствующие следующему определению случая острого гепатита неясной этиологии у детей, и сообщать о них:

Подтвержденный случай: отсутствует в настоящее время.

Вероятный случай: пациент в возрасте 16 лет и младше с острым гепатитом (ни-А ни-Е) с уровнем трансаминаз (АЛТ или АСТ) в сыворотке >500 МЕ/л, с 1 октября 2021 г.

Эпидемиологически связанный случай: пациент с острым гепатитом (ни-А ни-Е) любого возраста,

который находился в тесном контакте с вероятным заболевшим с 1 октября 2021 г.

По сообщению Роспотребнадзора: «В РФ по состоянию на 24 апреля 2022 г. случаев заболевания острым гепатитом неизвестной этиологии не выявлено. Для предупреждения риска завоза инфекции на территорию нашей страны принимается весь необходимый комплекс мер, включая повышенный контроль на санитарно-карантинных пунктах. С большинством стран, где выявлены случаи заболевания гепатитом неизвестной этиологии, авиасообщение ограничено, в связи с чем риск завоза крайне низкий». Однако сам факт регистрации в мире тяжёлых случаев гепатита неизвестной этиологии у детей в период продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции определяет необходимость проведения целенаправленных исследований по обнаружению таких случаев на территории России.

Подготовили профессор К.К. Кюрегян, член-корреспондент РАН М.И. Михайлов по материалам ВОЗ, Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC)

РЕШЕНИЕ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА ИНФЕКТОЛОГИИ ОТ 27 АПРЕЛЯ 2022 Г. О РЕТРАГИРОВАНИИ СТАТЕЙ, ПРОДУБЛИРОВАННЫХ В НЕСКОЛЬКИХ ИЗДАНИЯХ

1. Брико Н.И. Теоретические и образовательные аспекты парадигмы современной эпидемиологии // Журнал инфектологии. — 2013. — № 4. — С. 65–71.

2. Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю., Ковеленов А.Ю., Беляков Н.А., Румман А., Румман Р., Садехи А., Кокс Д., Панкович Дж., Россенес Р., Купер С., Вобесер В. Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц без определенного места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах Северо-Запада России // Журнал инфектологии. — 2017. — №1. — С. 76–84.

3. Корниенко Е.А., Базрова Ф.В. Региональные особенности гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей Северной Осетии // Журнал инфектологии. — 2011. — № 3. — С. 86–90.

4. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. Полиневропатия по типу синдрома Миллера — Фишера у детей // Журнал инфектологии. — 2010. — № 2. — С. 79–81.

Напоминаем авторам о недопустимости направления рукописей в несколько изданий!

17–19 мая 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся VIII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.

Конгресс был организован в гибридном формате, собрав на своей площадке для общения и обмена опытом и мнениями специалистов широкого круга врачебных специальностей (инфекционные болезни, бактериология и вирусология, эпидемиология, педиатрия, терапия и др.). Новые технологии и подходы к организации мероприятий, выработанные во время пандемии, способствовали привлечению большой аудитории специалистов из отдаленных уголков России и зарубежья, позволив им подключиться к просмотру Конгресса в режиме прямого эфира в качестве зрителей на интерактивной платформе. Эта технология позволяет широкому кругу специалистов амбулаторно-поликлинического и стационарного звена получать знания от ведущих экспертов и повышать уровень своей компетентности.

Мероприятие состоялось в отеле «Crowne Plaza St. Petersburg Airport» (Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6). Онлайн-трансляция велась на платформе www.eacongress.ru.

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга; Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции»; Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням состоялся уже в восьмой раз. С 2008 г. он проходил раз 1 в 2 года, а с 2020 г. — ежегодно в различных точках Евро-Азиатского региона: Витебске, Санкт-Петербурге, Астане, Екатеринбурге и Новосибирске, собирая аудиторию до 600 человек. Благодаря возможности удаленного участия, количество участников в 2020–2022 гг. значительно возросло.

В программу Конгресса вошла Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Участники школы смогли освоить необходимые современные диагностические алгоритмы, научились анализировать информативность и значимость инновационных методов в области профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у взрослых и детей с позиции междисциплинарного взаимодействия; усовершенствовали навыки анализа научных данных и ведения дискуссий на профессиональные темы, получили рекомендации по применению полученных знаний по использованию инновационных подходов к про-

филактике, диагностике и лечению инфекционных болезней, что, в свою очередь, позволяет повысить качество оказания медицинской помощи.

Научная программа Конгресса была рассчитана на 3 дня. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Санкт-Петербурга, Москвы, Новосибирска, Казани, Красноярска, Иркутска, Уфы, Новороссийска, Симферополя, Минска, Гомеля, Ташкента, Самарканда и др. Всего в рамках научных заседаний прозвучало 149 докладов, состоялось 4 симпозиума, 25 семинаров, дискуссионный клуб и 4 специальные лекции.

Сборник тезисов, включающий 247 работ, опубликован в приложении к «Журналу инфектологии» № 2 за 2022 г.

Конгресс был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России (sovetnmo.ru) с присвоением 18 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно) по специальностям: «Аллергология и иммунология», «Бактериология», «Вирусология», «Инфекционные болезни», «Клиническая лабораторная диагностика», «Лечебное дело», «Медицинская микробиология», «Неврология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Паразитология», «Педиатрия», «Пульмонология», «Терапия», «Фтизиатрия», «Эпидемиология».

Научная программа Конгресса была рассчитана на 3 дня и включала в себя пленарное заседание, 4 симпозиума, 16 семинаров, дискуссионный клуб и 4 специальные лекции.

Официальное открытие Конгресса состоялось 17 мая 2022. В открытии приняли участие:

- Лобзин Юрий Владимирович — академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения России по инфекционным болезням у детей, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург.
- Покровский Вадим Валентинович — академик РАН, профессор, руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва.
- Ахмедова Мубаракхон Джалиловна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, член Президиума Евро-Азиатского общества по

инфекционным болезням, Ташкент, Узбекистан.

- Чуланов Владимир Петрович – д.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва.
- Терешин Алексей Евгеньевич – к.м.н., заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.
- Стома Игорь Олегович – д.м.н., профессор, ректор Гомельского государственного медицинского университета, член Президиума Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.



В рамках церемонии открытия Конгресса состоялось вручение награды – медали в честь почетного президента Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академика РАН В.И. Покровского.



Серебряная позолоченная медаль была разработана и выпущена в соответствии с решением общего собрания членов МОО «ЕАОИБ» от

20 мая 2021 г. для награждения отличившихся членов Общества. Решением Президиума Общества от 16 мая 2022 г. за значительный вклад в дело борьбы с инфекционными болезнями медалью были награждены: В.В. Покровский (Россия, Москва), В.В. Уйба (Сыктывкар, Россия), М.Д. Ахмедова (Узбекистан, Ташкент), К.А. Аитов (Россия, Иркутск), Л.И. Ратникова (Россия, Челябинск), В.П. Чуланов (Россия, Москва), А.С. Симбирцев (Россия, Санкт-Петербург), Ю.В. Лобзин (Россия, Санкт-Петербург), И.О. Стома (Беларусь, Гомель), В.В. Краснов (Россия, Нижний Новгород), К.В. Жданов (Россия, Санкт-Петербург), Д.А. Гусев (Россия, Санкт-Петербург), Д.А. Валишин (Россия, Уфа), В.М. Семенов (Беларусь, Витебск), М.Ф. Лебедев (Россия, Санкт-Петербург), В.М. Волжанин (Россия, Санкт-Петербург), Д.А. Лиознов (Россия, Санкт-Петербург), Л.Т. Ералиева (Казахстан, Алматы), А.У. Сабитов (Россия, Екатеринбург).



После церемонии открытия состоялись пленарные доклады:

- Лобзин Юрий Владимирович «Проблема инфекции в клинической медицине».
- Чуланов Владимир Петрович «Современные проблемы инфекционной патологии в Евразийском регионе и пути их решения».
- Покровский Вадим Валентинович «Проблемы борьбы с ВИЧ/СПИД в Евро-Азиатском регионе».
- Лиознов Дмитрий Анатольевич «Грипп и COVID-19. Точки пересечения».



Научная программа первого дня включала пленарное заседание и работу Школы врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней», в рамках которой состоялись симпозиумы и семинары:

- «Вирусные инфекции и дети. Грипп, ОРВИ, COVID-19, ОКИ в практике педиатра»;
- «Вакцинация против ротавирусной инфекции: капли вместо слез; COVID-19 у детей»; «Эндемичные инфекции»; «Инфекции в

период пандемии COVID-19» (1); «Острые респираторные заболевания» (1); «Вирусные гепатиты» (1) и дискуссионный клуб «Достижения и вызовы молекулярной диагностики нейроинфекций».

Во второй день Конгресса продолжила работу Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней».



Программа второго дня включала семинары: «Острые респираторные заболевания» (2); «Паразитарные болезни»; «Современная комплексная стратегия в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций, COVID-19» (2); «Роль интерферонов в терапии вирусных инфекций»; «Вирусные гепатиты» (2); «Вакцинопрофилактика» (1); «Инфекции ЦНС»; «ВИЧ-инфекция» (1); «Инфекции в период пандемии COVID-19» (2); «Кишечные инфекции и паразитозы»; «Иммуноориентированная терапия при COVID-19».



Во второй день Конгресса состоялось представление стендовых докладов участниками постерной сессии. Комиссия во главе с С.М. Захаренко, заместителем директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, выбрала трех победителей:

- Шестаков А.Е., Карпович Г.С. «Эволюция MIS-C» (Новосибирск, Россия).
- Черноок Е.Р., Малышев В.В. «Особенности микробиоты полости рта и антибиотикорезистентность доминирующих микроорганизмов» (Санкт-Петербург, Россия).
- Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Степанов Г.А. «Интен-

сивность реакций внутрикожных иммунологических проб у детей с туберкулезом органов дыхания и с хронической ЛОР-патологией» (Санкт-Петербург, Россия).

В третий день Конгресса продолжила работу Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». В рамках школы состоялись семинары: «Вакцинопрофилактика COVID-19»; «Терапия тяжелых форм COVID-19»; «Вакцинопрофилактика» (2); «Врожденные инфекции»; «Терапия COVID-19»; «Острые респираторные заболевания» (3), а также три свободные сессии.



В третий день в рамках Конгресса состоялось совместное открытое заседание профильных комиссий главного специалиста по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России. В рамках данного заседания были обсуждены клинические рекомендации по лечению ОРВИ у детей, разработанные ведущими инфекционистами РФ, призванные повысить эффективность амбулаторного и стационарного лечения.

На торжественной церемонии закрытия Конгресса были вручены медали академика РАН В.И. Покровского:

– Ю.В. Лобзину – академику РАН, профессору, заслуженному деятелю науки РФ, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения России по инфекционным болезням у детей, президенту Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, президенту МОО «ЕАОИБ»;

– В.М. Волжанину – к.м.н., доценту, заслуженному врачу РФ, ученому секретарю Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, вице-президенту МОО «ЕАОИБ»;

– М.Ф. Лебедеву – к.м.н., доценту, исполнительному директору МОО «ЕАОИБ».

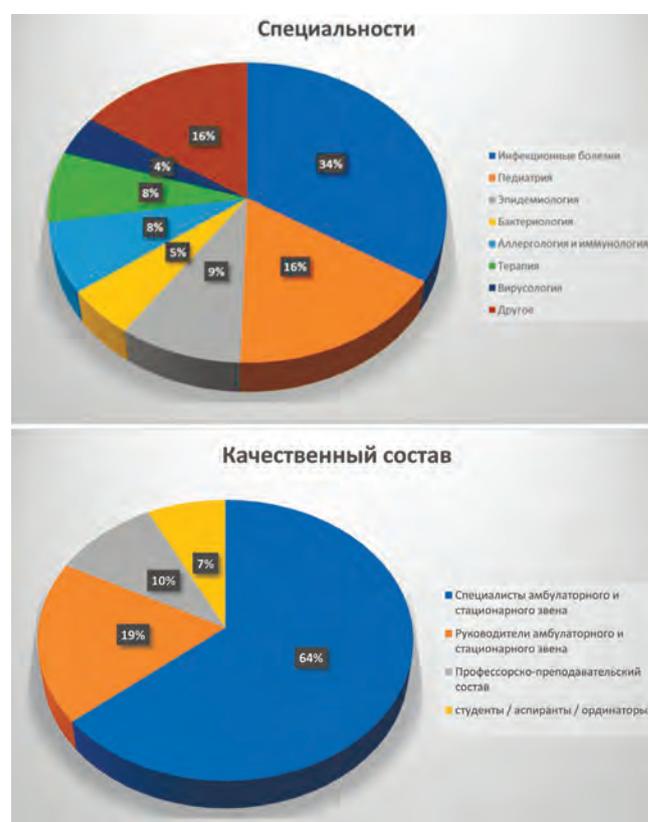
Решено IX Конгресс общества организовать в мае 2023 г. в Санкт-Петербурге.

ПАРТНЕРЫ КОНГРЕССА



Очное участие в Конгрессе приняли 295 человек – в 1-й день, 189 человек – во 2-й день и 153 человека – в 3-й день. Благодаря онлайн-трансляции в Конгрессе смогли принять участие специалисты из 246 городов из самых отдаленных уголков нашей страны и зарубежья: 1399 человек смотрели онлайн-трансляцию в 1-й день, 1333 человека – во 2-й день, 1092 человека – в 3-й день.

Большую часть аудитории Конгресса составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни», однако междисциплинарный подход к формированию научной программы Конгресса позволил также привлечь специалистов смежных специализаций: педиатрия, эпидемиология, бактериология, аллергология и иммунология, терапия, вирусология и др.



Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие правила оформления статей.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости представляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных в другие редакции. При обнаружении дублирования статей в нескольких изданиях они будут ретрагироваться (отзываться) решением редакционной коллегии.

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 12, 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 по электронной почте: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» <http://jofin.elpub.ru/> в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направляющего письма выносятся по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (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 авторы 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 транслитеровать 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 (аннотация) 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 исследования», «Результаты исследования», «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.

9. 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. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисовочные 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.

10. 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.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. 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 / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – 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 патологии : 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; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. 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; c2005. 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: гематоэнцефалический 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 абдомино-

пластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids 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; c2003. 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. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. 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 транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [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 <http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

10-11 ОКТЯБРЯ 2022

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»
- Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

Подробная информация размещена на сайте
www.congress-ph.ru



ДНКЦИБ ФМБА России
+7 (812) 347 6453;
+7 (812) 234 9691
scs@niidi.ru, niidi@niidi.ru
www.niidi.ru



СПБ НОО «Центр
изучения инфекций»
+7 (812) 3476453
E-mail: scs@niidi.ru



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 31 16
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru