

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 14 №4, 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 (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции. Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

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

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

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

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

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2–6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. Московские 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 Айрланд 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@retrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 108074, 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



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, №4, 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)

академик 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)

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

Гусев Д.А., Котлярова С.И.
Воплощение научного и клинического наследия
С.П. Боткина в становлении и развитии первой
в России инфекционной больницы (к 190-летию Сергея
Петровича Боткина).....5

Обзор

Малахова Ж.Л., Перминова Л.А., Кашуба Э.А.,
Колокольцева Е.Н., Тарасов А.В.
Герпес-вирусы 6 и 7 типа: взгляд педиатра14
Глазанова Т.В., Шилова Е.Р.
Нарушения в системе иммунитета после перенесенной
новой коронавирусной инфекции COVID-19.....26

Оригинальное исследование

Егорова Е.С., Климкин А.В., Вильниц А.А.,
Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Васильева Ю.П.,
Бедова М.А.
Клиника и диагностика энцефалопатии
критических состояний у детей с инфекционными
заболеваниями38
Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Карев В.Е., Пименов Д.А.,
Шарипова Е.В., Орлова Е.Д., Тянь Н.С.
Клинико-этиологическая характеристика пневмонии
у детей с неблагоприятным исходом инфекционных
заболеваний.....51
Горбачёв В.В., Дмитраченко Т.И., Семёнов В.М.,
Егоров С.К.
Аспекты реактивации цитомегаловируса у пациентов,
находящихся в критическом состоянии61
Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Буланьков Ю.И.,
Некрасов В.Н., Решетова А.В., Портнягина Е.В.,
Аксенов С.В., Воронкова О.В., Мотлохова Е.А.,
Ильянова И.Н.
Прогностическая значимость общеклинического
анализа крови для ранней диагностики
микст-инфекции безэритемной формы иксодового
клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита.....69
Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.
Роль полиморфизма генов некоторых молекул
иммунного ответа в развитии острого
вирус-индуцированного бронхиолита77
Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Сачек А.А.
Коморбидность и мультиморбидность у пациентов
с хроническим гепатитом С88
Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И.
Оценка индекса коморбидности
у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ94

CONTENTS

Editorial

Gusev D.A., Kotlyarova S.I.
The embodiment of S.P. Botkin's scientific and clinical
heritage in the formation and development
of the first infectious diseases hospital in Russia
(to the 190th anniversary of the S.P. Botkin).....5

Review

Malakhova Zh.L., Perminova L.A., Kashuba E.A.,
Kolokoltseva E.N., Tarasov A.V.
Herpesviruses, and, types: the view of a pediatrician14
Glazanova T.V., Shilova E.R.
Immune system disturbances after a new coronavirus
infection COVID-1926

Original Research

Egorova E.S., Klimkin A.V., Vilnits A.A.,
Skrpichenko N.V., Voitenkov V.B., Vasilyeva Yu.P.,
Bedova M.A.
Clinic and diagnosis of encephalopathy of critical
conditions in children with infectious diseases38
Kozyrev E.A., Babachenko I.V., Karev V.E., Pimenov D.A.,
Sharipova E.V., Orlova E.D., Tian N.S.
Clinical and etiological characteristics of pneumonia
in children with a poor outcome of infectious diseases51
Gorbachev V.V., Dmitrachenko T.I., Semenov V.M.,
Egorov S.K.
Aspects of cytomegalovirus reactivation in critically ill
patients61
Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Bulankov Yu.I.,
Nekrasov V.N., Reshetova A.V., Portnyagina E.V.,
Aksyonov S.V., Voronkova O.V., Motlokhova E.A.,
Ilyanova I.N.
Predictive value of complete blood count for early
diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans
form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis69
Bochkareva L.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M.
The role of gene polymorphism of some immune response
molecules in the development of acute virus-induced
bronchiolitis77
Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Sachek A.A.
Comorbidity and multimorbidity in patients with chronic
hepatitis C88
Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I.
Assessment of the comorbidity index in HIV-infected
patients before ART94

Эпидемиология

*Аглиуллина С.Т., Еремеева Ж.Г., Минуллин И.К.,
Наумова А.Я., Сабеева Ф.Н., Фазулзянова И.М.*
Эпидемиологическая характеристика
папилломавирусной инфекции аногенитальной
локализации в Республике Татарстан102

Клинический случай

Красавцев Е.Л., Майсеенко В.И., Козел О.А., Кучун Е.А.
Случай сочетанного течения лептоспироза
и COVID-19109

*Булатова А.Х., Хаертынов Х.С., Игрисов И.Г.,
Гильфанов Н.М., Кузнецов А.С.*
Клинический случай течения норвежской чесотки
у пациента с ВИЧ-инфекцией.....114

*Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Генинова Д.Г.,
Карпова Л.Н., Филиппова Л.А., Караганова К.И.,
Карпова Л.С.*
Врожденная цитомегаловирусная инфекция:
особенности клинического течения и катамнез
по данным собственного наблюдения.....118

*Илиева К., Карнаухова Е.Ю., Побегалова О.Е.,
Лиознов Д.А.*
Клинические случаи пневмоцистной пневмонии
у больных ВИЧ-инфекцией на фоне COVID-19126

Хроника132

Правила для авторов141

Epidemiology

*Agliullina S.T., Eremeeva Zh.G., Minullin I.K.,
Naumova A.Ya., Sabaeva F.N., Fazulzyanova I.M.*
Epidemiological characteristics of papillomavirus infection
of anogenital localization in Tatarstan republic102

Clinical case

Krasavtsev E.L., Maiseenko V.I., Kozel O.A., Kuchun E.A.
A case of combined course of leptospirosis and coronavirus
infection COVID-19109

*Bulatova A.Kh., Khaertynov Kh.S., Idrisov I.G.,
Gilfanov N.M., Kuznetsov A.S.*
Clinical case of Norwegian scabies in a patient
with HIV infection114

*Antsiferova E.V., Taranushenko T.E., Geninova D.G.,
Karpova L.N., Filippova L.A., Karaganova K.I.,
Karpova L.S.*
Congenital cytomegalovirus infection: features
of the clinical course and catamnesis according to own
observations118

*Ilieva K., Karnaukhova E.Yu., Pobegalova O.E.,
Lioznov D.A.*
Clinical cases of pneumocystis pneumonia in patients
with HIV infection and underlying COVID-19.....126

Chronicle.....132

Instruction to autor141

ВОПЛОЩЕНИЕ НАУЧНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО НАСЛЕДИЯ С.П. БОТКИНА В СТАНОВЛЕНИИ И РАЗВИТИИ ПЕРВОЙ В РОССИИ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ (К 190-ЛЕТИЮ СЕРГЕЯ ПЕТРОВИЧА БОТКИНА)

Д.А. Гусев^{1,2}, С.И. Котлярова¹

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

The embodiment of S.P. Botkin's scientific and clinical heritage in the formation and development of the first infectious diseases hospital in Russia (to the 190th anniversary of the S.P. Botkin)

D.A. Gusev^{1,2}, S.I. Kotlyarova¹

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Сергею Петровичу Боткину принадлежит большое число выдающихся открытий в области медицины, которые не утратили актуальность в настоящее время. Он один из основоположников научной клинической медицины, её физиологического направления. Сергей Петрович выдвинул ряд новаторских идей, которые впоследствии послужили основанием для создания новых научно-практических дисциплин: санитарный транспорт, дезинфекционное дело, медицинская статистика, лабораторное обследование, медицинская геронтология, им была сформирована школа отечественных врачей-инфекционистов, включая патоморфологический отдел, отечественная терапевтическая школа. Он воплотил научные подходы в клинической практике, вывел отечественную медицину на передний край науки, и его перспективные научные направления остаются актуальными и в настоящее время, продолжая укреплять развитие отечественной медицины.

Ключевые слова: С.П. Боткин, клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, история.

История развития отечественной инфектологии неразрывно связана с именем великого русского ученого, одного из основоположников физиологического направления клинической медицины, выдающегося врача, профессора С.П. Боткина. Его научное мировоззрение складывалась из сплава грубой реальной практики и глубокой кропотливой научной работы. Исключительная наблюдательность, чрезвычайное внимание к симптоматике болезней, использование переработанной и изученной медицинской литературы, способность к глубокому анализу медицинских фактов и явлений, склонность к научному анализу и синтезу, а также общение с великими учеными Н.И. Пироговым, И.М. Сеченовым, выдающимися

Abstract

Sergei Petrovich Botkin owns a large number of outstanding discoveries in the field of medicine, which have not lost their relevance at present. He is one of the founders of scientific clinical medicine, its physiological direction. Sergey Petrovich put forward a number of innovative ideas, which subsequently served as the basis for the creation of new scientific and practical disciplines: sanitary transport, disinfection, medical statistics, laboratory examination, medical gerontology, he formed a school of domestic infectious disease doctors, including the patomorphological department, domestic therapeutic school. He embodied scientific approaches in clinical practice, brought domestic medicine to the forefront of science and its promising scientific areas remain relevant at present, continuing to strengthen the development of domestic medicine.

Key words: S.P. Botkin, S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, history.

зарубежными учеными позволило ему стать истинным новатором, совершившим переворот в медицинской науке, творцом естественно-исторического и патогенетического метода в диагностике и лечении, ввести новые преобразования в практическую медицину, которые и по настоящее время не потеряли свою актуальность.

Под руководством профессора С.П. Боткина в новой построенной в Санкт-Петербурге больнице начато изучение инфекционных болезней. Здесь выдающимися учеными, известными врачами Н.К. Розенбергом, Г.А. Ивашенцевым были написаны первые отечественные учебники по инфекционным болезням. Здесь было положено начало первой научной отечественной школе ин-



Портрет С.П. Боткина работы И.Н. Крамского, 1880

фекционистов и эпидемиологов, здесь сформировалось понятие «Инфекционный больной». Больница явилась образцом для создания аналогичных подразделений не только в нашей стране, но и за рубежом.

Сергей Петрович родился 5 сентября 1832 г. в Москве в богатой семье купца и заводчика. Отец Петр Кононович Боткин его получил звание почетного гражданина Москвы. До 15-летнего возраста Сергей учился в «домашнем университете», где его учителями были его старший брат — известный литератор Василий Петрович и его друзья В.Г. Белинский, А.И. Герцен, Т.Н. Грановский. «Я следил за развитием Сергея, я видел в нем выдающиеся способности... Он поражал Белинского и меня своей огромной любознательностью», — вспоминал Т.Н. Грановский. Сергей имел склонность к математике, решил избрать её делом своей жизни, собирался поступать на математический факультет Московского университета, но как раз тогда вышел указ Николая I, запрещающий лицам недворянского сословия поступать в университет на все факультеты, кроме медицинского. 6 сентября 1850 г. Сергей поступил на медицинский факультет Московского университета, прилежно учился, аккуратно записывал лекции и в 1855 г. окончил обучение, получив звание «лекарь с отличием». Так «судьба играет человеком» — Сергей Петрович стал врачом, а не математиком, но впоследствии никогда об этом не пожалел. Сразу после окончания университета с отрядом Н.И. Пиро-

гова молодой выпускник принял участие в Крымской кампании, исполняя обязанности ординатора Симферопольского военного госпиталя, увидел осажденный город-крепость Севастополь, десятки тысяч раненых, героически сражавшихся русских солдат против десанта сотен вражеских кораблей. В прифронтовых госпиталях были ужасные условия: множество раненых солдат, на одного врача приходилось 180–200 перевязочных больных, от тесноты и грязи благополучно прооперированные раненые приобретали воспаления и гангрены, погибали в послеоперационном периоде, нередко встречался тиф, были даже вспышки холеры [1].

С.П. Боткин учился у Н.И. Пирогова, понял военно-медицинскую доктрину, созданную Н.И. Пироговым в период Крымской войны. При этом он осознал, что из-за сильной близорукости непригоден для хирургии и будет терапевтом. Именно на фронтах Крымской войны он осознал недостатки и пороки системы здравоохранения царской России и на протяжении всей последующей жизни по мере сил пытался внести в нее исправления. Личность Н.И. Пирогова произвела на Сергея Петровича сильное впечатление, он считал, что Н.И. Пирогов, опередив свой век в науке, опередил его и в общественной деятельности...», что именно «пребывание с Пироговым в Севастополе дало ему право встать рядом с нашими героями» [2].

После окончания Крымской кампании, заслужив весьма лестный отзыв от Пирогова, в 1856–1860 гг. Боткин был направлен в заграничную командировку, где слушал лекции знаменитых ученых, много работал в лучших клиниках и лабораториях: в Париже, в Берлине, в патолого-анатомическом институте Вирхова и в лаборатории Норре — Seyler. Результатом упорного труда с 8 утра до 12 ночи были опубликованные несколько статей за границей и по возвращении в 1860 г. — защита докторской диссертации «О всасывании жира в кишках» [13]. В Берлине С.П. Боткин сблизился с И.М. Сеченовым и сохранил эту дружбу на всю жизнь. В возрасте 29 лет в 1861 г. был избран профессором кафедры академической терапевтической клиники Медико-хирургической академии. С этого времени и до последнего дня жизни С.П. Боткина академия стала основным местом его кипучей многосторонней деятельности.

Профессор С.П. Боткин начал с научных и практических преобразований в медицине. Имея математический склад ума, сумев оценить точные характеристики некоторых медицинских показателей (термометрия, перкуссия, аускультация), замечая определенные закономерности развития патологического процесса, он склонен был полагать, что медицина — точная наука: «если практическая медицина должна быть поставлена в ряд естественных наук, то понятно, что приемы,

употребляемые в практике для исследования, наблюдения и лечения больного, должны быть приёмами естествоиспытателя» [2].

Следует отметить, что в Петербурге преподавание студентам заключалось в чтении раз и навсегда заученных лекций и обсуждении сведений многолетней давности. Научной медицины не было, практическая медицина находилась в руках немецких врачей, «скорбные листки» велись на немецком языке, и были случаи, когда врачи затруднялись объясниться по-русски со своими пациентами. В обществе царило мнение о высоком профессионализме немецких врачей, представители высшего общества и купцы старались лечиться именно у них. Но приглашенные в Медико-хирургическую академию молодые и уже известные врачи И.М. Сеченов и С.П. Боткин сломали этот устоявшийся стереотип. Они излагали положения о главенствующем значении среды в формировании приобретаемых и наследуемых качеств живого организма, а также в происхождении болезней. Все, что попадалось на глаза Сергею Петровичу, не оставалось незамеченным. Его пытливый, любознательный и аналитический ум будет приложен к многим областям медицины и организации здравоохранения. Он первым в России создал в 1860–1861 гг. при своей клинике экспериментальную лабораторию, где производил физические и химические анализы, что впоследствии получило широчайшее развитие. В настоящее время выполняются свыше тысячи клинических и разнообразных биохимических тестов, служащих маркерами различных физиологических процессов. При этом развитие и изучение новых информативных показателей интенсивно продолжается. Так, например, с появлением пандемии коронавирусной инфекции в больничных лабораториях стали широко исследовать уровень тропонина, ферритина, интерлейкина-6, прокальцитонина, D-димера.

Под руководством Сергея Петровича изучались вопросы физиологии и патологии организма, проводились научные работы по искусственному созданию аневризмы аорты у животных, изучались проявления нефрита, трофических расстройств кожи с целью раскрыть их закономерности. Вместе с тем, он подчеркивал, что клиницист может только до известной степени переносить на человека данные, получаемые в результате опыта на животных. Он также занимался исследованием физиологического и фармакологического действия лекарственных веществ. Эти исследования, проведенные в лаборатории Боткина, положили начало экспериментальной фармакологии в русской медицине, они послужили истоком зарождения Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге. Если посмотреть на научную тематику Института экспериментальной медици-

ны в наше время, то можно увидеть, что открытые Сергеем Петровичем темы, широко изучаются с применением современных технологий:

- Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии.
- Изучение механизмов психоэмоционального стресса и устойчивости к нему.
- Изучение генетических механизмов формирования патологического процесса.
- Дизрегуляторная патология органов и систем. Патологические интеграции.
- Изучение патологической анатомии и патогенеза социально значимых заболеваний человека.
- Изучение механизмов и морфогенеза развития нервной, эндокринной, иммунной, лимфатической и висцеральных систем человека в норме и патологии.
- Геномика, протеомика, постгеномные технологии, метаболомика.
- Нанотехнологии, наномедицина.
- Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности.
- Изучение закономерностей и механизмов влияния окружающей и производственной среды на состояние здоровья населения.
- Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам инфекционной эпидемиологии, медицинской микробиологии, вирусологии.

В 1872 г. С.П. Боткин получил звание академика Медико-хирургической академии. Интенсивная работа продолжилась. В 1872 г. профессору Боткину поручили лечить серьезно заболевшую государыню императрицу. Сергею Петровичу удалось восстановить ее силы и продлить ей жизнь. При дворе он приобрел доверие и стал первым русским придворным врачом (лейб-медиком), положив конец засилью немецких врачей.

В 1873 г. Сергей Петрович был избран председателем общества русских врачей и гласным Городской думы в Санкт-Петербурге. Со времени перехода больниц в ведение городского подчинения, Боткин постоянно работал во вновь учрежденных санитарной и больничной комиссиях, выдвигал своих учеников в петербургские больницы. По его инициативе и указаниям город энергично взялся за улучшение содержания больниц и приступил к устройству новых — общины св. Георгия и Александровской барачной больницы. В 1856–1875 гг. была раскрыта полная несостоятельность виталистической гуморальной теории, которая объясняла конечную причину всех жизненных явлений так называемой «жизненной силой» — неопределенной и непознаваемой с научной точки зрения, а потому совершенно догматичной и нежизнеспособной. Новая теория медицины была предложена одновременно в России и Германии. В России новую теорию медицины представил Боткин, в Гер-

мании — Вирхов. По своему содержанию это две совершенно различные теории. Теория Вирхова основывалась на учении о клетке, теория Боткина — на учении о рефлексе. Обе теории легли в основу двух разных направлений в медицине: теория Вирхова положила начало анатомическому, или «локалистическому» направлению, теория Боткина — физиологическому, или функциональному. Сергей Петрович противопоставил учению Вирхова об организме как «федерации» клеточных государств, не связанных с деятельностью нервной системы и средой, так как эта гуморальная теория медицины, с ее учением о расстройстве движения и соотношения «соков» в организме, совсем не разрешала проблемы патогенеза. Он выдвинул учение об организме как о едином целом, управляемом нервной системой и существующем в тесной связи с внешней средой. Он исходил из учения И.М. Сеченова о том, что анатомо-физиологическим субстратом всех актов человеческой деятельности является механизм рефлекса. Развивая эту теорию, он выдвинул положение, что и патологические процессы внутри организма развиваются по рефлекторным нервным путям. Его концепция исходила из понимания организма как целого, находящегося в неразрывном единстве и связи с окружающей его средой. Эта связь, прежде всего, выражается в форме обмена веществ между организмом и средой, в форме приспособления организма к среде. Благодаря обмену организм живет и сохраняет известную самостоятельность по отношению к среде, благодаря процессу приспособления организм вырабатывает в себе новые свойства, которые, закрепляясь, передаются по наследству. Теория Боткина положила начало физиологическому, или функциональному направлению, что было новым шагом в медицине. Нейрогенная теория патогенеза С.П. Боткина ставит в поле зрения врача не только анатомические, но физиологические или функциональные (через нервную систему) связи организма и, следовательно, обязывает врача рассматривать организм в целом, ставить диагностику не только болезни, но и «диагностику больного», лечить не только болезни, но и больного в целом. В этом коренное отличие идеи Боткина от идей гуморальной и целлюлярной школы. Развивая эту теорию, он создал новое направление в медицине, охарактеризованное И.П. Павловым как направление нервизма.

Продолжая напряженно заниматься наукой с учениками, он экспериментально открыл центр потоотделения, центр рефлекторных воздействий на селезенку (1875) и высказал предположение о существовании центра лимфообращения и кроветворения, показал значение всех этих центров в развитии соответствующих заболеваний. Свои взгляды по вопросам медицины Сергей Петрович

Боткин изложил в трех выпусках «Курса клиники внутренних болезней» (1867, 1868, 1875) и в 35 лекциях, записанных и изданных его учениками («Клинические лекции С.П. Боткина»). Как ученый Сергей Петрович получил почетное и выдающееся имя в русской и заграничной медицинской литературе.

В 1877—1878 гг. С.П. Боткин принял участие в русско-турецкой войне как лейб-медик при царской ставке, сопровождал государя Александра II на полях сражений русско-турецкой войны. В период турецкой кампании он написал 55 писем, где, будучи человеком честным, подробно высказывал свои наблюдения, критические замечания и недостатки в отношении организации медицинской помощи на фронте: «Душа омрачена скорбью и досадой», — пишет он под впечатлением от количества погибших солдат, от неорганизованности работы перевязочных пунктов, от отсутствия обеспечения питания раненых и солдат, от недостатка врачей, от лихоимства чиновников [2]. Этот материал впоследствии послужил ему основанием для труда по зарождению новой дисциплины — военно-полевой терапии. Сергей Петрович заслуженно является одним из основоположников военно-полевой терапии, значение которой трудно переоценить. Были поставлены важнейшие вопросы: «О гигиене и болезнях в действующих войсках», «О терапии болезней в военных лагерях и госпиталях», которые в настоящее время воплотились в большой раздел медицины на кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Военно-полевая терапия развивалась в отдельную дисциплину и в настоящее время охватывает обширную тематику, включающая организацию, медицинскую сортировку и объем терапевтической помощи пораженным и больным в экстремальных ситуациях мирного времени и в условиях боевой деятельности войск; медицинскую сортировку и объем медицинской помощи больным и пораженным терапевтического профиля на этапах медицинской эвакуации в экстремальных ситуациях мирного времени и в условиях боевой деятельности войск; изучение биологического действия ионизирующих излучений; патогенеза и клиники острой лучевой болезни: комбинированные радиационные поражения, ожоговую болезнь, поражение сверхвысокочастотными электромагнитными излучениями, разработку принципов лечения лучевых поражений.

1860—1870-е гг. в Санкт-Петербурге характеризовались высокой заболеваемостью сыпного и брюшного тифов, холеры, оспы, скарлатины, дифтерита. Показатели смертности были критическими — 22,4 на 1 тыс. человек, и особенно детской — до 25% [6]. Все чаще появлялись эпидемические вспышки инфекционных заболеваний. Об-

щество охранения народного здоровья предложило идею построения специальных больных учреждений с барачной системой для эпидемических различных больных. Предполагалось, что такие барачные больницы будут использоваться «...временно в период заразных эпидемий». Но, как показывает исторический опыт, нет ничего более постоянного, чем временное... Инициатором создания больницы был известный терапевт Ю.Т. Чудновский [3]. Был утвержден проект больничного городка на 300 коек, согласно генеральному плану инженера Д.Д. Соколова. Для строительства предоставили Александровский (Казачий) плац. Проект больницы был новаторским с самого начала, предусматривал изоляционное размещение больных с различными нозологическими формами, что явилось самым грамотным шагом противоэпидемических мероприятий. Кроме того, был предусмотрен сортировочный барак для пациентов с неясным диагнозом. Это предотвращало внутрибольничное заражение и возникновение микст-инфекций среди пациентов. 17 апреля 1882 г. открылась для приема «горячечных больных» первая в стране инфекционная больница под Городским общественным управлением. Александровская городская барачная больница разместились в 22 типовых одноэтажных бараках. В 20 из них должны были находиться больные — до 12 человек с одной и той же инфекцией в каждом бараке, 2 предназначались для содержания до 30 выздоравливающих. Больные с невыясненным диагнозом размещались в отдельном здании. Территории «заразной» и «чистой» зон разграничивалась. При устройстве больницы были предусмотрены вентиляция, обеззараживание сточных вод и нечистот путём кипячения в специальных котлах, отопление и освещение. Имелась собственная хлебопекарня, квасоварня и молочная ферма. По просьбе Городской думы С.П. Боткин стал попечителем городской барачной больницы «по врачебной части» [6]. Сергей Петрович очень много сил и средств вложил в новую больницу, сделал её филиалом академической клиники, рекомендовал на работу своих учеников. Его именем пронизаны прогрессивные нововведения, рожденные в стенах Александровской барачной больницы. Так, сразу после открытия больницы в 1882 г. в больнице была установлена дезинфекционная камера для обеззараживания постельного и нательного белья, а также вещей больных. Паровой дезинфекционный аппарат С.Э. Крупина приобрел большую популярность, с его помощью проводили дезинфекцию вещей от городского населения. Кроме того, здесь впервые как система была введена дезинфекционная обработка внутренних помещений. При обработке барачных помещений использовали высокотемпературный режим, затем окуривание помещений хлором. Врачи-дезинфек-

торы имели репутацию самых авторитетных специалистов по дезинфекции. Все это послужило краеугольным камнем для развития дезинфекционной науки. Теперь дезинфекционные камеры оборудуются во всех больничных учреждениях.

Была спроектирована и стала активно использоваться санитарная карета для пациентов, явившаяся также новым принципиальным подходом — истоком организации правильных противоэпидемических мероприятий при контагиозных заболеваниях. Эта идея воплотилась в создании огромной развитой системы транспортировки больных с обеспечением скорой медицинской помощи различного уровня, включая специализированную в процессе доставки больного (специализированные медицинские бригады), в том числе авиационным транспортом. Для пациентов с высоко контагиозными особо опасными инфекциями, на которые распространяются международные карантинные правила, в настоящее время сконструированы индивидуальные пластиковые боксы, в которых с помощью вытяжной системы (отрицательное атмосферное давление), снабжённой блоком дезактивации, обеспечивается приток воздуха в одном направлении — внутрь бокса. Боксы снабжены обычной системой для обеспечения полной безопасности персонала во время медицинских манипуляций. Отработана система функционирования и взаимодействия медицинского персонала с пациентом, находящимся внутри бокса. Выездными медицинскими бригадами периодически на медико-тактических учениях отрабатываются приемы использования защитной одежды при эвакуации эпидемиологически опасных пациентов, а также работа со специальным пластиковым боксом с помещенным внутри пациентом.

Серьезным воплощением научно-исследовательских идей С.П. Боткина явилось создание при больнице химико-физиологической лаборатории, второй в городе. Первая лаборатория была создана им при терапевтической клинике Императорской Медико-хирургической академии, где активно проводились практические и научные исследования выделений от больных. Лаборатория в Александровской барачной больнице занимала 4 комнаты на 2-м этаже здания, где располагался приемный покой. Здесь врачами выполнялись бактериологические, микроскопические и химические исследования крови, мочи, мокроты, рвотных масс, фекалий, позволявшие раскрывать картину заболевания, детализировать патогенетические механизмы. Постепенно лаборатория стала научным и учебным центром, где проводились занятия по бактериоскопии, читались лекции для думских врачей. Таким образом, в инфекционной больнице обсуждались актуальные медицинские проблемы на научных конференциях, стимулировалось и

мотивировалось развитие отечественной инфектологии. После оборудования пробных фильтров в городской водонапорной башне в 1888 г. лаборатория начала проводить исследования фильтрованной и нефилтрованной невиской воды. Со временем лаборатория начала работать в качестве первой городской санитарной станции [5]. Здесь стали проводить занятия по бактериоскопии, читать лекции по вопросам бактериологии инфекционных болезней, по внутренним болезням. Это начинание вылилось в большую санитарно-эпидемиологическую службу по контролю санитарной обстановки городов и поселений, выполнение и соблюдение санитарно-гигиенических норм и правил, проведение специализированных работ по профилактике или уничтожению загрязнений окружающей среды и болезней людей, включая химическую экспертизу воды на выявление в ней железа, магния, калия, нитратов, аммиака и других компонентов, оценку прозрачности, запаха и вкуса воды, бактериологическую экспертизу воды с целью выявления опасных патогенных бактерий и яиц гельминтов. Кроме того, санитарно-эпидемиологическая служба проводит химическую и микробиологическую экспертизу воздуха на выявление в нем углерода, ртути, минеральных кислот, различных бактерий, микробов и пр., контролирует вывоз мусора и опасных отходов (промышленных, бытовых, медицинских и др.) с целью утилизации, дезинфекцию мусорных свалок.

Следует особо отметить заслугу С.П. Боткина в отношении введения карточной системы регистрации больных. Учёт каждого больного в виде «Скорбного листа» (так называлась тогда история болезни) позволил систематизировать заболевания по нозологическим формам, по профессиям, по клинко-лабораторным и многим другим параметрам. Созданная картотека больных и модуль обязательного публикуемого годового отчета привели к очевидности проведения статистического анализа данных. Диссертация М.П. Порцеля 1898 г. «О заболеваемости и смертности от брюшного тифа в Санкт-Петербурге за 10 лет» уже являлась серьезным статистическим исследованием, представляющим большой научный интерес. Это положило начало развитию медицинской статистики, без которой в настоящее время невозможно представить любое научное исследование, медицинский отчет, сводки по заболеваемости.

Сергей Петрович был страстно предан врачебному делу, имел непререкаемый авторитет, богатый клинический опыт и легендарную славу высококлассного врача. В больнице он ввел в систему клинические разборы по четвергам, на которые собирались врачи из других клиник, проводил консультации сложных больных. Он также ввел обязательное измерение температуры тела термо-

метром, аускультацию, перкуссию, осмотр больного, посмертное патолого-анатомическое исследование неясных случаев. С беспристрастностью судебного следователя он собирал и анализировал полученные данные и давал студентам стройную картину болезненного процесса. Удивительным было мнение о нем физиолога И.М. Сеченова: «Для Боткина здоровых людей не существовало, и всякий приближавшийся к нему человек интересовал его едва ли не прежде всего как больной. Он присматривался к походке и движениям лица, прислушивался, я думаю, даже к разговору. Тонкая диагностика была его страстью, и в приобретении способов к ней он упражнялся столько же, как артисты вроде Антона Рубинштейна упражняются в своем искусстве перед концертами». Сам Сергей Петрович обладал музыкальным слухом, владел игрой на виолончели и любил заниматься музыкой. «Обход Сергея Петровича был страшным для всех моментом...», — вспоминал Н.Я. Чистович. Сергей Петрович, обладая блестящей мыслительной способностью, неоспоримой логикой и отличной памятью, был требователен, строг и беспощаден к докладчикам, которые должны были досконально и наизусть знать больного и его болезни, четко докладывать. Сергей Петрович ввел в практику обязательную термометрию, обязательную аускультацию и перкуссию.

Сохранился исторический факт уникального диагностического таланта Сергея Петровича. Так, у одного больного Сергей Петрович диагностировал тромбоз воротной вены, но тот благополучно жил несколько недель. Завистники, которых у него было много, радовались, уверенные в ошибке Боткина. Сергей Петрович попытался объяснить это обстоятельство, однако его противники не желали признавать его доводы, обвиняя в заносчивости молодого профессора. Однако больной все же умер. Анатомический театр переполнился друзьями и врагами. Патологоанатом профессор Ильинский при полной тишине извлек воротную вену, обнаружил тромб. После этого случая о поразительной диагностической интуиции Боткина ходили легенды. Его имя сразу стало популярным и за стенами академии. Посыпались приглашения к тяжелым больным как со стороны врачей, ему сочувствующих, так и со стороны враждебно настроенных. Следует сказать, что до этого момента этой чести удостоивались только иностранцы [6].

Сергей Петрович также организовал в больнице патолого-анатомический кабинет, привлек на должность прозектора больницы одного из лучших патологоанатомов Петербурга — И.В. Ускова. Он сам регулярно присутствовал на секционных разборах, требовал от лечащих докторов сопоставления клинического и патолого-анатомического диагнозов. Под руководством С.П. Боткина начато

клинико-морфологическое изучение инфекционных болезней, были выполнены докторские диссертации по изучению брюшного тифа (Е.И. Баженов), морфологического состава крови (А.Л. Хетагуров), изменений в почках (Г.С. Коняев), изменений головного и спинного мозга (А.В. Зуев), катаральной пневмонии (К.И. Георгиц) [5]. Проводились первопроходческие исследования некоторых инфекционных форм: сапа (Н.П. Васильев), дифтерии (Н.П. Васильев), туберкулеза и возвратного тифа (Е.А. Пастор), крупозной пневмонии (В.О. Пушкарев). Так было положено начало патоморфологии инфекционных болезней. Внимательное и скрупулезное клиническое наблюдение («беспристрастное исследование больного»), тщательное лабораторное обследование, стремление к анализу и обобщению, а также новый взгляд на медицинскую проблему — вот характеристика многосторонних научных поисков Сергея Петровича Боткина, которые легли в основу замечательных научно-исследовательских традиций российской инфектологии.

В 1894 г. открыто отделение для приготовления антидифтерийной сыворотки. В стенах больницы сын Сергея Петровича С.С. Боткин занимался изучением заразных болезней, создал в 1897 г. противодифтерийную сыворотку, затем в Медико-хирургической академии организовал первую в России кафедру общего изучения заразных болезней с курсом бактериологии. На богатейшем материале Александровской барачной больницы впоследствии выдающимися учеными, известными врачами Н.К. Розенбергом, Г.А. Ивашенцевым были написаны первые отечественные учебники по инфекционным болезням. Здесь было положено начало первой научной отечественной школе инфекционистов и эпидемиологов, здесь сформировалось понятие «Инфекционный больной». Больница явилась образцом для создания аналогичных подразделений не только в нашей стране, но и за рубежом.

В Александровскую барачную больницу с разрешения С.П. Боткина начали принимать выпускниц Женских врачебных курсов, которые стали работать как практические врачи и как научные сотрудники, что явилось революционным шагом в борьбе с существовавшим в те времена гендерным неравенством. Почти 20 женщин работали в больнице в первые годы существования учреждения. Далее эта прогрессивная тенденция только росла и укреплялась, что доказано последующей медицинской практикой.

Деятельность Сергея Петровича Боткина была обширной и разнообразной. Он занимался изучением различных аспектов старения живых организмов, в том числе и человека, а также особенностей лечения заболеваний у людей престарелого

и старческого возраста, его интересовали проблемы омоложения организма. Под его руководством в 1889 г. в Санкт-Петербурге впервые было проведено первое в истории России специализированное широкомасштабное научное исследование проблем старения — обследовано 2620 лиц старческого и пожилого возраста. Эта идея послужила основанием для возникновения отечественной геронтологии, которая сейчас активно развивается [5].

Как издатель С.П. Боткин известен тем, что издавал «Архив клиники внутренних болезней профессора Боткина» (1869–1889) и «Еженедельную клиническую газету» (1881–1889), переименованную в 1890 г. в «Больничную газету Боткина». В этих изданиях печатались научные труды его учеников, среди которых были И.П. Павлов, А.Г. Полотебнов, В.А. Манассеин и многие другие выдающиеся врачи и ученые. Поднималась отечественная медицинская наука, открыто печатались отечественные научные исследования, ставились новые научные вопросы, обсуждались медицинские проблемы. Им же была создана библиотека при больнице, на собственные средства приобретены книги, составившие основу фонда библиотеки.

Следует отметить, что в продолжение славных боткинских традиций с 2009 г. в Санкт-Петербурге издается научно-практический журнал «Журнал инфектологии» (главный редактор — академик РАН Ю.В. Лобзин), на страницах которого публикуются научные обзоры и оригинальные исследования по самым актуальным проблемам современной инфектологии и смежным дисциплинам. Сегодня «Журнал инфектологии» по праву занимает ведущие позиции в рейтинге научных медицинских изданий.

Сергей Петрович Боткин состоял членом Венской академии наук, многих заграничных ученых обществ, членом-корреспондентом общества внутренней медицины в Берлине и почетным членом почти всех университетов и ученых обществ России. Воспитал 107 учеников, из которых 87 защитили докторские степени, 45 ученикам присвоено звание профессора по 12 медицинским специальностям.

Сергей Петрович — крупный общественный деятель, надворный советник, он был первым врачом, избранным в Думу, был он и заместителем председателя Комиссии общественного здоровья. В 1886 г. его выбрали председателем Комиссии по вопросу улучшения санитарных условий и уменьшения смертности в России. Он попробовал реформировать всю систему здравоохранения. Возрос объем его общественной работы. Именно в последние годы, когда он стал председателем Общества русских врачей Петербурга и взял на себя обязанности гласного Городской думы, увеличи-

лись его заботы о здоровье населения Петербурга, особенно бедноты. Эти обязанности требовали от него напряженной работы, отнимали много сил и времени. Последние годы жизни Сергея Петровича — это не спокойная, умиротворенная старость, а по-прежнему кипучая деятельность: работа в клинике, преподавание, научные исследования, издательская работа, огромная общественная деятельность. Выдающиеся открытия микроорганизмов возбудителей инфекционных болезней, сделанные Р. Кохом и Л. Пастером, Сергей Петрович застал и комментировал так: «...на старости лет приходится ставить свои мозги на новые рельсы».

Сергею Петровичу Боткину принадлежит большое число выдающихся открытий в области медицины. Он — один из основоположников научной клинической медицины, её физиологического направления. Он первым высказал мысль о специфичности строения белка в различных органах; первым (1883) указал, что катаральная желтуха, которую Вирхов трактовал как «механическую», относится к инфекционным заболеваниям; установил также инфекционный характер геморрагической желтухи, описанной А. Вейлем. Это заболевание называется «желтухой Боткина — Вейля». Он блестяще разработал диагностику и клинику опущенной и «блуждающей» почки, экспериментально открыл центр потоотделения, центр рефлекторных воздействий на селезенку (1875) и высказал предположение о существовании центра лимфообращения и кроветворения, показал значение всех этих центров в развитии соответствующих заболеваний и тем доказал правоту неврогенной теории патогенеза. Развивая все эти идеи, он создал новое направление в медицине, охарактеризованное И.П. Павловым как направление нервизма.

Научное и практическое наследие Сергея Петровича Боткина нашло свое воплощение в развитии медицины, дезинфектологии, санитарной науки, медицинской статистики. Его новаторский подход к медицине во всех областях не утратил значения, он служит нам примером отношения к врачебному делу, мы гордимся его достижениями в отечественной медицине и инфектологии.

Сергей Петрович скончался 11 ноября 1889 г. во Франции (г. Ментон), похоронен на Новодевичьем кладбище при Воскресенском Новодевичьем монастыре в Санкт-Петербурге (Московский проспект, д. 100). В двух браках у Сергея Петровича родилось 12 детей. Два сына — Сергей и Евгений — наследовали профессию отца. В память о С.П. Боткине инфекционной больнице было присвоено его имя, которое она с гордостью носит с 1889 г.

В 2022 г. Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина также отмечает свой юбилей — 140 лет с момента основания в 1882 г. Вся история развития больницы связана с именами выдающихся



Памятник С.П. Боткину на территории больницы (ул. Миргородская, д. 3)

ся врачей своего времени, а также с внедрением в практику передового опыта и новейших научных разработок в области медицины. Сегодня больница стала по сути ведущим многопрофильным инфекционным стационаром страны, при этом бережно сохранила боткинские традиции врачевания, так называемый «Боткинский дух» [7].

Сергею Петровичу Боткину мы обязаны:

- обязательной термометрией;
- обязательной перкуссией и аускультацией;
- исследованием биоматериала от больных;
- введением патолого-анатомического исследования с обязательным изучением морфологии инфекционных болезней;
- зарождением санитарно-эпидемиологической службы;
- развитием дезинфекционного дела;
- привлечением женщин-врачей к врачебной практике;
- введением бесплатной медицины;
- идеей создания Института экспериментальной медицины;
- развитием медицинской статистики;
- основанием русской терапевтической школы;
- зарождением геронтологической дисциплины;
- организацией крымских лечебных курортов;
- честным, преданным отношением к своей профессии.

Литература

1. Пирогов, Н.И. Севастопольские письма / Н.И. Пирогов. — СПб: Тип. М.М. Стасюлевича, 1899. — 177 с.
2. Бородулин, Ф.Р. С.П. Боткин и неврогенная теория медицины / Ф.Р. Бородулин. — М.: МЕДГИЗ, 1953. — 184 с.
3. Фигурина, М.М. Ленинградская инфекционная больница им. С. П. Боткина. — Л.: Медгиз, 1961. — 71 с.
4. Яковлев, А.А. Честь и слава Боткинской больницы / А.А. Яковлев, А.Г. Рахманова, С.И. Котлярова // Альманах «Инфекционные болезни» — 2006. — СПб., 2007. — С. 9–22.
5. Лобзин, Ю.В. Роль С.П. Боткина в создании и развитии первой в России инфекционной больницы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 84–89.
6. Боткин, С.П. Случай тромбоза воротной вены / С.П. Боткин // Мед. Вестник. — 1863. — С. 37–38.
7. Котлярова, С.И. Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина: 140 лет служения людям / С.И. Котлярова // Журнал инфектологии. — 2022. — Т.14, № 3. — С. 6–20.

References

1. Pirogov N.I. Sevastopol'skie pis'ma. SPb: Tip. M.M. Stasyulevicha, 1899, 177 s.
2. Borodulin F.R. S.P. Botkin i nevrogennaya teoriya mediciny. — MEDGIZ. — 1953. — Moskva. — 184 s.
3. Figurina M. M. Leningradskaya infekcionnaya bol'nica im. S. P. Botkina. — L.: Medgiz, 1961. — 71 s.
4. YAKovlev A. A., RAhmanova A. G., KOTlyarova S. I. CHest' i slava Botkinskoj bol'nicy // Al'manah «Infekcionnye bolezni». — 2006. — SPb. — 2007. — S.9-22.
5. Lobzin YU.V., YAKovlev A.A., ZHDanov K.V., KRumgol'c V.F. Rol' S.P. Botkina v sozdanii i razvitii pervoj v Rossii infekcionnoj bol'nicy. ZHurnal infektologii, t.4,- №2,- 2012. — S.84-89.
6. Botkin S.P. Sluchaj tromboza vorotnoj veny. — Med. Vestnik. — 1863. — S.37 – 38.
7. Kotlyarova S.I. Klinicheskaya infekcionnaya bol'nica im. S.P. Botkina: 140 let sluzheniya lyudyam // ZHurnal infektologii. — 2022. — T.14, №3 — S.6-20.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Котлярова Светлана Ильинична — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: sik1108@mail.ru

ГЕРПЕС–ВИРУСЫ 6 И 7 ТИПА: ВЗГЛЯД ПЕДИАТРА

Ж.Л. Малахова, Л.А. Перминова, Э.А. Кашуба, Е.Н. Колокольцева, А.В. Тарасов
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Herpesviruses 6 and 7 types: the view of a pediatrician

Zh.L. Malakhova, L.A. Perminova, E.A. Kashuba, E.N. Kolokoltseva, A.V. Tarasov
Baltic Federal University named after I. Kant, Kaliningrad, Russia

Резюме

Герпетические инфекции широко распространены в человеческой популяции, и интерес к ним среди специалистов разного профиля постоянно возрастает, так как они являются причиной развития большого спектра соматических и онкологических заболеваний. Именно герпетические инфекции часто являются причинами преждевременных родов, младенческой смертности. Основные возбудители герпетических инфекций у человека представлены 8 наиболее изученными типами вируса. В статье представлен обзор современной научной литературы по вопросам герпетических инфекций, вызванных герпес-вирусами 6-го и 7-го типа. Изложены вопросы истории изучения заболевания, этиология, особенности распространения, патогенез заболевания, основные клинические проявления в детском возрасте, диагностика и тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: герпетические инфекции, вирусы герпеса 6 и 7 типа, диагностика, дети.

Введение

Герпетические инфекции (ГИ) имеют широкое распространение в человеческой популяции [1] и характеризуются убиквитарностью, всеобщей восприимчивостью, оппортунистичностью, пантропизмом, способностью использовать различные механизмы передачи, сложной стратегией паразитирования, иммуносупрессивностью и онкогенностью [2, 3].

На сегодняшний день известно 8 видов вирусов семейства герпеса, вызывающих заболевания исключительно у человека. Их относят к 3 основным подсемействам, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции [2].

Альфа-герпес-вирусы включают вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и вирус ветряной оспы, они инфицируют нейроны и сохраняются в них, в то время как гамма-герпес-вирусы (вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)) способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при

Abstract

Herpetic diseases are widespread among cancer patients and are of interest to specialists in various fields. It is herpetic infections that are often common among cases of infant mortality. The main causative agents of herpetic phenomena in humans are manifested by the 8 most studied types of the virus. The article presents a review of modern scientific literature on herpetic diseases caused by herpes viruses 6 and 7. The issues of the history of the study of diseases, features of the distribution, the pathogenesis of diseases, a wide manifestation of manifestations in childhood, diagnosis, and tactics of managing patients are outlined.

Key words: herpes infections, herpes virus types 6 and 7, diagnostics, children.

латентной инфекции. Бета-герпес-вирусы отличаются патогенностью, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации и пожизненной персистенцией в клетках хозяина. Они вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных, детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. Патогенные для человека представители данной группы – ВГЧ-6, ВГЧ-7 и цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуются способностью к латентной инфекции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах.

Наименее известны практикующим врачам заболевания, вызванные вирусами герпеса 6-го (ВГЧ-6) и 7-го (ВГЧ-7) типов, которые часто встречаются среди детей раннего возраста [4, 5].

Характеристика возбудителя

ВГЧ-6 и ВГЧ-7 являются единственными членами рода *Roseolovirus* в подсемействе *Betaherpesvirinae* герпес-вирусов человека. Морфологически все герпес-вирусы человека состо-

ят из икосаэдрического нуклеокапсида, белковой плотной и липидной оболочек. В нуклеокапсиде ВГЧ-6 и ВГЧ-7 содержатся линейные двуцепочечные нити ДНК, которые кодируют более 80 уникальных белков [6].

Впервые возбудитель ВПГ-6 выделен в 1986 г. от иммунодефицитных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и был назван В-лимфотропным человеческим вирусом (HBLV) [7]. Впоследствии выяснилось, что этот вирус герпетический и имеет родство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам. В связи с этим его переименовали в ВГЧ-6. В 1988 г. тот же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой. В настоящее время описано 2 варианта вируса: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, отличающихся друг от друга по биологическим свойствам и геномной последовательностям, и в 2012 г. они были классифицированы как 2 самостоятельных таксономических типа [4]. Соответственно, число вирусов герпеса человека увеличилось с 8 до 9.

ВГЧ-7 был открыт в 1990 г. в процессе изучения вируса иммунодефицита человека. Геном ВГЧ-7 был полностью расшифрован в 1996 г. [8]. В целом, расположение генов ВГЧ-7 аналогично таковому ВГЧ-6, но протяженность на 10% короче, а нуклеотидная последовательность между этими 2 вирусами совпадает от 41 до 75%. Геном ВГЧ-7 разделяют на 7 функциональных блоков [9]. Первый блок представлен регуляторными генами, далее следуют гены репликации, метаболизма нуклеотидов и репарации ДНК, гены, кодирующие гликопротеины наружной оболочки [10], гены капсида, сегмента и прочих вирусных белков. Человеческие антитела (анти-ВГЧ-7) вырабатываются против белка pp85 (ORF U14) [11]. Геном ВГЧ-7 имеет еще ряд отличий от ВГЧ-6 [12]. Среди них: отсутствие гена репликации аденоассоциированного вируса 2-го типа (AAV-2) — ORF U94; отсутствие некоторых генов (ORF U94, U96, U97), что приводит к изменению свойств белков, отвечающих за репликацию ДНК, связывающих белков и гликопротеинов вириона; наличие собственного уникального гена U55В.

ВГЧ-7 может вызывать реактивацию ВГЧ-6, что в клиническом плане иногда затрудняет интерпретацию этиологии заболевания [12]. Как и ВГЧ-6, ВГЧ-7 может находиться в латентном состоянии, что подтверждается его выделением только из активированных (антигеном) Т-лимфоцитов [13].

Эпидемиология и патогенез

Первичное инфицирование ВГЧ-6В происходит практически у всех детей после потери материнских антител в первые месяцы младенчества, причем 95% детей заражаются ВГЧ-6 к 2 годам. Пиковый возраст первичной инфекции ВГЧ-6В составляет 6–9 месяцев жизни, возникает спорадически

и без сезонной склонности или контакта с другими больными людьми. Инфекция ВГЧ-7 также широко распространена, но встречается у детей более старшего возраста. Только у 50% детей подтверждена инфекция ВГЧ-7 к 3 годам. Серопозитивность достигает 75% к 4–6 годам. В исследовании Kliegman R.M., Geme J.W., Blum N.J. et al. (2019) средний возраст пациентов с первичной инфекцией ВГЧ-7 составил 26 месяцев — значительно старше, чем у детей с первичной инфекцией ВГЧ-6 [7].

Предварительные данные свидетельствуют, что большинство детей первично инфицируются ВГЧ-6 воздушно-капельным (воздушно-пылевым) путем от бессимптомных взрослых или детей старшего возраста, а врожденная инфекция встречается у 1% новорожденных. Были обнаружены 2 механизма вертикальной передачи ВГЧ-6: трансплацентарный и хромосомная интеграция. ВГЧ-6 является уникальным среди герпес-вирусов человека, потому что он внедряется на конце теломера хромосом человека с частотой 0,2–2,2% населения и передается от родителя к ребенку по наследству. Хромосомная интеграция считается на сегодняшний день основным механизмом вертикальной передачи ВГЧ-6, на долю которого приходится 86% врожденных инфекций, причем одна треть — в результате ВГЧ-6А [14, 15]. Клинические последствия хромосомной интеграции или трансплацентарной передачи ВГЧ-6 еще предстоит определить. Возможность встраивания ВГЧ-7, в отличие от ВГЧ-6, в хромосомный аппарат человека в литературе не упоминается.

По данным некоторых авторов, персистенция ВГЧ-6 в клетках крови здоровых людей является важным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, оперативных вмешательствах, трансплантации органов и тканей [1, 16].

Предполагается, что первичная инфекция ВГЧ-7 распространяется через слюну бессимптомных людей, т. к. вирус определяется у 75% обследованных [17]. Характерна внутрисемейная передача вируса [18]. В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не вызывает внутриутробной инфекции [19].

Первичная ВГЧ-6В инфекция вызывает вирусмию. Инфицированные клетки обладают более длительной продолжительностью жизни. ВГЧ-6 также вызывает апоптоз Т-клеток. *In vitro* ВГЧ-6 может инфицировать широкий спектр типов клеток, включая первичные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры, дендритные клетки и астроциты. ВГЧ-6 также может заражать В-клетки, мегакариоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Астроциты, олигодендроциты и клетки микроглии были инфицированы ВГЧ-6 *ex vivo*. Широкий тропизм ВГЧ-6 объясняется тем, что CD46, присутствующий на поверхности всех ядродержащих

клеток, является клеточным рецептором для ВГЧ-6, в частности, ВГЧ-6А. CD134 является основным рецептором для ВГЧ-6В и может объяснить некоторые различия в тканевом тропизме между А- и В-типами [19].

Основным рецептором для входа в клетку ВГЧ-7 является CD4+ [20], но также ВГЧ-7 способен инфицировать клетки и с другими рецепторами. ВГЧ-7 культивируется *in vitro* в Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах и эпителиальных клетках [21]. Полный цикл репликации вируса *in vitro* составляет 2–3 дня. Было показано, что ВГЧ-7 реактивирует ВГЧ-6 *in vitro*, но неясно, происходит ли это явление *in vivo* [22].

Повреждающее действие на клетки организма ВГЧ-7 выражается в: выключении синтеза ДНК хозяина, усилении продукции белка и цитопатическом действии, выражающемся в образовании синцития и баллонизации Т-лимфоцитов [23]. ВГЧ-7 может индуцировать апоптоз [7]. Вирусная инфекция сопровождается усиленной продукцией широкого спектра цитокинов и хемокинов, включая α -интерферон, γ -интерферон, интерлейкинов (IL) 1 β , IL-15, RANTES и TNF и снижением продукции IL-2 [24]. Следует подчеркнуть и наблюдаемое снижение экспрессии HLA и β 2-микроглобулина, что может иметь значение в реализации механизма ускользания вируса от иммунного ответа и способствовать персистенции ВГЧ-7 [25].

Вирус проникает в клетку, встраивается в ДНК, реплицируется, и наступает гибель зараженной клетки путем апоптоза или некроза. В мононуклеарах периферической крови вирус может внедряться в геном и оставаться там долгое время в латентном состоянии. Данный феномен был описан для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и встречается у 0,2–1% населения развитых стран. Первичная инфекция может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные клетки и передаче потомству [4, 26].

Первичная инфекция ВГЧ-6 и ВГЧ-7 сопровождается латентностью в течение всей жизни или персистенцией вируса в некоторых локализациях. ВГЧ-6 существует в латентном состоянии в моноцитах и макрофагах. Обнаружена репликация ВГЧ-6 в культурах первичных CD34+ гемопоэтических стволовых клеток. Предполагается, что клеточная дифференцировка является триггером вирусной реактивации. Это наблюдение является клинически значимым, поскольку ВГЧ-6 может вызывать первичную или реактивированную инфекцию во время трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут находиться постоянно в слюнных железах и ДНК. Как ВГЧ-6, так и ВГЧ-7 могут регулярно обнаруживаться в слюне как взрослых, так и детей. ВГЧ-7 может быть выделен из тканевой культуры

слюны, в отличие от ВГЧ-6. ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в волосяных фолликулах и ногтях, спинномозговой жидкости детей, как во время первичной инфекции, так и после нее, а также в тканях головного мозга у иммунокомпетентных взрослых при вскрытии, что подтверждает локализацию персистирующего вируса, и в центральной нервной системе. ДНК ВГЧ-7 также обнаруживается в ткани мозга взрослого человека, но со значительно меньшей частотой [27].

В момент инфицирования ВГЧ-6 инфекция способна к стимуляции эффекторов врожденного иммунитета: повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL1, фактор некроза опухоли альфа и ИФН- γ в мононуклеарах периферической крови, стимулирует выработку натуральных киллеров, связанных с IL15, который способствует развитию инфекции.

Специфический иммунный ответ к ВГЧ-6 у пациентов с первичной инфекцией проявляется наработкой специфических иммуноглобулинов (Ig) М в течение первой недели и их последующим исчезновением после 1 месяца, в то время как IgG обнаруживаются позже, чем IgM, но сохраняются на неопределенный срок. Модуляция иммунных реакций позволяет ВГЧ-6 уклоняться от специфического иммунного ответа и влиять на микроокружение, создавая благоприятные условия для персистенции вируса.

ВГЧ-6А инфекция подавляет экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Также ВГЧ-6А инфекция обладает выраженным супрессивным эффектом на рост и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников, которые могут влиять на дифференцировку макрофагов и популяции предшественников тимоцитов.

Роль ВГЧ-6 в качестве кофактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) остается предметом дискуссии. Предположение основано на обнаруженном взаимодействии между обоими вирусами *in vitro*, общим тропизмом ВГЧ-6 и ВИЧ к CD4+ Т-клеткам, трансактивации ВИЧ-1 белками длинных концевых повторов (LTR-белками) ВГЧ-6, индукции экспрессии CD4 на CD8+ и НК-клетках, что делает эти клетки восприимчивыми к ВИЧ-инфекции [26, 28].

ВГЧ-7 так же, как и ВГЧ-6, использует один и тот же рецептор CD4+ с ВИЧ. В течение 6–9 дней после инфицирования ВГЧ-7 происходит угнетение экспрессии CD4+ [29], что может затруднять проникновение в клетку ВИЧ. Это происходит в том числе и за счет угнетения экспрессии ко-рецептора CXCR4, необходимого для внедрения ВИЧ [30], что может замедлять развитие ВИЧ-инфекции.

Клиника

Клинические проявления инфекции, вызванной ВГЧ-6 и ВГЧ-7, очень многообразны и зависят, прежде всего, от возраста и состояния иммунной системы ребенка [31]. У детей до 3 лет преобладают случаи острой первичной инфекции ВГЧ-6А/В (82%), в возрасте 3–6 лет — острая и реактивированная инфекции встречаются с одинаковой частотой (по 50%), старше 7 лет — преобладает реактивированная инфекция (92%). Клинически выраженная первичная инфекция регистрируется примерно в 93% случаев [32]. Инкубационный период в среднем продолжается 9–10 дней [33]. Наиболее частым проявлением первичной инфекции у детей является *внезапная экзантема*, которая впервые была описана при ВГЧ-6 американским педиатром Загорским в 1920 г. [19] и получила название «детская розеола» (*roseola infantum*), а в 1921 г. американские ученые Видер и Гемпельман [27] ввели термин «Внезапная экзантема» (*exanthema subitum*). Позже этиологию заболевания приписывали энтеровирусной инфекции. Однако в 1988 г. К. Yamanishi было доказано, что внезапная экзантема является острой формой инфекции ВГЧ-6 [34].

Эта патология является острым заболеванием детей раннего возраста (пик заболеваемости регистрируется в 7–13 месяцев жизни) и характеризуется внезапным повышением температуры, которое может сопровождаться беспокойством. Лихорадка обычно проходит через 72 ч (кризис), но может постепенно исчезать в течение дня (лизис), что совпадает с появлением слабо-розовой или розовой, незудящей, кореподобной (пятнисто-папулезной) сыпи 2–3 мм на туловище, иногда появляются везикулярные элементы. Высыпания могут сохраняться 1–3 дня, но часто описываются как мимолетные и регистрируются только в течение нескольких часов, распространяясь от туловища к лицу и конечностям. Поскольку сыпь является вариабельной по внешнему виду, локализации и длительности, исчезает без последующего шелушения и пигментации, то она не является ярким проявлением болезни и ее можно пропустить. Дополнительных симптомов немного: легкая гиперемия глотки, конъюнктивит или гиперемия барабанных перепонок, увеличение затылочных лимфоузлов. В азиатских странах описывают язвы на язычке, небе, языке (пятна Нагаямы) [35].

Высокая температура (в среднем 39,7°C) является наиболее частым симптомом и связана с первичной инфекцией ВГЧ-6В. Сыпь, обнаруженная либо во время болезни, либо после выздоровления, была зарегистрирована примерно у 20% инфицированных детей в США. Такие симптомы, как беспокойство, воспаленные барабанные перепонки,

ринорея и заложенность носа, кашель, выявляются значительно реже у детей с ВГЧ-6В, чем у детей с другими фебрильными заболеваниями. Средняя продолжительность заболевания, вызванного ВГЧ-6В, составляет 6 дней, при этом у 15% детей наблюдается жар в течение 6 и более дней. Лихорадка реже встречается у детей младше 6 месяцев, но значительно чаще у детей старшего возраста. Статистические данные США свидетельствуют, что 24% посещений отделений неотложной помощи детьми в возрасте от 6 до 9 месяцев были связаны с первичной инфекцией ВГЧ-6В [7].

По данным зарубежной литературы, только 10% внезапной экзантемы вызывается ВГЧ-7 [36]. Клиническая картина также сопровождается высокой лихорадкой в течение 3 дней с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи на голове и туловище, самостоятельно исчезающей в течение 2 дней, гиперемией зева и увеличением затылочных лимфоузлов. Острая ВГЧ-7-инфекция часто сопровождается повышением титра антител к ВГЧ-6. В связи с этим было выдвинуто предположение, что ВГЧ-7 может вызывать реактивацию ВГЧ-6, но в настоящее время это явление связывают со стимуляцией иммунокомпетентных клеток эпитопами ВГЧ-7, по структуре близкими к ВГЧ-6 [37].

Роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в поражении *центральной нервной системы* (ЦНС) изучается и в настоящее время. Клинические проявления многообразны: это и бессимптомное течение, и судорожные расстройства, и менингит (менингоэнцефалит), cerebellит, лицевой паралич, вестибулярный неврит, демиелинизирующие расстройства, гемиплегия и др. [7, 38]. Исследователи не смогли культивировать ВГЧ-6, 7 из спинномозговой жидкости, но ДНК этих вирусов было обнаружено с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Осложнением внезапной экзантемы может быть развитие энцефалита (менингоэнцефалита) с судорожным синдромом [7, 24]. Патогенез поражения вирусом нервной системы изучен недостаточно, хотя в литературе имеются данные как о прямом действии вируса, так и через иммуноопосредованные механизмы [17, 28]. Нередко поражение мозга имеет тяжелую форму в виде очагового некротического энцефалита, панэнцефалита [25, 39]. Энцефалит часто развивается на фоне ВГЧ-6 инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Также ВПГ-6В может вызывать *острую лихорадку* без сыпи. На фоне лихорадки нередко развиваются судороги, которые в дальнейшем могут приводить к развитию медиальной височной эпилепсии [40]. Предполагается, что развитие судорог связано с попаданием в кровь фермента матричной металлопротеиназы-9 и нарушением гематоэнцефалического барьера [41].

Сугороги встречаются примерно у 15% детей, с максимальным возрастом 12–15 месяцев. У 30% пациентов были длительные припадки, у 29% – фокальные судороги, у 38% отмечались повторные судороги [22]. Проспективное исследование пациентов в возрасте от 2 до 35 лет с подозрением на энцефалит или тяжелое лихорадочное заболевание с судорогами показало, что у 17% была первичная инфекция ВГЧ-6 или ВГЧ-7, и эпилептический статус среди них был наиболее распространенным проявлением. Среди детей с эпилептическим состоянием, связанным с фебрильным статусом, первичная или реактивированная инфекция ВГЧ-6В или ВГЧ-7 была выявлена примерно в одной трети случаев [9].

Предполагается также связь между рецидивирующими судорогами и реинфекцией или персистирующей инфекцией ЦНС ВГЧ-6. Исследования, оценивающие образцы мозговой ткани, указывают на ВГЧ-6 у 35% пациентов с эпилепсией височной доли, при этом высокие вирусные нагрузки обнаруживаются в областях гиппокампа или височной доли. Производство белка ВГЧ-6 также было выявлено в небольшом количестве образцов резецированной ткани. Первичные астроциты, полученные из этих образцов, имели неопределяемые уровни переносчика глутамата, что указывает на потерю способности контролировать уровни глутамата в качестве возможного механизма развития повторных приступов [42].

С ВГЧ-6 в настоящее время связывают и развитие вторичных *васкулитов* у детей, которые проявляются в виде геморрагической сыпи (по типу кожной пурпуры) с признаками тромбоваскулита. При этом сыпь локализуется в области груди, живота, спины, подмышечной впадины, голени (в отличие от болезни Шенлейна – Геноха) и распространяется на фоне лихорадки. В местах сыпи у некоторых больных появлялась пигментация [43]. Герпетическая инфекция гистологически характеризуется отложением фибрина в микрососудах, меняя поверхностную конформацию эндотелия, результатом чего являются повышение (в 2–3 раза) уровня тромбина, снижение тканевой экспрессии тромбомодулина и активация белка С [43].

Среди клинических проявлений ВГЧ-6 и ВГЧ-7 выделяют и *мононуклеозоподобный синдром*, который имеет свои особенности по сравнению с инфекционным мононуклеозом, вызванным ЦМВ и ВЭБ. Характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренным интоксикационным синдромом, лимфоаденопатией, тонзиллитом с наложениями или без, умеренной гепатомегалией и в половине случаев спленомегалией. Примерно в 30% случаев регистрируется экзантема. В клиническом анализе крови выявляют

умеренный лейкоцитоз, на 1-й неделе часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на 2-й неделе болезни, значительное ускорение СОЭ, а также появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1–2-й неделе заболевания [4, 44].

По данным Е.В. Новосад [44], при анализе заболеваемости детей инфекционным мононуклеозом, в 20% случаев был диагностирован вирус герпеса-6 мононуклеоз, в 26% – смешанный мононуклеоз. При этом сочетанный ВГЧ-6 + ЭБВ вирусный мононуклеоз наблюдался у 18,2%, ВГЧ-6 + ЭБВ + ЦМВ – у 2,5%, ВГЧ-6 + ЦМВ – у 1,2%. Среди заболевших преобладали дети дошкольного возраста от 3 до 6 лет. Клиническая картина ВГЧ-6 мононуклеоза принципиально не отличалась от ЭБВ мононуклеоза, но с меньшей частотой выявлялись такие симптомы, как ангина и спленомегалия.

Немалый интерес вызывает и *врожденная ВГЧ-6 инфекция*, что обусловлено сходством строения вируса с ЦМВ, который, как известно, вносит весомую роль в формирование перинатальной патологии. Так, М.Ю. Калугиной были обнаружены маркеры ВГЧ-6 (41,6%) в органах и тканях детей, умерших от тяжелой неонатальной патологии [46]. Наблюдалась моноинфекция, а также сочетание с ВЭБ, ЦМВ, вирусом краснухи. Антигены ВГЧ-6 определялись значительно чаще, чем антигены других герпес-вирусов, и выявлялись в сердечной мышце, печени и головном мозге. Проведенные исследования показали роль ВГЧ-6 и других герпес-вирусов в неонатальной патологии детей. Передача вирусов от матери к ребенку возможна как за счет реализации трансплацентарного пути передачи инфекции, так и при прохождении плода по родовым путям [47].

М.Т. Caserta et al. провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции ВГЧ-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Они пришли к выводу, что врожденная инфекция ВГЧ-6 не оказывает влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков [8].

Врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1% новорожденных и часто протекает бессимптомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6. В литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог (ВГЧ-6В), тяжелой органной патологии и гибели новорожденных, а также негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка [4].

Представляют интерес результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на вирусы герпеса и краснухи как

причины летальных исходов. В работе исследовались мазки-отпечатки органов 109 погибших плодов и новорожденных с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на герпетические вирусы и вирус краснухи. Среди всех исследуемых вирусов немалая роль отводится ВГЧ-6 (41,6%) [48].

В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не вызывает развития внутриутробной инфекции.

После первичного попадания в организм ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут длительно находиться в латентном состоянии и при благоприятных условиях (снижение иммунной реактивности макроорганизма) вызывать генерализованную инфекцию. Поэтому наиболее тяжелые заболевания развиваются у больных после трансплантации органов, на фоне течения гемобластозов, ВИЧ-инфекции и т. п. В медицинской литературе описаны гемофагоцитарный синдром, гастроэнтерит, колит, миокардит, ангиоиммунобластная лимфоаденопатия, африканская лимфома Беркитта; Т-клеточная острая лимфобластная лейкемия, лимфогранулематоз и др. [49]. Реактивация ВГЧ-6 регистрируется чаще всего у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, которые перенесли трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Такая реактивация происходит примерно у 50% пациентов, обычно через 2–4 недели после трансплантации. Многие клинические осложнения, наблюдаемые после ТГСК, были связаны с реактивацией ВГЧ-6В, включая лихорадку, сыпь, задержку созревания тромбоцитов или моноцитов и болезнь «трансплантат против хозяина». Реактивация ВГЧ-6 была связана с худшей общей выживаемостью по сравнению с реципиентами ТГСК, которые не испытывали реактивации [22].

Сообщалось также, что реактивация ВГЧ-6В является причиной энцефалита как у пациентов с нормальным, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом. Отличительный синдром посттрансплантационного острого лимбического энцефалита (PALE) был описан, прежде всего, у пациентов после ТГСК, особенно при трансплантации стволовых клеток пуповинной крови; для него характерны кратковременная дисфункция памяти, спутанность сознания и бессонница с судорогами, отмеченными либо клинически, либо при длительном электроэнцефалографическом мониторинге. ДНК ВГЧ-6В была идентифицирована в ЦСЖ у большинства этих пациентов, а также в плазме. Белки ВГЧ-6 были идентифицированы в астроцитах гиппокампа в одном посмертном образце, что соответствует активной инфекции ВГЧ-6В во время смерти. Развитие PALE связано с повышенной смертностью и долгосрочными нейрокогнитивными последствиями [22].

Хроническая инфекция у детей старшего возраста и у взрослых может выступать триггером в раз-

витии таких заболеваний, как рассеянный склероз и синдром хронической усталости [4, 50], лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром) и др. Развитие этих заболеваний связывают с тем, что ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут активировать продукцию противовоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, IL6 и IL1 β , играя, таким образом, ведущую роль в патогенезе рассеянного склероза. Установлено, что ВГЧ-6 является ко-фактором еще одного демиелинизирующего заболевания – прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии [49].

Впервые вспышка *синдрома хронической усталости (СХУ)* описана в 1986 г. в курортном городе на озере Тагое (штат Невада, США). В дальнейшем подобные вспышки зарегистрированы в Европе и Африке. Этиологическим агентом СХУ, помимо ВЧГ-6 и ВГЧ-7, является ВЭБ. Для диагностики этого заболевания используют критерии большие (непроходящая усталость и снижение работоспособности у ранее здоровых людей в течение последних 6 мес.; отсутствие других причин или болезни, которые могут вызвать СХУ) и малые (заболевание начинается внезапно, как и при гриппе: температура до 38°C; першение и боли в горле; небольшое увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов; необъяснимая мышечная слабость; миалгии; артралгии; периодическая головная боль; быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной усталостью; расстройство сна; нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, депрессия и т.п.); быстрое развитие (в течение часов или дней) всего симптомокомплекса). Считают, что если не лечить СХУ, то оно может перейти в вялотекущую или буйную форму шизофрении. Симптомы у детей и взрослых похожи.

У детей хроническое течение инфекции с формированием вторичного иммунодефицитного состояния проявляется рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов, лимфопролиферативным синдромом, длительным субфебрилитетом. Более чем у половины детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта выявляются хронические персистирующие ГВИ, треть из которых – ВГЧ-6 [44].

Роль ВГЧ-6 в развитии офтальмопатологии только начинает изучаться. Но уже обсуждается участие этого вируса в развитии и течении увеитов [51], кератитов и невритов зрительного нерва [52].

Согласно анализу, проведенному в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, с герпетической инфекцией связано 66,6% случаев роговичной патологии и более 60% случаев роговичной слепоты (рассматривались различные представители семейства, кроме

ВГЧ 6—8-го типа). Герпес роговицы среди взрослых, по разным источникам, составляет 20—75%, а среди детей — 70—80% от числа всех воспалительных заболеваний роговицы [53].

Диагностика

Диагностика герпетической инфекции основывается на клинической картине, эпидемиологическом анамнезе и данных лабораторной диагностики.

Хотя розеола, как правило, представляет собой доброкачественное самоограничивающееся заболевание, ее диагностика должна исключать другие, более серьезные нарушения, вызывающие повышение температуры и сыпь. Анамнез трехдневной лихорадки у 10-месячного ребенка без интоксикации с побледнением макулопапулезной сыпи на туловище предполагает диагноз розеола. При этом конкретный диагноз ВГЧ-6 обычно не требуется, за исключением случаев, когда проявления инфекции являются тяжелыми или необычными и необходима противовирусная терапия [22].

Наиболее характерными лабораторными данными, отмеченными у детей с ВГЧ-6В, являются более низкие средние числа общих лейкоцитов (8900/мкл), лимфоцитов (3400/мкл) и нейтрофилов (4500/мкл), чем у лихорадящих детей без ВГЧ-6В. Подобные гематологические данные были зарегистрированы при ВГЧ-7. Тромбоцитопения, повышенные значения сывороточных трансаминаз и атипичные лимфоциты также спорадически отмечались у детей с ВГЧ-6В.

Результаты анализов СМЖ у пациентов с энцефалитом, предположительно вызванным ВГЧ-6, были нормальными или продемонстрировали только минимальный плеоцитоз с легким повышением белка [22].

Современная диагностика инфекции ВГЧ-6 базируется на комплексных методах определения антигенов вируса и антител к ним. Диагноз ВГЧ-6 или ВГЧ-7 подтверждается наличием активно реплицирующегося вируса в образце крови пациента в сочетании с сероконверсией. Вирусная культура — это золотой стандарт для выявления активной репликации вируса. К сожалению, этот метод дорогой, отнимает много времени и доступен только в исследовательских лабораториях. Двумя другими методами, используемыми для идентификации активной репликации ВГЧ-6, являются: 1) обнаружение вирусной ДНК с помощью ПЦР на бесклеточных жидкостях, таких как плазма; 2) обратная транскриптаза, на образцах мононуклеарных клеток периферической крови, предназначенных для выявления вирусной транскрипции и продукции белка. Количественная ПЦР тоже возможна. Следствием использования молекулярных анализов для выявления активной репликации ВГЧ-6 яв-

ляется признание того, что у людей с хромосомно интегрированным ВГЧ-6 имеется персистирующая ДНК ВГЧ-6 в плазме, мононуклеарных клетках периферической крови и СМЖ при отсутствии заболевания и репликации вируса [22].

Серологические методы, такие как иммуноферментный анализ, анализ нейтрализации и иммуноблотинг, используются для измерения концентрации антител к ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в сыворотке или плазме. Хотя антитела к IgM вырабатываются на ранних стадиях инфицирования ВГЧ-6, обнаружение IgM оказалось бесполезно для диагностики первичной или реинфекции. Отсутствие IgG у младенца старше 6 месяцев в сочетании с наличием реплицирующегося вируса является убедительным доказательством первичной инфекции ВГЧ-6 или ВГЧ-7. Также сероконверсия между острыми и выздоравливающими образцами подтверждает первичную инфекцию, но клинически бесполезна в условиях неотложной помощи. К сожалению, серологические анализы не были признаны надежными для выявления реинфекции ВГЧ-6 и не могут использоваться для дифференциации между инфекцией ВГЧ-6А и инфекцией ВГЧ-6В. Кроме того, между ВГЧ-6 и ВГЧ-7 была продемонстрирована ограниченная перекрестная реактивность, что затрудняет интерпретацию, особенно если сообщается о низких титрах [22].

В настоящее время наиболее чувствительным и специфичным является метод ПЦР «реального времени». При наличии 100 копий/10⁵ клеток в крови и более определяют показания к проведению противогерпетической терапии [47].

Дифференциальная диагностика

ВГЧ-6В или ВГЧ-7 обычно вызывает неспецифическое повышение температуры, которое очень трудно отличить от других распространенных вирусных инфекций. Трудности возникают как на ранних стадиях розеола до развития сыпи, так и при появлении сыпи. Чаще всего можно спутать с корью или краснухой.

Дети с краснухой часто имеют продром, характеризующийся легким течением с невысокой температурой, болью в горле, артралгией и желудочно-кишечными жалобами, в отличие от детей с розеолой. При физикальном осмотре затылочные и задние ушные лимфатические узлы увеличены в течение 1 недели, прежде чем сыпь краснухи становится очевидной и сохраняется во время экзантематозной фазы. Кроме того, сыпь краснухи обычно начинается на лице и распространяется на грудь, как при кори. Также при кори часто наблюдается кашель, насморк и конъюнктивит с высокой температурой, совпадающей с развитием сыпи, в отличие от розеола.

Розеола также можно спутать со скарлатиной, хотя последняя редко встречается у детей младше 2 лет и вызывает характерную сыпь, похожую на наждачную бумагу, появляющуюся одновременно с лихорадкой.

Розеола можно спутать с болезнью, вызванной энтеровирусными инфекциями, особенно летом и осенью.

Реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам также трудно отличить от розеола. Антибиотики часто назначают детям с лихорадкой от розеола до появления сыпи. Если ребенок демонстрирует сыпь после исчезновения лихорадки, то это может быть принято за аллергическую реакцию на лекарства [22].

Лечение

Симптоматическое лечение, как правило, — это всё, что необходимо детям с розеолой. Родителям следует рекомендовать проводить оральную регидратацию и использовать жаропонижающие средства, если ребенок испытывает дискомфорт от лихорадки. Специальная противовирусная терапия не рекомендуется для обычных случаев ВГЧ-6В или ВГЧ-7 [22].

Необычные или тяжелые проявления первичной или предполагаемой реинфекции ВГЧ, например, энцефалит PALE, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, требуют лечения. Ганцикловир, фоскарнет и цидофовир демонстрируют ингибирующую активность против ВГЧ-6 *in vitro*, сходную с их активностью в отношении цитомегаловируса. Все 3 препарата, по отдельности или в комбинации, могут снижать репликацию вируса ВГЧ-6, о чем свидетельствует снижение вирусной нагрузки в плазме и ЦСЖ. Тем не менее, клинические данные об эффективности являются редкими и противоречивыми, без каких-либо рандомизированных исследований. Кроме того, была описана устойчивость ВГЧ-6 ко всем 3 лекарственным препаратам. Несмотря на эти недостатки, лечение ганцикловиром или фоскарнетом в качестве препаратов первой линии рекомендовано как минимум в течение 3 недель у пациентов с PALE [22].

В России лечение герпес-вирусных инфекций складывается из двух подходов: прямого противовирусного воздействия и иммуномодулирующей терапии.

Лечение назначается либо при наличии клиники в виде характерных высыпаний, либо при лабораторном подтверждении диагноза герпес-вирусной инфекции с установлением стадии процесса, что не всегда выполнимо в реальных клинических условиях.

В педиатрии из препаратов аномальных нуклеозидов в России разрешен только ацикловир (с рождения). Кроме того, в России для терапии

инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, применяются препараты, влияющие на систему интерферона. Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. Среди препаратов группы интерфероноиндукторов наибольшую доказательную базу по терапии ГВИ в острой и хронической форме имеет препарат Циклоферон, разрешенный в детской практике с 4 лет [4].

Перспективным направлением терапии ГВИ считаются ингибиторы активности ферментного комплекса геликазы-праймазы. Он является одним из компонентов системы репликации ДНК герпес-вирусов и состоит из UL5 (геликазы), UL52 (праймазы) и UL8 [23]. Комплекс геликазы-праймазы не только необходим для раскручивания ДНК и синтеза праймеров при репликации вируса, но и может быть мишенью для противовирусной терапии [54]. Новые препараты способны не только ингибировать репликацию вируса, но и отсрочить возникновение резистентных штаммов. При исследовании *in vitro* показан синергизм препаратов нуклеозидов и ингибиторов геликазы-праймазы. Один из препаратов новой группы (ASP2151) находится сейчас в стадии клинических испытаний для перорального лечения опоясывающего герпеса (в Японии) и рецидивирующего генитального герпеса (в США) [54].

Для определения эффективности проводимой терапии и формирования дальнейшей тактики ведения пациентов лабораторный контроль должен проводиться после окончания очередного курса терапии не реже 1 раза в 3 месяца [4].

Вирусы обладают различной чувствительностью к терапии, в частности, к интерферонам (ИФН). В 2004 г. группой ученых из Канады на примере первичных изолятов и лабораторных штаммов была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН D/E при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А [4].

Реактивация инфекции, вызванной ВГЧ-6, возможна в течение дальнейшей жизни. Выявление лабораторных показателей, свидетельствующих об активной форме ВГЧ-6 инфекции, у пациента без клинических проявлений какого-либо заболевания ставит вопрос о назначении противовирусной терапии при бессимптомных формах инфекции [47], который требует дальнейшего изучения.

Прогноз

Розеола, как правило, — самоограничивающаяся болезнь, заканчивающаяся полным выздоровлением. Большинство детей с первичными инфекциями ВГЧ-6В и ВГЧ-7 выздоравливают без осложнений. Хотя судороги являются частым осложнением первичной инфекции ВГЧ-6В и ВГЧ-7, риск повторных приступов, по-видимому, не выше, чем риск, связанный с другими причинами простых фебрильных судорог [22].

Заключение

Изучение индивидуальных для пациентов молекулярно-генетических предпосылок формирования клинических форм инфекции, вызванной ВГЧ-6, является новым и перспективным направлением в детской инфектологии.

Это означает, что дальнейшее изучение герпес-вирусных инфекций и их взаимосвязи с иммунной системой человека, полиморфизма клинических проявлений позволяет совершенствовать раннюю диагностику и дифференциальную диагностику патологических состояний, связанных с воздействием герпес-вирусов, а также разработать дифференциальные подходы к терапии в зависимости от стадии инфекции

На сегодняшний день нет сомнения в том, что ВГЧ-6 играет этиологическую роль в развитии ряда острых инфекционных состояний, патологии нервной системы. Учитывая то, что, как все в-герпес-вирусы, он имеет способность к длительному персистенции, актуальной проблемой является разработка клинико-диагностических критериев для выявления хронических форм инфекции ВГЧ-6.

Литература

- Боковой, А.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – № 9 (2). – С. 3–7.
- Абдуллаев, А.К. Клинико-функциональное значение герпес-вирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов : автореф. дис. . канд. мед. наук / А.К. Абдуллаев. – М., 2011.
- Луценко, М.Т. Некоторые сведения о морфологии герпес-вирусов и их свойствах / М.Т. Луценко, И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 38. – С. 74–77.
- Мелёхина, Е.В. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 1 (27). – С. 13–19.
- Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol.* 1991 Nov;65(11):6260–6265. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.up-todate.com>
- Анохин, В.А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В. А. Анохин, А. М. Сабитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (5). – С. 127–131.
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis.* 2010; 201(4): 505–507.
- Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Res.* 2013; 2: 269
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr.* 2004; 145(4): 472–477
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory, and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin.Microbiol.Rev.* 2015; 28(2): 313–335.
- Krug L.T., Inoue N., Pellett P.E. Sequence requirements for interaction of human herpesvirus 7 origin binding protein with the origin of lytic replication // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 3925–3936.
- Ходак, Л.А. Герпес-вирусный гепатит 6-го типа у ребенка раннего возраста / Л.А. Ходак, В.И. Браилко, Л.В. Мухоморова // ЗР. – 2017. – № 2.1. – С. 301–303.
- Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных ВГЧ-6а и ВГЧ-6в / М.Ю. Лысенкова, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина // КМАХ. – 2018. – №3. – С. 239–243.
- Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
- Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al. Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3):38–46.
- Takahashi Y., Yamada M., Nakamura J. Sukazaki T., Padilla J., Kitamura T., Yoshida M., Nii S. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 975–978
- Secchiero P., Zella D., Barabitskaja O., Reitz M.S., Capitan S., Gallo R.C., Zauli G. Progressive and persistent downregulation of surface CXCR4 in CD4(+) T cells infected with human herpesvirus 7 // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 4521–4528.
- Secchiero P., Gibellini D., Flamand L., Robuffo I., Marchisio M., Capitan S., Gallo R.C., Zauli G. Human herpesvirus 7 induces the downregulation of CD4 antigen in lymphoid T cells without affecting p56Lck levels // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 3412–3423.
- Caselli E., Luca D. Molecular biology, and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // *New Microbiologica.* – 2007. – Vol. 30. – P. 173–187.
- Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21 edition: 2019; C. 6927–38.
- Kazlauskas D, Venclovas Č. Herpesviral helicase-prime subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. *Bioinformatics.* 2014; 30(15): 2093–2097
- Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M., Garrafa E., Cassai E., Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 67. – P. 528–533.
- Mirandola P., Sponzilli I., Solenghi E., Micheloni C., Rinaldi L., Gobbi G., Vitale M. Downregulation of human leukocyte antigen class I and II and beta 2-microglobulin expression in human herpesvirus-7-infected cells // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 917–926.
- Филатова, Е.Н. Определение некоторых иммунологических особенностей ВГЧ-6-опосредованного инфекционного мононуклеоза у детей методом дискриминантного анализа / Е.Н. Филатова, Л.А. Солнцев, Н.Б. Преснякова // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 223–229.

27. Никольский, М.А. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 го типа / М.А. Никольский, В.С. Голубцова // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5, № 1. — С. 7 — 14.
28. Ogata M., Satou T., Kadota J. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 671.
29. Oskay T., Karademir A., Ertürk O. I. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
30. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
31. Tremblay C., Brady M. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
32. Lazarevic V., Whiteson K., Ga a N., Gizard Y., Hernandez D., Farinelli L., Oster s M., Fran ois P., Schrenzel J. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques // *J. Clin. Bioinform.* — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
33. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.
34. Кусельман, А.И. Клиническая картина вируса герпеса 6 типа в зависимости от вирусной нагрузки / А.И. Кусельман, Ю.А. Антохина // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2017. — № 4. — С. 39 — 43.
35. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum (Exanthema Subitum, Sixth Disease) [Updated 2019 Nov 30]. StatPearls [Internet]: 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448190/>
36. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 193(8). — P. 1063 — 1069.
37. Magalh es M., Martins R.V., Vianna R.O., Moys s N., Afonso L.A., Oliveira S.A., Cavalcanti S.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371 — 373.
38. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr.* 1995; 127:95 — 7. DOIExternal LinkPubMedExternal Link
39. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.
40. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
41. T. Ichiyama, P. Siba, D. Suarkia, T. Takasu, K. Miki, R. Kira, K. Kusuhara, T. Hara, J. Toyama, S. Furukawa. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6 — infected infants with or without febrile seizures. November 2014 *Journal of Infection and Chemotherapy* 20(11):716-21
42. Симонова, Е.В. Вирус герпеса человека 6-го типа: роль в поражении нервной системы / Е.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — № 2. — С. 173 — 177.
43. Vanhoutte P. M., Mombouli J. V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996. V. 39. P. 229 — 238.
44. Халиуллина, С.В. Распространенность герпес-вирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины / С.В. Халиуллина [и др.] // Рос вестн перинатол и педиат. — 2018. — № 5. — С. 162 — 166.
45. Новосад, Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа : автореф. канд. дис. / Е.В. Новосад. — М., 2010. — 110 с.
46. Калугина, М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа : автореф.канд.дис. / М.Ю. Калугина. — М., 2009. — 169 с.
47. Горелов, А.В. Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания / А.В. Горелов, А.Д. Музыка, Е.В. Мелехина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 6. — С. 16 — 24.
48. Репина, И.Б. Результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на герпетические вирусы и вирус краснухи / И.Б. Репина, М.Ю. Калугина // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2013. — С. 57.
49. Филатова, Т.Г. Герпес-вирусная инфекция / Т.Г. Филатова. — Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2014. — 53 с.
50. Мальцев, Д.В. Синдром хронической усталости, ассоциированный с герпес-вирусными инфекциями / Д.В. Мальцев // *Международ. неврол. журн.* — 2019. — № 4 (106). — С. 5 — 19.
51. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H. et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 628 — 36.
52. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V., Gasnault J., Quertainmont Y., Brosseau J.P. et al. Human herpesvirus 6 — associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (7): 931 — 4.
53. Слепова, О.С. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции / О.С. Слепова [и др.] // *Вопросы вирусологии.* — 2015. — Т. 60, № 6. — С. 45 — 48
54. Muylaert I, Zhao Z, Per Elias. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase Are Affected by Antiviral Compounds and Mutations Causing Drug Resistance. *The Journal Of Biological Chemistry*: 2014; 289(47): 32583 — 32592
55. Соломай, Т.В. COVID-19 и риск реактивации, и риск реактивации герпес-вирусной инфекции / Т.В. Соломай [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2021. — Т. 11, № 2. — С. 55 — 62.

References

1. Bokovoj A. G. Gerpesvirusnye infekcii u detej — aktual'naya problema sovremennoj klinicheskoj praktiki. *Detskie infekcii.* — 2010.- № 9(2). — S 3 — 7.
2. Abdullaev A. K. Kliniko-funkcional'noe znachenie gerpesvirusnogo inficirovaniya u detej s recidiviruyushchimi zabollevaniyami respiratornogo trakta i LOR-organov: avtoref. dis. kand. med. nauk. М., 2011.
3. Lucenko M. T., Gorikov I. N. Nekotorye svedeniya o morfologii gerpesvirusov i ih svojstvah // *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* — 2010. — № 38. — S.74 — 77.
4. Melyohina E. V. Sovremennye predstavleniya ob infekcii, vyzvannoj virusom gerpesa cheloveka 6 tipa. / Melyohina E. V,

- Muzyka A. D, Kalugina M.YU, Gorelov A.V, CHugunova OL. // *Arhiv vnutrennej mediciny*. — 2016. — №1 (27). — S. 13–19
5. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol*. 1991 Nov;65(11):6260–6265. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
7. Anohin. V. A. Infekcii, vyzvannye virusami gerpesa 6-go tipa: sovremennye osobennosti/ V. A. Anohin, A. M. Sabitov // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. — 2016. — №61:5. — S. 127–131
8. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis*: 2010; 201(4): 505–507.
9. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Res*: 2013; 2: 269
10. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr*: 2004; 145(4): 472–477
11. Agut H, Bonnafeous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory, and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev*: 2015; 28(2): 313–335.
12. Krug L.T., Inoue N., Pellett P.E. Sequence requirements for interaction of human herpesvirus 7 origin binding protein with the origin of lytic replication // *J. Virol*. — 2001. — Vol. 75. — P. 3925–3936.
13. Hodak LA, Brailko VI, Mushenko LV. Gerpesvirusnyj gepatit 6-go tipa u rebenka rannego vozrasta. *ZR*: 2017; 2.1.: 301–3.
14. Lysenkova MYU, Karazhas NV, Rybalkina TN. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti infekcij, vyzvannyh vgcH-6a i vgcH-6v. *KMAH*: 2018. №3. S. 239-43.
15. Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
16. Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al. Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
17. Agut H., Bonnafeous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3):38–46.
18. Takahashi Y., Yamada M., Nakamura J. Sukazaki T., Padilla J., Kitamura T., Yoshida M., Nii S. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 975–978
19. Secchiero P., Zella D., Barabitskaja O., Reitz M.S., Capitani S., Gallo R.C., Zauli G. Progressive and persistent downregulation of surface CXCR4 in CD4(+) T cells infected with human herpesvirus 7 // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 4521–4528.
20. Secchiero P., Gibellini D., Flamand L., Robuffo I., Marchisio M., Capitani S., Gallo R.C., Zauli G. Human herpesvirus 7 induces the downregulation of CD4 antigen in lymphoid T cells without affecting p56Lck levels // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159. — P. 3412–3423.
21. Caselli E., Luca D. Molecular biology, and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // *New Microbiologica*. — 2007. — Vol. 30. — P. 173–187.
22. Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 edition: 2019; C. 6927–38.
23. Kazlauskas D, Venclovas Č. Herpesviral helicase-primase subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. *Bioinformatics*: 2014; 30(15): 2093–2097
24. Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M., Garrafa E., Cassai E., Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines // *J. Med. Virol*. — 2002. — Vol. 67. — P. 528–533.
25. Mirandola P., Sponzilli I., Solenghi E., Micheloni C., Rinaldi L., Gobbi G., Vitale M. Downregulation of human leukocyte antigen class I and II and beta 2-microglobulin expression in human herpesvirus-7-infected cells // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 193. — P. 917–926.
26. Filatova E. N. Opredelenie nekotoryh immunologicheskikh osobennostej VGCH-6-oposredovannogo infekcionnogo mononukleozu u detej metodom diskriminantnogo analiza / Filatova EN, Solncev LA, Presnyakova NB. // *Infekciya i immunitet*. — 2018. -T.8. - №2. - S. 223–229.
27. Nikol'skij M. A. Hromosomno-integrirovannyj virus gerpesa cheloveka 6 go tipa / Nikol'skij M. A., Golubcova V. S // *Infekciya i immunitet*. — 2015. -T5.-№1. - S 7-14.
28. Ogata M., Satou T., Kadota J. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 671.
29. Oskay T., Karademir A., Ertürk O. I. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
30. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
31. Tremblay C., Brady M. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
32. Lazarevic V., Whiteson K., Ga a N., Gizard Y., Hernandez D., Farinelli L., Oster s M., Fran ois P., Schrenzel J. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques // *J. Clin. Bioinform.* — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
33. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.
34. Kusel'man AI. Klinicheskaya kartina virusa gerpesa 6 tipa v zavisimosti ot virusnoj nagruzki / Kusel'man AI, Antohina YUA. // *Ros. vestn. perinatol. i pediatr*. — 2017. -№4. - S 39–43.
35. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum (Exanthema Subitum, Sixth Disease) [Updated 2019 Nov 30]. *StatPearls* [Internet]: 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448190/>
36. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 193(8). — P. 1063–1069.
37. Magalh es M., Martins R.V., Vianna R.O., Moys s N., Afonso L.A., Oliveira S.A., Cavalcanti S.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.
38. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*. 1995; 127:95–7. DOIExternal LinkPubMedExternal Link
39. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.

40. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
41. T. Ichiyama, P. Siba, D. Suarkia, T. Takasu, K. Miki, R. Kira, K. Kusuhara, T. Hara, J. Toyama, S. Furukawa. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6 – infected infants with or without febrile seizures. November 2014 *Journal of Infection and Chemotherapy* 20(11):716-21
42. Simonova E. V. Virus gerpesa cheloveka 6-go tipa: rol' v porazhenii nervnoj sistemy / Simonova E. V., Harlamova F. S., Uchajkin V.F, Drozdova I. M. // *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. — 2016. — № 2. - S.173 – 177.
43. Vanhoutte P. M., Mombouli J. V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996. V. 39. P. 229 – 238.
44. Haliullina SV. Rasprostranennost' gerpesvirusnyh infekcij u detej s gipertrofiej glotochnoj mindaliny / Haliullina SV, Anohin VA, Haliullina KR, Pokrovskaya EM. // *Ros vestn perinatol i pediat.* — 2018. -№ 5.- S.162-166.
45. Novosad E. V., avtoref.kand.dis. «Infekcionnyj mononukleoz, associirovannyj s virusom gerpesa 6 tipa», 2010, M., 110 s.
46. Kalugina M. YU., Avtoref.kand.dis. «Epidemiologicheskie harakteristiki infekcii, vyzvannoj virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa», 2009, 169 s.
47. Gorelov A. V. Infekciya virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa, u detej, gospitalizirovannyh s klinicheskimi proyavleniyami ostrogo respiratornogo zaboлевaniya / Gorelov AV, Muzyka AD, Melekhina EV. // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. — 2017.- № 6.-S.16-24.
48. Repina I. B., Kalugina M. YU. Rezul'taty obsledovaniya plodov i novorozhdennyh s ekstremal'no nizkoj massoj tela na gerpeticheskie virusy i virus krasnuhi/Materialy XII Kongressa detskikh infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki». M., 2013. S. 57.
49. Filatova T. G., Gerpesvirusnaya infekciya, Petrozavodsk, Izdatel'stvo PetrGU, 2014, 53 s.
50. Mal'cev D.V. Sindrom hronicheskoy ustalosti, associirovannyj s gerpesvirusnymi infekciyami/ Mal'cev D.V. // *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.*- 2019. № 4 (106). S.5-19
51. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H. et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 628 – 36.
52. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V., Gasnault J., Quertainmont Y., Brosseau J.P. et al. Human herpesvirus 6 – associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (7): 931 – 4.
53. Slepova O. S. Issledovaniya virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa i drugih gerpes-virusov, vyzyvayushchih zabolevaniya glaz, metodom polimeraznoj cepnoj reakcii /Slepova O. S. i soavt. // *Voprosy virusologii*. — 2015.- Tom 60, № 6 s. 45 – 48
54. Muylaert I, Zhao Z, Per Elias. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase Are Affected by Antiviral Compounds and Mutations Causing Drug Resistance. *The Journal Of Biological Chemistry*: 2014; 289(47): 32583 – 32592
55. Solomaj T.V. COVID-19 i risk reaktivacii, i risk reaktivacii gerpesvirusnoj infekcii. / T.V. Solomaj i soavt. // *Zhur. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni* № 2, tom 11, 2021, s. 55 – 62.

Авторский коллектив:

Малахова Жанна Леонидовна — заведующая кафедрой педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, д.м.н., профессор; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: me-to-you1@yandex.ru

Перминова Людмила Анатольевна — доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, к.м.н., доцент; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: prerminova72@mail.ru

Кашуба Эдуард Алексеевич — профессор кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, д.м.н., профессор; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: kashuba.ed@gmail.com

Колокольцева Екатерина Николаевна — ассистент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: kolokoltseva@ro.ru

Тарасов Андрей Вячеславович — доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, к.м.н.; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: drup1@yandex.ru

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург, Россия

Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19

T.V. Glazanova, E.R. Shilova

Russian Research institute of hematology and transfusiology, Saint-Petersburg, Russian Federation

Резюме

За время пандемии появилось большое число работ, посвященных COVID-инфекции, позволивших достаточно глубоко понять патогенетические особенности течения заболевания, накопить значительный клинический опыт. Однако остаётся открытым вопрос о степени участия гуморального и клеточного (прежде всего, Т-клеточного звена) иммунитета в механизмах иммунной защиты и невосприимчивости к инфицированию вирусом, особенностях иммунного ответа отдельных лиц. Постковидный синдром в настоящее время является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10, но отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо установлены. При этом длительно поддерживаемая повышенная активность иммунной системы может способствовать развитию аутоиммунных реакций и осложнений. В обзоре литературы приводятся результаты исследований, главным образом, посвященных проблемам нарушений в системе иммунитета после перенесенной инфекции COVID. Описаны особенности изменений в субпопуляциях Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, их функциональных свойств, системы комплемента и других факторов гуморального иммунитета, а также продукции ряда ключевых цитокинов. Подробно представлены данные об иммунологических нарушениях при постковидном синдроме и в периоде реконвалесценции. Так как COVID-19 является инфекцией, оказывающей значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз, то особое внимание уделяется категории лиц с повышенным риском развития тяжелых осложнений. В числе последних – пожилые больные, пациенты, страдающие сахарным диабетом, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, в особенности опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфоидной тканей, такими как хронический лимфолейкоз, лимфома, множественная миелома. В обзоре уделено отдельное внимание особенностям течения COVID-19 и реакции иммунной системы на вакцинацию у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета у пациентов, перенесших COVID-19, является важным вопросом при создании эффективных вакцин и совершенствовании методов терапии.

Abstract

During the pandemic, a large number of works devoted to COVID infection have appeared, which have made it possible to understand the pathogenetic features of the disease and to accumulate significant clinical experience. However, the question remains about the degree of participation of humoral and cellular (primarily T-cell) immunity in the mechanisms of immune defense and resistance to COVID-19, the individual features of the immune response in different subjects. Post-COVID syndrome is currently a separate diagnosis included in the ICD-10 International Classification of Diseases, but the long-term effects of the SARS-CoV-2 on the immune system are not yet well established. At the same time, a long-term increased activity of the immune system can contribute to the development of autoimmune reactions. The review of the literature presents the results of studies, mainly devoted to immune system disorders after COVID infection. The changes in subpopulations of T-lymphocytes, B-lymphocytes, their functional properties, the complement system and other factors of humoral immunity, as well as the production of a number of cytokines are described. Data on immune disorders in post-COVID syndrome and during the convalescence period are presented in detail. Since COVID-19 is an infection that has a significant impact on the hematopoietic system and hemostasis, special attention is paid to the category of subjects with an increased risk of severe complications. Among the latter are elderly patients, persons suffering from diabetes mellitus, oncological and oncohematological patients, in particular, with hematopoietic and lymphoid tissue neoplasia, such as chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, multiple myeloma. The review pays special attention to the peculiarities of the course of COVID-19 and the response of the immune system to vaccination in patients with oncohematological diseases. Deciphering the significance of individual links of cellular and humoral immunity in patients who have undergone COVID-19 is an important issue in creating effective vaccines and improving therapeutic methods.

Ключевые слова: COVID-19, клеточный иммунитет, постковидный синдром, онкогематологические заболевания.

Введение

Пандемия COVID-19, начавшись в 2019 г. и идя на спад в большинстве регионов, все же продолжается до настоящего времени и, по всей видимости, SARS-CoV-2 не исчезнет из человеческой популяции. За время пандемии появилось большое число работ, посвященных COVID-инфекции, позволивших достаточно глубоко понять патогенетические особенности течения заболевания, накопить значительный клинический опыт, но остаются и нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Как и в случае других вирусных инфекций, иммунный контроль над SARS-CoV-2 достигается за счет согласованного взаимодействия гуморального и клеточного иммунитета [1–3]. Однако при достаточно подробно изученном патогенезе заболевания остаётся открытым вопрос о степени участия гуморального и клеточного (прежде всего, Т-клеточного звена) иммунитета в механизмах иммунной защиты и невосприимчивости к инфицированию вирусом, особенностях иммунного ответа отдельных лиц.

Известно также, что в течение 6 и более месяцев после перенесенного заболевания могут наблюдаться проявления постковидного синдрома при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях [4–6]. Постковидный синдром в настоящее время является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10, а пациенты с постковидным синдромом нуждаются в его лечении. Если клинические постковидные проявления служат предметом активного изучения в последние годы, то отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо установлены. При этом длительно поддерживаемая повышенная активность иммунной системы может способствовать развитию аутоиммунных реакций и осложнений.

В связи с вышесказанным актуальным является дальнейшее изучение особенностей состояния иммунной системы как в период заболевания, так и в постковидном и поствакцинальном периоде.

Характеристики изменений в иммунной системе при COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 является острым заболеванием, вызываемым РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, который, попадая в организм через дыхательные пути, первоначально взаимодей-

Key words: COVID-19, cell immunity, post-COVID syndrome, hematologic malignancies.

ствует с Толл-рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника, клеток сосудистого эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, а также с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2). Ключевым условием инфицирования SARS-CoV является связывание шиповидного белка вируса с рецепторами ACE2, имеющимися в большинстве тканей организма человека, включая мембраны пневмоцитов, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов, гладкомышечных клеток в большинстве органов и даже в клетках коры и ствола головного мозга, гипоталамуса, следствием чего, вероятно, являются полиорганные поражения при инфекции COVID-19. Всё это приводит к разносторонним реакциям со стороны иммунной системы, при тяжелом течении – к образованию большого количества биологически активных веществ, так называемому «цитокиновому шторму», эндотелиальным васкулопатиям с микрокровоизлияниями и микротромбозами, дисрегуляцией свертывания крови, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома. Поскольку развитие системного воспалительного ответа (цитокинового шторма, гипериммунных реакций) может вести к полиорганному поражению, существует мнение о том, что тяжесть течения COVID-19-инфекции обусловлена не столько самим вирусом, сколько гиперреактивностью иммунной системы [1, 2, 7].

Вопросу образования специфических антител к детерминантам SARS-CoV-2, отвечающих за противовирусный иммунитет, уделено достаточно большое внимание, и этот вопрос широко освещен в литературе. Однако в процессах противовирусной защиты важную роль играют не только антитела, но и факторы клеточного иммунитета. Для устранения начавшегося инфекционного процесса большое значение имеют Т-лимфоциты. Активированные Т-клетки-киллеры в ответ на SARS-CoV-2 обладают способностью предотвращать распространение вируса из верхних дыхательных путей. Следовательно, эффективность такого ответа будет определять тяжесть симптомов, вирусную нагрузку и скорость передачи инфекции. Предполагается, что развитие лейкопении и лимфопении является способом ускользания вируса от иммунного ответа хозяина [8, 9]. Показано, что инфекция COVID-19 приводит к истощению эффекторных Т-клеток, что отрицательно сказывается на их противовирусной защите от SARS-CoV-2, а функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) коррелирует с прогрессирова-

нием заболевания [10, 11]. Эта утрата функции эффекторных Т-клеток происходит либо благодаря повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов на поверхности Т-клеток из-за активности цитокинов, либо из-за снижения количества регуляторных Т-клеток. В то же время имеются данные о том, что истощение CD8+ Т-клеток в процессе развития инфекции SARS-CoV не влияло на клиренс или репликацию вируса, тогда как истощение CD4+ Т-клеток приводило к патологическим последствиям, представленным интерстициальным пневмонитом и задержкой клиренса инфекции из легких. Было обнаружено, что такое истощение CD4+ Т-клеток и задержка элиминации вируса из организма связаны со снижением выработки цитокинов, нейтрализующих антител и рекрутирования лимфоцитов в легочную ткань [12], что подчеркивает влияние COVID-19 на CD4+ Т-лимфоциты. Установлено, что общее количество NK и CD8+ Т-клеток у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 было заметно снижено. Функция NK и CD8+ Т-клеток была истощена при повышенной экспрессии CD94/NKG2A, ингибиторного рецептора, который распознает антигены класса HLA-E и экспрессируется на NK-клетках и субпопуляции Т-лимфоцитов. Важно отметить, что у выздоравливающих пациентов количество NK и CD8+ Т-клеток восстанавливалось на фоне сниженной экспрессии NKG2A. Эффективная терапия COVID-19 сопровождалась увеличением числа Т-клеток, ЦТЛ и NK-клеток [13].

Данными различных авторов было показано, что CD4+ Т-клетки формируют основную ось адаптивного иммунного ответа в отношении SARS-CoV-2 и способны дифференцироваться в несколько подтипов. Эти различные физиологические эффекторы позволяют CD4+ Т-клеткам выполнять различные роли в адаптивном иммунном ответе на SARS-CoV-2. О наличии классического противовирусного Th1-клеточного ответа при COVID-19 впервые сообщили еще в январе 2020 г., а в более поздних работах дополнительно описаны прямые противовирусные эффекты и профили экспрессии белков IFN- γ , ФНО и ИЛ-2 [14, 15].

Вирус-специфические популяции Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh) участвуют в ряде функций, включая хелперную функцию в отношении В-клеток при инфекции SARS-CoV-2. Более высокие уровни циркулирующих клеток Tfh связаны с более легкой степенью тяжести заболевания SARS-CoV-2 и имеют решающее значение для стимуляции продукции В-клеток [15]. Однако связь между тяжестью заболевания, количеством клеток Tfh и титрами нейтрализующих антител сложна и до конца не изучена

Ключевыми эффекторами, продуцируемыми в ответ на ряд вирусных инфекций, являются

CD8+ Т-клетки, а их повышенные уровни в периферической крови коррелируют со снижением тяжести заболевания. Роль данных клеток заключается в усилении цитотоксичности за счет экспрессии таких молекул, как IFN- γ , гранзим В, перфорин и CD107a. Подобно тому, как это показано для CD4+ Т-клеток, было продемонстрировано существование SARS-CoV-2-специфических циркулирующих CD8+ эффекторных Т-клеток, проявляющих иммунологическую память и перекрестную реактивность. В частности, описано наличие таких CD8+ Т-клеток уже через 1 день после появления симптомов, а также у 70% пациентов в периоде выздоровления [16].

У пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровым контролем наблюдается иммунный ответ в виде выработки широкого спектра воспалительных цитокинов с участием Th1, Th2, Th17, а также противовоспалительных цитокинов. Цитокины, хемокины и факторы роста, отличающие заболевание средней тяжести от тяжелого или критического или коррелирующие с показателями тяжести заболевания легких, по крайней мере, по данным одного из исследований, включают IL1 α , IL1-RA, MIP1 α , MCSF, GCSF, HGF, IL-6, IL10, IL7 и IP10 [17]. Уровень IP10 (CXCL10) также повышен при острых респираторных вирусных инфекциях, вызванных родственными коронавирусами SARS и MERS [18].

При тяжелой инфекции SARS-CoV необычная конверсия В-лимфоцитов в макрофагоподобные клетки приводит к неспособности гуморального и клеточного звена иммунной системы своевременно реагировать на нейтрализацию вирусной инфекции. В долгосрочной перспективе ответ В-клеток имеет решающее значение для развития надежной защиты хозяина от повторного заражения. Продолжительные исследования показали, что содержание В-клеток памяти, направленных против шиповидного белка SARS-CoV-2, увеличивается в интервале от 1 до 8 месяцев после инфицирования, и большинство из них представляют собой клетки, продуцирующие IgG, а меньшая часть – IgA [19].

Как и для большинства вирусов, ответ В-клеток на SARS-CoV-2 контролируется клетками Tfh и в итоге приводит к клональной пролиферации В-клеток с образованием субпопуляций плазмобластов для выработки специфических нейтрализующих антител. В-клеточный ответ на SARS-CoV-2 может происходить особенно быстро, во многих случаях без необходимости созревания аффинности, а в литературе имеются противоречивые сообщения относительно корреляции В-клеточного ответа с тяжестью заболевания [20].

Патогенные уровни иммунных комплексов (ИК) обычно наблюдаются при некоторых заболе-

ваниях, таких как сывороточная болезнь или вирусные заболевания, при которых сообщалось об отложении ИК и чрезмерных воспалительных реакциях. Участие ИК в патогенезе тяжелых случаев инфекции SARS-CoV-2 подтверждается поздним развитием цитокинового шторма, особенно эндотелиита и диссеминированного микрососудистого тромбоза, поражающего многие органы, включая сердце, головной мозг и почки [21, 22]. Белки комплемента связываются с эритроцитами, которые затем переносят ИК к фагоцитам в печени и селезенке. Роль и механизмы активации путей комплемента и свертывания крови в условиях инфекции SARS-CoV-2 противоречивы, но несомненны [2, 23]. Кроме того, было обнаружено, что при активации зависимых от IL-6 воспалительных иммунных реакций система комплемента влияет на гуморальный иммунитет, восприимчивость к заболеванию и клинический исход, связанные с инфекцией SARS-CoV-2. Так, активация белка комплемента C3 происходит на ранних этапах и способствует протромботическим и провоспалительным состояниям, кульминацией которых является поражение органов-мишеней, наблюдаемое при тяжелом течении COVID-19. При этом высокие уровни маркеров воспаления коррелировали с патологически низкими уровнями компонентов комплемента C3 и C4. Сделан вывод, что эти низкие уровни являются результатом чрезмерной активации каскада комплемента с последующим развитием легочного поражения, что в итоге приводило к снижению уровня C3 [24].

Имеются сообщения о том, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает типы иммунного ответа, которые связаны со значительным увеличением числа мегакариоцитов [25]. Ряд цитокинов, которые активируются при инфекции SARS-CoV-2, также влияют на мегакариопоэз. Одним из таких цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), уровень которого повышен у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 [2, 26]. ИЛ-6, в свою очередь, повышает уровень тромбopoэтина (ТПО), основного фактора роста мегакариоцитов, ответственного за продукцию мегакариоцитов и тромбоцитов. При связывании со своим рецептором с-Mpl ТПО стимулирует продукцию клеток-предшественников мегакариоцитов в дополнение к ускорению их пролиферации. Ингибирование ТПО было связано с нейтрализацией тромбоза и предотвращением тромбоземболии, являющейся результатом повышения уровня ИЛ-6. Также было установлено, что у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 наблюдается активация ИЛ-9 [27]. Повышенные уровни этого цитокина также вызывают усиление передачи сигналов пути JAK-STAT, что приводит к более высоким концентрациям мегакариоци-

тов [28]. Цитокины, активируемые при инфекции SARS-CoV-2 и приводящие к увеличению содержания мегакариоцитов, включают, помимо ИЛ-6 и ИЛ-9, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон-гамма (IFN γ) и IL-1b. Повышенные уровни ТПО и ИЛ-6 могут стимулировать передачу сигналов по пути JAK-STAT для увеличения выработки мегакариоцитов и тромбоцитов. С учетом повышенной стимуляции передачи сигналов JAK-STAT у пациентов с COVID-19, терапевтические стратегии для уменьшения клинических проявлений COVID-19 могут включать использование ингибиторов JAK [26].

Период реконвалесценции и постковидный синдром

Одной из важнейших особенностей коронавирусной инфекции является полиорганный характер поражения, что во многом определяет долгосрочные последствия у значительной части пациентов с COVID-19 после выздоровления. Термин «Длительный COVID» (или «Long-COVID») начал широко использоваться с 2020 г. для описания различных симптомов, сохраняющихся либо проявляющихся через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2, независимо от вирусного статуса. Позже появилось официальное название PASC (post-acute sequelae of COVID-19). Сегодня это уже самостоятельный диагноз, включенный в Международную классификацию болезней МКБ 10 с шифром U09.9, — состояние после COVID-19 (Post-COVID-19 condition). Частота постковидного синдрома точно неизвестна, но большинство исследователей сходятся во мнении, что у каждого пятого человека есть симптомы, которые сохраняются через 5 недель, а у каждого десятого есть симптомы в течение 12 недель или дольше после острой стадии COVID-19 [29]. Данные наблюдений показали, что 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и в 2,3% случаев дольше [30]. Продолжаться такое состояние может 6, 12 месяцев, а у части наблюдаемых и больше года. Так, встречаются сведения, что более 70% людей, госпитализированных с коронавирусной болезнью, полностью не восстановились, и через 12 месяцев после выздоровления при этом отмечалась возможность длительного персистирования вируса в некоторых тканях [6, 34].

Пациенты с постковидным синдромом нуждаются в соответствующем лечении и реабилитации после перенесенного COVID-19, и современная система здравоохранения во многих странах предусматривает создание так называемых постковидных центров — отделений по лечению постковидного синдрома с целью оказания специали-

зированной помощи пациентам и сохранения качества жизни.

Предметом дискуссии является вопрос, связано ли наличие симптомов с персистенцией вируса или же вирус запускает внутренние механизмы повреждения органов и тканей, тем более что у большей части пациентов с синдромом продолжающегося COVID-19 результаты ПЦР-исследований отрицательны, что указывает на микробиологическое выздоровление. Вероятно, этиология Long-COVID носит многофакторный характер. Большую часть постковидных проявлений в настоящее время связывают не с активностью вируса, а с аутоиммунными реакциями в отношении центральной и автономной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и т.д. [4]. А длительное сохранение иммунного дисбаланса, по всей видимости, может служить предиктором остаточных поражений [5].

Отдаленные последствия COVID-19 (PASC) представляют собой медицински и социально значимую проблему. Однако количественные факторы риска для PASC и их биологических ассоциаций плохо изучены. Было проведено углубленное мультиомное пролонгированное исследование 309 пациентов с COVID-19 от первоначального диагноза до выздоровления (через 2–3 месяца), объединившее клинические данные и симптомы, о которых сообщают пациенты. Определили 4 основных фактора риска развития PASC на момент первоначальной диагностики COVID-19: диабет 2 типа, наличие в крови РНК вируса SARS-CoV-2, наличие в крови вируса Эпштейна – Барр и специфические аутоантитела. У пациентов с PASC желудочно-кишечного тракта специфичные для SARS-CoV-2 и CMV-специфические CD8+ Т-клетки продемонстрировали уникальную динамику во время выздоровления от COVID-19. Анализ иммунологических характеристик, ассоциированных с симптомами, выявил скоординированную поляризацию иммунитета на 4 подтипа, определяющих различную тяжесть заболевания в остром периоде и в периоде PASC. Обнаружено, что иммунологические ассоциации между факторами PASC со временем уменьшаются, что приводит к различному иммунному статусу у реконвалесцентов. Выявляемость большинства факторов PASC при диагностике COVID-19 подчеркивает важность ранних измерений параметров заболевания для понимания возникающих хронических состояний и предлагает стратегии лечения PASC [32].

Было показано, что у больных, перенесших коронавирусную инфекцию легкой и тяжелой степени, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток, которые сохраняются длительное время (не менее 3–9 месяцев после острой фазы заболевания)

и сходны с таковыми при аутоиммунных заболеваниях. Во-первых, это увеличение доли провоспалительных Т-хелперов 17 (Th17), циркулирующих в крови в течение длительного времени после заболевания, и снижение противовоспалительных Т-регуляторных клеток (T_{reg}), сопровождающееся изменением баланса Th17/ T_{reg} [33], что характерно для широкого спектра аутоиммунных заболеваний [34]. Во-вторых, наблюдался дисбаланс между субпопуляциями Т-фолликулярных хелперных (Tfh) клеток и регуляторных (Tfr) клеток [35], что также отмечается при аутоиммунных проявлениях, связанных с образованием аутоантител [36].

В-третьих, в периферической крови больных COVID-19 обнаружено повышенное количество короткоживущих высокодифференцированных CD8+ Т-лимфоцитов, сохраняющихся длительное время [5, 33], что свидетельствует о продолжающихся процессах дифференцировки и циркуляции этих клеток с выходом из лимфоидной ткани. Эти клетки, по-видимому, больше не связаны с элиминацией SARS-CoV-2 и его антигенов, но могут быть еще одним признаком развития аутоиммунной реакции. Отмечено увеличение доли зрелых эффекторных клеток с фенотипом CD45RA+CCR7– в периферической крови реконвалесцентов, а в случае CD8+ цитотоксических Т-клеток это также было связано с увеличением доли зрелых перфорин- и гранзим-экспрессирующих лимфоцитов, которые способны продуцировать TNF α и IFN γ [37]. При этом наличие легочных осложнений было тесно связано с увеличением в циркуляции доли короткоживущих эффекторных CD27–CD62L–CD8+ Т-клеток, а также зрелых Т-клеток, способных продуцировать перфорин, гранзим В и IFN γ . Отмечено также, что через 1,5–2,5 месяца после острой фазы COVID-19 в периферической крови выздоровевших пациентов сохранялся высокий уровень гранзим+CD8+ Т-лимфоцитов [38].

Приводятся экспериментальные доказательства того, что у лиц с бессимптомным течением инфекции SARS-CoV-2 развивается вирус-специфический Т-клеточный ответ, который по силе неотличим от такового у пациентов с симптомами, но более полноценен функционально, характеризуясь усиленной секрецией Т-хелперами 1 типа (Th1) цитокинов IFN γ и IL-2, которая связана с пропорциональной и скоординированной продукцией провоспалительных (IL-6, TNF- α , IL-1 β) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Обсуждается значение этих результатов для патологии и разработки вакцин [39].

Результаты исследования ответа Т-клеток периферической крови COVID-19 реконвалесцентов в отдаленные сроки (20–26 недель) показали, что экспрессия маркера активации PD-1 на CD4+

Т-клетках обследованной когорты сохранялась значительно сниженной по сравнению с таковой у здоровых доноров. Относительное содержание Tc2, Th2 и Th17 в когорте COVID-19 реконвалесцентов было сопоставимо с таковым у здоровых, но уровень Tc17 был выше. Также у COVID-19 реконвалесцентов было меньше Т-клеток, продуцирующих IFN- γ , но больше Т-клеток, секретирующих IL-2. В целом, Т-клеточный ответ в когорте COVID-19 реконвалесцентов в отдаленном периоде претерпел как фенотипические, так и функциональные изменения. Однако после клинического выздоровления специфические для SARS-CoV-2 Т-клеточные формы ответа могут сохраняться по крайней мере в течение 6 месяцев, что может быть полезным в борьбе с повторным заражением [40].

Специфичные для SARS-CoV-2 Т-клетки памяти, вероятно, могут быть критически важными для долгосрочной иммунной защиты от COVID-19. Авторы сопоставили функциональный и фенотипический ландшафт специфичных для SARS-CoV-2 Т-клеточных реакций у неинфицированных лиц, членов семьи заболевших и лиц с острой инфекцией или COVID-19 в стадии выздоровления. Специфичные для острой фазы SARS-CoV-2 Т-клетки обладали фенотипом высокоактивированных цитотоксических клеток, который коррелировал с различными клиническими маркерами тяжести заболевания, в то время как специфичные для фазы выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 Т-клетки были полифункциональными и демонстрировали фенотип клеток памяти. Важно отметить, что специфичные к SARS-CoV-2 Т-клетки были обнаружены у серонегативных членов семьи заболевших и выздоравливающих лиц с бессимптомным и легким COVID-19 в анамнезе. Данные показывают, что SARS-CoV-2 вызывает широко направленные реакции Т-клеток памяти, что в дальнейшем может препятствовать возникновению повторных эпизодов инфекции COVID-19 [41].

Аутоиммунитет

Антигенная мимикрия SARS-CoV-2 с тканями человека привлекла внимание недавно. Было обнаружено, что несколько антигенов тканей хозяина проявляли сильную реактивность с антителами к SARS-CoV-2; это показало, что не только антигены легочной ткани, но и несколько других тканевых антигенов перекрестно реагировали с белками SARS-CoV-2 [42]. В частности, взаимосвязь между шипом SARS-CoV-2, ядерными белками и аутоиммунными белками-мишенями высветила возможность аутоиммунной реакции против тканей человека, приводящей к обширному повреждению органов, тканей и клеток, наблюдаемому при тяжелых инфекциях SARS-CoV-2. Чрезмерное реагирование потенциально может привести

к аутоиммунной реакции против белков и тканей хозяина, таких как легочные сурфактантные белки, соединительная ткань, дыхательная, пищеварительная, сердечно-сосудистая и нервная системы [43]. Стоит отметить, что недавнее исследование показало, что риск развития тяжелого COVID-19 среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями не имеет различий по сравнению с таковым у лиц без аутоиммунной патологии [44]. Это может быть связано с одновременным применением ими иммунодепрессантов, которые играют роль в модуляции цитокинового шторма в тяжелых случаях COVID-19.

COVID-19 у отдельных категорий больных и онкогематологических пациентов

Перенесенная коронавирусная инфекция, наряду с проблемами, связанными непосредственно с воздействием вируса SARS-CoV-2 и его последствиями, способствует выявлению скрытых, клинически неманифестных проблем в организме. Так как COVID-19 является инфекцией, оказывающей значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз, то существуют категории лиц с повышенным риском развития тяжелых осложнений, в том числе пожилые больные, страдающие сахарным диабетом, онкологические и онкогематологические пациенты. Особенно это касается пациентов, имеющих опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной тканей, такие как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома, множественная миелома, острый лейкоз [45–47].

Существуют данные о том, что пожилой возраст является фактором повышенного риска смертности от COVID-19, а также инфекций, вызванных вирусами MERS-Cov и SARS, вирусом гриппа. Вероятной причиной этого могут быть некоторые возрастные хронические заболевания и/или более низкий уровень иммунитета. Кроме того, известно, что старение влияет на количественное содержание и функциональные особенности CD4 + Т-клеток, CD8 + Т-клеток, В-клеток [48]. Возрастное снижение клонального разнообразия Т-клеток и В-клеток связано с нарушением ответа на вирусные инфекции, такие как грипп, а избыточная продукция цитокинов Th2 может привести к формированию длительного провоспалительного иммунного ответа и, следовательно, возможно, способствовать ухудшению результатов лечения.

Женщины с коронавирусом имеют более низкие показатели госпитализации и смертности, чем мужчины [49]. Результаты метаанализа, выполненного Н. Peckham et al. [50], также показали, что мужской пол, по-видимому, является фактором риска смертности от COVID-19. Ранее сообщалось о половых различиях как в адаптивной, так и врожденной иммунной системе, и они могут объ-

яснить преимущество женщин при коронавирусной инфекции. В рамках адаптивной иммунной системы мужчины характеризуются меньшим количеством CD8 + Т-клеток, CD4 + Т-клеток и снижением продукции В-клеток по сравнению с женщинами [51]. Более того, поскольку некоторые важные иммунорегуляторные гены расположены на X-хромосоме, пациенты-женщины могут иметь преимущество из-за более высокой экспрессии TLR7.

У части людей есть приобретенная невосприимчивость к SARS-CoV-2, вероятнее всего, обусловленная Т-клетками, которые ранее «активировались» другими коронавирусами и сохранили иммунологическую память. Так, в одном из исследований были обнаружены SARS-CoV-2-реактивные CD4+ Т-клетки у 40–60% людей, не имевших в анамнезе данных заболеваний или контактов с вирусносителями, что свидетельствует о перекрестно-реактивном распознавании Т-клеток между циркулирующими коронавирусами «сезонных простудных заболеваний» и SARS-CoV [2, 52]. Поскольку Т-клетки являются инструментом «долговременной памяти» иммунной системы и могут оставаться в крови в течение длительного времени после заражения, то, возможно, этим объясняется устойчивость к вирусу COVID-19, поскольку в результате контакта с другими коронавирусами в прошлом иммунная система может сохранять способность распознавать вирусы с похожими поверхностными белками.

Целый ряд факторов, ослабляющих иммунную защиту, влияет на развитие осложнений с фатальным исходом при инфицировании COVID-19 у онкологических больных. К таким факторам относятся особенности самих онкологических заболеваний и побочные эффекты проводимой терапии, включая развитие лейкопении и нейтропении, прямое иммуносупрессивное действие ряда применяемых средств терапии. Может играть роль неблагоприятный общесоматический статус у многих онкологических пациентов и сопутствующая патология, развитие мукозитов и нутритивная недостаточность [46, 53].

Учитывая более пожилой возраст, сопутствующие заболевания и иммунную дисфункцию, пациенты с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) могут подвергаться особенно высокому риску заражения и неблагоприятных исходов, связанных с COVID-19. Проведено международное исследование, включавшее пациентов с ХЛЛ, у которых был диагностирован симптоматический COVID-19, средний возраст на момент постановки диагноза COVID-19 составил 70,5 лет. В когортах пациентов, как не получающих терапию, так и на фоне лечения были одинаковые показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии (35%

против 36%), интубации (33% против 25%) и смертности (37% против 32%). Лечение ХЛЛ с помощью ингибиторов тирозинкиназы Брутона на фоне COVID-19 не влияло на выживаемость (летальность 34% против 35%), хотя большинство пациентов во время курса лечения COVID-19 получали лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Эти данные свидетельствуют о том, что категория пациентов с ХЛЛ, госпитализированных с COVID-19, независимо от фазы заболевания или статуса лечения, подвержена высокому риску смерти [53].

Затяжная инфекция COVID-19 является новой проблемой для пациентов с лимфомой или иммунодефицитом. Проведено изучение продолжительности пребывания в стационаре по поводу COVID-19 среди пациентов с лимфомой. В исследование включены 111 взрослых пациентов с лимфомой, поступивших для лечения COVID-19 в марте и апреле 2020 г. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон от 19 до 92 лет), у 94 пациентов (85%) была В-клеточная неходжкинская лимфома. В течение 12 месяцев до госпитализации по поводу COVID-19 79 пациентов (71%) получали лечение, из них 63 (57%) – анти-CD20-терапию. При медиане наблюдения 191 день (3–260) 6-месячная общая выживаемость составила 69%. Авторами установлено, что возраст ≥ 70 лет, рецидивирующая/рефрактерная лимфома и недавнее проведение анти-CD20-терапии являются факторами риска увеличения продолжительности госпитализации по поводу COVID-19 и смерти пациентов с лимфомой [47].

Проведенные исследования показали, что наибольшая степень риска осложнений COVID-19 характерна для больных, получающих противоопухолевую лекарственную или лучевую терапию в период инфицирования, а также при сочетании лейкопении с низким уровнем иммуноглобулинов. К группе повышенного риска относятся также пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток менее 6 месяцев назад, лица, получающие иммуносупрессивную терапию длительное время, больные пожилого возраста, больные с рецидивом или прогрессией опухоли [46]. Связанные с переносимой инфекцией вынужденные перерывы в противоопухолевой терапии, отказ от применения высокодозной химиотерапии, ограничения в использовании МКА и лучевой терапии дополнительно играют негативную роль в исходе сочетанной онкопатологии и COVID [45].

Инфекция COVID-19 приводит как к острой смертности, так и к длительной персистенции вируса и рецидивам заболевания у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, но факторы, способствующие персистенции инфекции в этой популяции, неизвестны.

В публикации 2022 г. С. Lee et al. [54] отмечено, что В-клеточные лимфомы подвержены особенно высокому риску стойкого положительного результата на вирус SARS-CoV-2. Дальнейший анализ этих пациентов выявил отдельные факторы риска тяжести начальной фазы заболевания по сравнению с хроническим течением заболевания. Активная терапия и снижение количества Т-клеток были причинами острой смертности у пациентов с лимфомой, инфицированных COVID-19, тогда как терапия, направленная на удаление В-клеток, была основной причиной повторной госпитализации по поводу COVID-19. У пациентов с персистирующей положительной реакцией на SARS-CoV-2 наблюдались высокие уровни вирусной энтропии, согласующиеся с эволюцией вируса внутри хозяина, особенно у пациентов с нарушениями Т-клеточного иммунитета — изменением содержания и функций CD8+ лимфоцитов. Эти результаты показывают, что персистирующая инфекция COVID-19, вероятно, остается риском для пациентов с нарушенным адаптивным иммунитетом и что необходимы дополнительные терапевтические стратегии для обеспечения элиминации вируса в этой группе высокого риска.

Вакцинация и реакция иммунной системы

Важным аспектом проблемы является реакция иммунной системы на вакцинацию от COVID-19. Имеются данные о снижении эффективности вакцины против SARS-CoV-2 у пациентов с гемобластозами. Высказано предположение, что при наличии опухоли и связанной с лечением иммуносупрессии иммунное профилирование перед вакцинацией может помочь прогнозировать ее иммуногенность. Было проведено комплексное иммунологическое обследование 83 гематологических пациентов до вакцинации с оценкой гуморального ответа в отношении 4 вирусных антигенов — выработки антител классов IgM, IgG и IgA на 7-й день после вакцинации против COVID-19 второй дозой. Медицинские работники того же возраста служили контрольной группой ($n = 102$). У пациентов отмечались значительные изменения 44 из 59 типов иммунных клеток; у пациентов с моноклональными гаммапатиями наблюдалась более выраженная иммуносупрессия, чем у пациентов с В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина. Иммунная дисрегуляция возникала до лечения, достигла пика во время терапии, и нормализации не наблюдалось после прекращения лечения. Авторы идентифицировали иммунотип, который был в значительной степени связан со слабым антительным ответом, и обнаружили, что относительное содержание нейтрофилов, классических моноцитов, CD4+ и CD8+ эффекторных клеток памяти с низкой экспрессией CD127 (CD127_{low}), а также наивных CD21+ и IgM+D+

В-клеток памяти было независимо связано с иммуногенностью. Таким образом, предложены новые иммунные биомаркеры для прогнозирования эффективности вакцины против COVID-19 у гематологических пациентов, которые дополняют факторы, связанные с лечением, и могут помочь адаптировать возможные бустерные вакцины [55].

Также было проведено исследование 551 пациента с гематологическими злокачественными новообразованиями: лейкемией, лимфомой и множественной миеломой с определением титров анти-SARS-CoV-2 IgG антител и их нейтрализующей активности через 1 и 3 месяца после первоначальной вакцинации. По сравнению с группой контроля (лиц без злокачественных новообразований системы крови) у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями титры антител через 1 и 3 месяца были снижены. Кроме того, у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями была заметно снижена вирус-нейтрализующая способность антител — 26,3% через 1 месяц и 43,6% через 3 месяца, несмотря на положительную сероконверсию, частота которой составляла 51,5% и 68,9% соответственно. Лица контрольной группы имели 93,2% и 100% нейтрализующую способность через 1 и 3 месяца соответственно. Пациенты с лейкемией, лимфомой и множественной миеломой в процессе наблюдения имели одинаково сниженный ответ на вакцинацию. Лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона, венетоклаксом, ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы, анти-CD19/CD20 терапией и ингибиторами CD38/антигена созревания В-клеток существенно замедляло ответ на вакцину, тогда как однокомпонентные иммуномодулирующие агенты не давали такого эффекта [56].

Результаты нескольких исследований показали, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, особенно лимфоидной природы, имеют более низкий ответ антител на вакцины против COVID-19, чем население в целом, и могут оставаться незащищенными от инфекции SARS-CoV-2 [57]. Самый плохой ответ отмечается у пациентов с ХЛЛ. В исследовании, включавшем 67 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, только у 23% пациентов с ХЛЛ выработались антитела к SARS-CoV-2 после полной вакцинации по сравнению с 61,1% пациентов с другими гематологическими злокачественными новообразованиями, хотя 69,2% пациентов с ХЛЛ не получали активной противоопухолевой терапии. Терапия ибрутинибом и антителами к CD20, по-видимому, также сильно влияет на выработку антител в результате вакцинации [58]. Сходные результаты получены и в другом исследовании, показавшем, что почти у всех обследованных пациентов с лимфомой,

получавших препараты моноклональных антител против CD20 отдельно или в сочетании с химиотерапией, не наблюдалось серопозитивного ответа после вакцинации против COVID-19. Количество CD19+ клеток у преобладающего большинства пациентов с лимфомой было низким. В течение периода наблюдения в 3 месяца только у одного из этих пациентов развилась легкая форма инфекции COVID-19. Результаты убедительно свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с низким количеством лимфоцитов CD19+, вызванным лечением моноклональными антителами против CD20, не достигается серопозитивный ответ после вакцинации против COVID-19 [59].

В ходе проспективного пролонгированного мультиомного исследования, в котором приняли участие 398 взрослых, было проведено сравнение особенностей выработки антител и специфического Т-клеточного ответа на 35-й и 120-й день после вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и контрольной когорты (лиц без гематологических злокачественных новообразований). Хотя процент сероконверсии на 35-й день в контрольной группе (98%) был выше по сравнению с пациентами с миелоидными (82%) и лимфоидными (48%) новообразованиями, на 120-й день существенное увеличение сероконверсии наблюдалось в когорте пациентов как с миелоидными (97%), так и с лимфоидными (66%) новообразованиями. Примечательно, что специфические к белку «шипа» CD4+ и CD8+ -клетки и когорте в лимфоидными (71%/31%) новообразованиями и контрольной группе (74%/42%) были сопоставимы. Таким образом, предоставлены убедительные доказательства индуцированной вакциной иммуногенности у большинства пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, а кинетика сероконверсии и клеточные ответы имеют решающее значение для определения того, у каких пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями вырабатывается иммунитет [60].

В связи с этим пациентам с онкологическими заболеваниями особенно важно соблюдать все меры по профилактике COVID-19 и проводить вакцинацию при первой же возможности. При этом следует учесть, что для многих пациентов с опухолями, преимущественно лимфоидной природы (особенно при моноклональных гаммапатиях), выработка антител нарушена, и это предрасполагает как к более тяжелому течению, так и к более частым случаям реинфекции [55].

Заключение

Несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме, иммунный ответ при

COVID-19 еще не полностью изучен, а окончательные данные о постинфекционном иммунитете отсутствуют. Дальнейшие исследования и точные научные данные будут иметь важное значение для более глубокого понимания патологических процессов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, для планирования и практики общественного здравоохранения, создания новых подходов к формированию восстановительного лечения пациентов, перенесших COVID-19.

Дальнейшие исследования актуальны также для понимания механизмов иммунной защиты, разработки программ иммунореабилитации при постковидном синдроме, создания новых подходов к формированию восстановительного лечения пациентов, перенесших COVID-19. Расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета является важным вопросом при создании эффективных вакцин и методов терапии.

Литература

1. Болевич, С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич // Сеченовский вестник. — 2020. — № 11 (2). — С. 50–61. — doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
2. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
3. Mohn K.G., Br edholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PloS ONE*, 2022;17(2):e0261979. doi: 10.1371/journal.pone.0261979
4. Malkova A.; Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens*. 2021;10:1408. doi:10.3390/pathogens10111408
5. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021;12(5):e0159921. doi:10.1128/mBio.01599-21
6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27: 601–615. doi: 0.1038/s41591-021-01283-z
7. Liu C., Martins A.J., Lau W.W. et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. *Cell Volume*. 2021; 184(7):1836-1857.e22 doi:10.1016/j.cell.2021.02.018
8. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326(7403):1358–1362. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1358
9. Li T., Qiu Z, Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;189(4):648–51. doi:10.1086/381535
10. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543. doi:10.1038/s41423-020-0401-3
11. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827 doi:10.3389/fimmu.2020.00827
12. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010;84(3):1289–1301. doi: 10.1128/JVI.01281-09.
13. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

14. Braun J., Loyal L., Frensch M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270-274. doi:10.1038/s41586-020-2598-9
15. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.09.038
16. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells. *Nat Med*. 2021;27(1):78-85. doi:10.1038/s41591-020-01143-2
17. Liu Y., Zhang C., Huang F. et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Sci. Rev.* 2020;7:1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037
18. Shin H.-S., Kim Y., Kim G. et al. Immune responses to middle east respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 984–992. doi:10.1093/cid/ciy595
19. Bernardes J.P., Mishra N., Tran F. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. *Immunity*. 2020;53(6):1296-1314.e9. doi:10.1016/j.immuni.2020.11.017.
20. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi:10.1126/SCIENCE.ABC8511
21. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. Vuitton D.A., Vuitton L., Seillès E., Galanaud P. A plea for the pathogenic role of immune complexes in severe Covid-19. *Clin Immunol*. 2020;217:108493. doi:10.1016/j.clim.2020.108493.
23. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1331–1332. doi:10.1177/2047487320931305.
24. Fang S., Wang H., Lu L. et al. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2020; 89(Pt A):107070. doi:10.1016/j.intimp.2020.107070
25. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and plateletfibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID 19: a case series. *E Clinical Medicine* 2020;24:100434. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100434.
26. Battina H., Alentado V., Srour E. et al. Interaction of the inflammatory response and megakaryocytes in COVID-19 infection. *Exp Hematol* 2021; 104: 32-39. doi:10.1016/j.exphem.2021.09.005
27. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. doi:10.3389/fimmu.2020.01446
28. Behrens K., Alexander W.S. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors*. 2018;36:89–103. doi:10.1080/08977194.2018.1498487
29. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555-2556. doi:10.1002/jmv.26624
30. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021; 27(4): 626–631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y
31. Chertow D., Stein S., Ramelli S. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain, 20 December 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1
32. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
33. Orolagos-Stavrou N., Politou M., Rousakis P. et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13: 26. doi.org/10.3390/v13010026
34. Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Bailey, S.R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol*. 2018;15(5):458-469. doi:10.1038/s41423-018-0004-4
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4⁺ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Investig*. 2020; 130: 6588–6599. doi:10.1172/JCI141054
36. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med*. 2021; 44: 1–9. doi:10.1080/25785826.2020.1776079
37. Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med*. 2021;2(6): 720–735.e4 doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013
38. Chen Q., Yu B., Yang Y., et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107685.. doi:10.1016/j.intimp.2021.107685
39. Le Bert N., Clapham H., Tan A. et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med*. 2021;218(5).e20202617 doi:10.1084/jem.20202617
40. Zhao B., Zhong M., Yang Q. et al. Alterations in Phenotypes and Responses of T Cells Within 6 Months of Recovery from COVID-19: A Cohort Study. *Virol Sin*. 2021;36(5):859-868. doi:10.1007/s12250-021-00348-0
41. Sekine T., Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.08.017
42. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. doi:10.1016/j.jaut.2020.102506
43. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597
44. Druyan A., Lidar M., Brodavka M. et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: first wave lessons. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14627. doi:10.1111/dth.14627
45. Поддубная, И.В. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 / И.В. Поддубная [и др.] // Современная Онкология. — 2020. — № 22 (3). — С. 45–58. — doi:10.26442/18151434.2020.3.200152
46. The Lancet Oncology. COVID-19 and cancer: 1 year on. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4):411. doi:10.1016/S1470-2045(21)00148
47. Dulery R., Lamure S., Delord M. et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96:934–44. doi:10.1002/ajh.26209
48. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity*. 2017;46(3):364–78. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
49. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:442–447. doi:10.1038/s41577-020-0348-8
50. Peckham, H., de Gruijter N., Raine C. et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity, 20 April 2020, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-23651/v2
51. Abdullah M., Chai P-S., Chong M-Y. et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol*. 2012;272(2):214–219. doi:10.1016/j.cellimm.2011.10.009
52. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501. e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
53. Mato A., Roeker L., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134–1143. doi:10.1182/blood.202006965

54. Lee C., Shah M., Hoyos D. et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62–73. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1033

55. Tamariz-Amador L.E., Battaglia A., Maia C. et al. Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):202. doi:10.1038/s41408-021-00594-1

56. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(6):568–576. doi:10.1158/2643-3230.BCD-21-0139

57. Maneikis K., Šablauskas K., Ringelevičiūtė U., et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e583–e592.

58. Addeo A., Shah P.K., Bordry N. et al. Immunogenicity of SARSCoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1091–1098.e2. doi:10.1016/j.ccell.2021.06.009

59. Tvito A., Ronson A., Ghosheh R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies inhibit seropositive response to Covid-19 vaccination in non-Hodgkin lymphoma patients within 6 months after treatment. *Exp. Hematol.* 2022;107:20-23. doi:10.1016/j.exphem.2021.12.396.

60. Jotschke S., Schulze S., Jaekel N. et al. Longitudinal Humoral and Cellular Immune Responses Following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms Compared to a Reference Cohort: Results of a Prospective Trial of the East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1544. doi:10.3390/cancers14061544

References

1. Bolevich C.B., Bolevich S.S. Kompleksnyj mekhanizm razvitiya COVID-19. *Sechenovskij vestnik.* 2020; 11(2): 50–61. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.

2. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007

3. Mohn K.G., Br edholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PLoS ONE*, 2022;17(2):e0261979. doi:10.1371/journal.pone.0261979

4. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10:1408. doi:10.3390/pathogens10111408

5. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio.* 2021;12(5):e0159921. doi:10.1128/mBio.01599-21

6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601–615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z

7. Liu C., Martins A.J., Lau W.W. et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. *Cell Volume.* 2021; 184(7):1836-1857.e22 doi:10.1016/j.cell.2021.02.018

8. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326(7403):1358–1362. doi:10.1136/bmj.326.7403.1358

9. Li T., Qiu Z., Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189(4):648–51. doi:10.1086/381535

10. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541-543. doi:10.1038/s41423-020-0401-3

11. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827 doi:10.3389/fimmu.2020.00827

12. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T

cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010;84(3):1289–1301. doi:10.1128/JVI.01281-09.

13. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology.* 2020;17:533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

14. Braun J., Loyal L., Frentsch M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020;587(7833):270-274. doi:10.1038/s41586-020-2598-9

15. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996-1012.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.09.038

16. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells. *Nat Med.* 2021;27(1):78-85. doi:10.1038/s41591-020-01143-2

17. Liu Y., Zhang C., Huang F. et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Sci. Rev.* 2020;7:1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037

18. Shin H.-S., Kim Y., Kim G. et al. Immune responses to middle east respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 984–992. doi:10.1093/cid/ciy595

19. Bernardes J.P., Mishra N., Tran F. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. *Immunity.* 2020;53(6):1296-1314.e9. doi:10.1016/j.immuni.2020.11.017.

20. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):eabc8511. doi:10.1126/SCIENCE.ABC8511

21. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

22. Vuitton D.A., Vuitton L., Seillès E., Galanaud P. A plea for the pathogenic role of immune complexes in severe Covid-19. *Clin Immunol.* 2020;217:108493. doi:10.1016/j.clim.2020.108493.

23. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(12):1331–1332. doi:10.1177/2047487320931305.

24. Fang S., Wang H., Lu L. et al. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2020; 89(Pt A):107070. doi:10.1016/j.intimp.2020.107070

25. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and plateletfibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID 19: a case series. *E Clinical Medicine* 2020;24:100434. doi:10.1016/j.eclim.2020.100434.

26. Battina H., Alentado V., Srour E. et al. Interaction of the inflammatory response and megakaryocytes in COVID-19 infection. *Exp Hematol* 2021; 104: 32-39. doi:10.1016/j.exphem.2021.09.005

27. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. doi:10.3389/fimmu.2020.01446

28. Behrens K., Alexander W.S. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors.* 2018;36:89–103. doi:10.1080/08977194.2018.1498487

29. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021;93(5):2555-2556. doi:10.1002/jmv.26624

30. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine.* 2021; 27(4): 626–631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y

31. Chertow D., Stein S., Ramelli S. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain, 20 December 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1

32. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
33. Orologas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P. et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13: 26. doi.org/10.3390/v13010026
34. Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Bailey, S.R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2018;15(5):458-469. doi:10.1038/s41423-018-0004-4
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 6588 – 6599. doi:10.1172/JCI1141054
36. Kurata I., Matsumoto I., Sumida T. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med.* 2021; 44: 1 – 9. doi:10.1080/25785826.2020.1776079
37. Shuha H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med.* 2021;2(6): 720 – 735.e4 doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013
38. Chen Q., Yu B., Yang Y., et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107685. doi:10.1016/j.intimp.2021.107685
39. Le Bert N., Clapham H., Tan A. et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.* 2021;218(5).e20202617 doi:10.1084/jem.20202617
40. Zhao B., Zhong M., Yang Q. et al. Alterations in Phenotypes and Responses of T Cells Within 6 Months of Recovery from COVID-19: A Cohort Study. *Virology*. 2021;36(5):859-868. doi: 10.1007/s12250-021-00348-0
41. Sekine T., Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19 *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
42. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi:10.1016/j.jaut.2020.102506
43. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597
44. Druyan A., Lidar M., Brodavka M. et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: first wave lessons. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14627. doi:10.1111/dth.14627
45. Poddubnaya I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. i dr. Oso-bennosti vedeniya onkogematologicheskikh pacientov v usloviyah pandemii COVID-19. *Sovremennaya Onkologiya.* 2020; 22 (3): 45 – 58. *The Lancet Oncology.* COVID-19 and cancer: 1 year on. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4):411. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00148
46. Dulery R., Lamure S., Delord M. et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96:934 – 44. doi: 10.1002/ajh.26209
47. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity.* 2017;46(3):364 – 78. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
48. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:442 – 447. doi:10.1038/s41577-020-0348-8
49. Peckham, H., de Gruijter N., Raine C. et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity, 20 April 2020, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-23651/v2
50. Abdullah M., Chai P-S., Chong M-Y. et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol.* 2012;272(2):214 – 219. doi:10.1016/j.cellimm.2011.10.009
51. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-1501. e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
52. Mato A., Roeker L., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood.* 2020;136(10):1134 – 1143. doi:10.1182/blood.2020006965
53. Lee C., Shah M., Hoyos D. et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62 – 73. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1033
54. Tamariz-Amador L.E., Battaglia A., Maia C. et al. Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):202. doi: 10.1038/s41408-021-00594-1
55. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2 (6): 568 – 576. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0139
56. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2 (6): 568 – 576. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0139
57. Addeo A., Shah P.K., Bordry N. et al. Immunogenicity of SARSCoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1091 – 1098.e2. doi:10.1016/j.ccell.2021.06.009
58. Tvito A., Ronson A., Ghosheh R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies inhibit seropositive response to Covid-19 vaccination in non-Hodgkin lymphoma patients within 6 months after treatment. *Exp. Hematol.* 2022;107:20-23. doi: 10.1016/j.exphem.2021.12.396.
59. Jotschke S., Schulze S., Jaekel N. et al. Longitudinal Humoral and Cellular Immune Responses Following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms Compared to a Reference Cohort: Results of a Prospective Trial of the East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1544. doi:10.3390/cancers14061544

Авторский коллектив:

Глазанова Татьяна Валентиновна — заведующий научно-исследовательской лабораторией иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.; e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Шилова Елена Романовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н.; тел.: 8 (812)717-08-90, e-mail: sherom08@inbox.ru

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ЭНЦЕФАЛОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.С. Егорова¹, А.В.Климкин¹, А.А. Вильниц^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, В.Б. Войтенков^{1,3}, Ю.П. Васильева¹, М.А. Бедова¹

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

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

³ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Clinic and diagnosis of encephalopathy of critical conditions in children with infectious diseases

E.S. Egorova¹, A.V. Klimkin¹, A.A. Vilnits^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,2}, V.B. Voitenkov^{1,3}, Yu.P. Vasilyeva¹, M.A. Bedova¹

¹ Pediatric Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценить функциональное состояние головного мозга при энцефалопатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы: обследовано 75 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 мес. с инфекционными заболеваниями, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии клиники, разделенные на 2 группы: основную и группу сравнения. Критерии исключения: пациенты с детским церебральным параличом, органическими поражениями центральной нервной системы, нейроинфекциями и эпилепсией. Проводился ежедневный клинично-неврологический осмотр; исследование уровня нейроспецифических белков (NSE, белок S100) в сыворотке крови; электроэнцефалография; исследование вызванных потенциалов различных модальностей; ультразвуковое исследование зрительных нервов, нейровизуализация.

Результаты: в остром периоде заболевания у пациентов отмечалось наличие общинфекционных проявлений, развитие синдрома сепсиса, общемозговой симптоматики с нарушением сознания, а также судорожного синдрома. В основной группе показатели NSE у 87,5% детей были в пределах верхней границы нормы, уровни белка S100 — в разы выше таковых группы сравнения. В динамике у всех пациентов отмечалось нарастание уровня NSE, что коррелировало с сохраняющимися неврологическими симптомами в виде раздражительности, слабости, снижения когнитивных функций. В группе сравнения повышение NSE имело место у 53% детей, увеличение S100 — у 83%. К моменту выписки у 47% пациентов сохранялось повышение NSE и белка S100. По данным ЗВП, у 84% детей основной группы в остром периоде выявлено снижение амплитуды коркового ответа N2–P2 без достоверной динамики в дальнейшем, что сопровождалось выраженными клиническими проявлениями и позволило обосновать целесообразность диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими

Abstract

Purpose: to assess the functional state of the brain in critically ill encephalopathy in children with infectious diseases.

Materials and methods: 75 patients aged from 1 month to 17 years 11 months with infectious diseases, who were in the intensive care unit of the clinic, were examined, divided into two groups: the main group and the comparison group. Exclusion criteria: patients with cerebral palsy, organic lesions of the central nervous system, neuroinfections and epilepsy. Conducted daily clinical and neurological examination; study of the level of neurospecific proteins (NSE, protein S100) in blood serum; electroencephalography; study of evoked potentials of various modalities; ultrasound examination of the optic nerves, neuroimaging.

Results: All patients had general infectious manifestations, the development of sepsis syndrome, cerebral systemic disorders with impaired consciousness, as well as convulsive syndrome. In the acute period of the disease in the main group, NSE values in 87.5% of children were within the upper limit of normal, S100 protein levels were many times higher than those in the comparison group. In dynamics, all patients showed an increase in the level of NSE, which correlated with persistent neurological symptoms in the form of irritability, weakness, and cognitive decline. In the comparison group, an increase in NSE occurred in 53% of children, an increase in S100 - in 83%. By the time of discharge, 47% of patients had an increase NSE and S100 protein. Visual evoked potentials in 84% of the children of the main group in the acute period, had a decrease the amplitude of the N2-P2 cortical response was revealed without significant dynamics in the future, which was accompanied by pronounced clinical manifestations, which made it possible to substantiate the expediency of dispensary observation of children who underwent a critical condition against the background of severe infectious pathology.

Conclusion: in infectious diseases in children that are not accompanied by inflammatory processes in the nervous system, but proceed with the development of a critical condition,

критическое состояние на фоне тяжелой инфекционной патологии.

Заключение: при инфекционных заболеваниях у детей, не сопровождающихся воспалительными процессами в нервной системе, но протекающих с развитием критического состояния, в исходах имеет место психоневрологический дефицит, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения таких пациентов в дальнейшем.

Ключевые слова: дети, инфекционные заболевания, энцефалопатия, критические состояния, церебральная недостаточность.

Введение

Жизнеугрожающие критические состояния, требующие проведения экстренных реанимационных мероприятий, практически всегда сопровождаются церебральными нарушениями. Одной из основных задач реаниматологии является не только непосредственное спасение жизни больного, но и минимизация церебрального дефицита [1].

При инфекционных заболеваниях критические состояния (КС), требующие проведения реанимационных мероприятий, наиболее часто наблюдаются у детей, особенно первых лет жизни.

Под КС понимают состояние больного, в том числе развившееся на фоне ятрогенной патологии, при котором расстройства деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путём саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции [2]. Проводимая в ОРИТ агрессивная терапия, включающая ИВЛ, медикаментозная терапия, используемая для седации (в том числе опиоиды), кортикостероиды, антимикробные препараты (пенициллины, хинолоны и линезолид), а также лекарства, обладающие антихолинергической активностью (циметидин, ранитидин, аминазин), могут стать одной из основных причин развития острых нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [3].

Известна чрезвычайная чувствительность головного мозга к гипоксии, возникающей на фоне критического состояния. Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейронов и повреждение глиальных клеток. В последнее время растет число данных, свидетельствующих о том, что гибель клеток нейрональной и глиальной природы при ишемии мозга происходит в результате как некроза, так и апоптоза [4] либо некроптоза [5].

Повреждения ЦНС в остром периоде многих инфекционных заболеваний, в периоде ранней реконвалесценции, а также при снятии пациента с ИВЛ встречаются довольно часто и клиниче-

there is a neuropsychiatric deficit in the outcomes, which necessitates follow-up follow-up of such patients in the future.

Key words: children, infectious diseases, encephalopathy, critical conditions, cerebral insufficiency.

ски манифестируют как энцефалопатии (ЭП) [6]. В литературе большое внимание уделяется острым инфекционно-опосредованным энцефалопатиям, которые наиболее часто развиваются у детей. Под термином «Острая энцефалопатия» (ОЭП) подразумевается остро возникшее на фоне какого-либо инфекционного заболевания состояние, характеризующееся нарушением сознания продолжительностью более 12 ч, сопровождающееся судорогами и/или делирием без признаков воспалительного заболевания ЦНС [7, 8]. В основе ЭП лежат циркуляторная гипоксия, ишемия/реперфузия, нарастающий энергодефицит в клетках нейроглии, нарушение электровозбудимости, а также проявления нейротоксического эффекта экзогенных и эндогенных молекул. Высокая пластичность нервной системы позволяет в определенной степени компенсировать ее дисфункцию за счет активизации резервных нейронных сетей и формирования новых синаптических связей, стимуляции нейрогенеза и оптимизации нейрон-глиальных взаимоотношений. Вместе с тем, эти компенсаторные и восстановительные механизмы часто оказываются недостаточными. Результатом развития указанных нарушений становится необратимое повреждение ЦНС, клинически проявляющееся формированием сенсорной, моторной и когнитивной дисфункции [6].

При развитии критического состояния, в случаях, требующих проведения реанимационных мероприятий, перевода пациента на ИВЛ, к причинам, вызывающим ОЭП, дополнительно добавляются факторы, связанные с развитием СПОН, с побочным действием применяемых медикаментов, в том числе средств этиотропной терапии. В связи с вышесказанным предлагается выделение отдельной дефиниции для ЭП критических состояний (ЭПКС), определяющих церебральные нарушения у данной группы пациентов как нарушение функции ЦНС, возникшее при инфекционном заболевании, осложнившимся развитием критического состояния, требующего проведения ИВЛ, и/или состояние, возникшее после отлучения пациента от ИВЛ, при исключении воспалительных,

органических заболеваний ЦНС и врожденных метаболических нарушений.

ЭПКС проявляется изменением уровня сознания, судорогами с сохранением психоневрологического дефицита более 24 ч от начальных проявлений (либо от момента окончания ИВЛ) и сопровождается наличием изменений биоэлектрической активности головного мозга по данным нейрофункциональных исследований в периоде реконвалесценции.

Осуществление своевременной диагностики ЭПКС и ее прогнозирование являются актуальными задачами в связи с тем, что определяют своевременность назначения необходимой терапии, тем самым улучшая исходы заболевания. Однако нахождение пациента в критическом состоянии зачастую значительно затрудняет решение данной проблемы.

В настоящее время для оценки состояния церебральных структур применяются различные методы: транскраниальная доплерография (ТКДГ), УЗИ зрительных нервов, компьютерная, магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ/МРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ). Однако ни один из них не дает исчерпывающей информации, необходимой для качественной оценки степени тяжести повреждения ЦНС при инфекционных заболеваниях у детей. Данные методы диагностики позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, кровоизлияния), нарушения функциональной активности отдельных зон мозга [9].

Нарушения сосудистой ауторегуляции при ТКДГ указывают на то, что гемодинамические изменения играют существенную роль в течении ЭПКС. Установлено, что ранние проявления энцефалопатии сочетаются с выраженными нарушениями центральной регуляции гемодинамики. Однако доплерография также не может служить единственным диагностическим инструментом для ЭПКС, поскольку в некоторых случаях у больных с признаками ЭП описано отсутствие изменений перфузии головного мозга [10].

Изменения, выявляемые на ЭЭГ, также неспецифичны, кроме того, глубокая седация может вызвать постепенное замедление основных ритмов [11]. Следовательно, ЭЭГ у пациентов, находящихся под действием седативных препаратов, нельзя использовать с прогностической целью, поскольку изменения могут быть результатом использования этих препаратов. Данные по использованию нейроимиджа (МРТ/КТ) также противоречивы [12, 13].

Одними из основных нейрофизиологических методик, позволяющих получить относительно специфическую информацию о проведении им-

пульса по конкретным путям ЦНС, являются вызванные потенциалы (ВП) различных модальностей (АСВП, ЗВП, ССВП) [14]. С помощью данных методов оценивается реакция мозга на сенсорную стимуляцию, в том числе учитываются ответы, генерируемые подкорковыми структурами ствола мозга. Получение дополнительной информации о состоянии различных церебральных структур, даже в условиях медикаментозной седации, возможно с помощью исследования ЗВП [15].

Большой практический интерес представляет изучение органоспецифической энзимодиагностики поражений ЦНС при инфекционных заболеваниях у детей с определением биохимических маркеров повреждений клеток мозга в сыворотке крови [16, 17].

Большинство исследований, актуальных при гипоксических поражениях головного мозга, сосредоточены на определении нейрон-специфической енолазы (NSE), которая считается наиболее специфическим маркером повреждения нейронов, и на белке S100, который более специфичен для повреждения глиальных клеток [6, 18–20].

Клинико-прогностическое значение изменений концентрации белка S100 и NSE в сыворотке крови и ЦСЖ выявлено у детей с различными нейроинфекционными заболеваниями, а также используется для дифференциальной диагностики судорог [21, 22]. Выявлено достоверное повышение белка S100 ($338,81 \pm 90,53$ нг/л) и NSE ($6,52 \pm 3,63$ мкг/л) при всех формах КЭ, а также при менингитах различной этиологии [23–25].

Таким образом, для диагностики энцефалопатии могут использоваться как клинико-психиатрические методы исследования когнитивных функций головного мозга, лабораторные маркеры церебральной недостаточности, так и функциональные методы диагностики [26], однако в настоящий момент нет ни одного специфического маркера, указывающего на наличие ЭП. Поиск их является одной из главных задач исследований. Для диагностики ЭПКС, с учетом ее критериев, на сегодня достаточно клинической симптоматики, дополненной электрофункциональными данными. Однако не менее важной задачей является своевременное прогнозирование исхода ЭПКС у детей с целью коррекции тактики лечения пациента для улучшения исходов заболевания. Учитывая трудности оценки клинической симптоматики у детей особенно раннего возраста, важно комплексное использование дополнительных методов исследования (лабораторных и функциональных), которые будут играть первостепенную роль.

Цель исследования — оценка функционального состояния головного мозга при ЭПКС у детей с инфекционными заболеваниями, находящихся

в критическом состоянии, с использованием клинических, лабораторных и нейрофункциональных методов исследования

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 75 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес. с инфекционными заболеваниями, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

Клиническими признаками ЭПКС являлись: 1) наличие критического состояния с потребностью проведения ИВЛ; 2) нарушение сознания и/или судорожный синдром; 3) длительность церебральной дисфункции более 24 ч вне медикаментозной седации.

Пациенты с клиническими признаками ЭПКС и находившиеся на ИВЛ составили основную группу ($n = 32$). Группу сравнения составили пациенты также с клиническими признаками ЭП, но без ИВЛ ($n = 43$).

Из исследования были исключены пациенты с ДЦП, органическими поражениями ЦНС, нейроинфекциями и эпилепсией. У остальных детей не было документированных изменений ЦНС.

Все пациенты либо их родители дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводили:

1. Клинико-неврологический осмотр ежедневно, в остром периоде, через 8–12 мес. после выписки.

2. Исследование уровня нейроспецифических белков (NSE, белок S100) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE и белка S100 использовали тест-системы фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция. Исследования проводились в острый период при поступлении, а также в динамике, перед выпиской.

3. ЭЭГ (острый период, через 8–12 мес. после выписки), при проведении которой наложение электродов соответствовало международной схеме «10–20». Исследование проводилось в фоновом режиме в течение 15 мин без проведения функциональных проб. Оценивали характер как общих изменений и организации ритмов, их соответствие возрасту, так и патогномичных для энцефалопатий видов активности (периодическая активность, трехфазные волны).

4. Вызванные потенциалы: АСВП, ССВП, ЗВП (в острый период, перед выпиской из стационара, через 6–12 мес. после выписки). Исследование ВП проводилось по стандартным методикам [27–29].

5. УЗИ зрительных нервов (острый период, перед выпиской из стационара) и ТКДС магистральных сосудов головного мозга (острый период) проводилось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Mindrey M7 (Китай) линейным (5–15МГц) и секторным (1,5–3,5МГц) ультразвуковыми датчиками с использованием В-режима, дуплексного режима и режима цветного доплеровского картирования [30].

6. Экспертные методы визуализации (КТ/МРТ) в остром периоде.

7. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Анализ диагностической значимости ВП осуществлялся с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

При катамнестическом наблюдении за реконвалесцентами проводили оценку жалоб, клинической и неврологической симптоматики, а также оценивали наличие патологических изменений при проведении ЭЭГ и ЗВП через 12 мес. (нужно единообразие по обследованиям – через равные сроки).

Результаты исследования и обсуждение

В нозологической структуре заболеваний в основной группе незначительно преобладали ОКИ, составившие 53% (ОРИ – 47%), тогда как в группе сравнения частота встречаемости ОКИ и ОРИ была приблизительно одинаковой (49% и 51% соответственно).

Среди пациентов в обеих группах преобладали дети от 1 мес. до 3 лет (62% в основной группе и 73% в группе сравнения), что объясняется наибольшей частотой острых кишечных и респираторных вирусных заболеваний в данной возрастной когорте.

У всех пациентов отмечалось наличие общеинфекционных проявлений, выраженность которых варьировала; развитие синдрома сепсиса имело место в 75% в основной группе и в 47% в группе сравнения.

Общемозговая симптоматика была представлена изменением уровня сознания: угнетением (в 66% и 53%), возбуждением, делирием в 25% и 14% в основной группе и группе сравнения соответственно.

Развитие судорожного синдрома в виде острых симптоматических судорог имело место в обеих группах; в основной группе в 38% случаев регистрировали статусное течение судорог (табл. 1).

Таблица 1

Основные патологические синдромы у пациентов с ЭПКС основной группы и группы сравнения

Синдром	Основная группа (n = 32) %/n	Группа сравнения (n = 43) %/n
Общеинфекционный	100/32	100/43
Синдром сепсиса	75/24	47/20
Угнетение сознания	66/21	53/23
Возбуждение, делирий	25/8	14/6
Острые симптоматические судороги	66/21	28/12
Судорожный статус	38/12	—

Тяжесть состояния при поступлении, а также прогрессирование дыхательной и церебральной недостаточности с последующим развитием ОГМ обуславливали необходимость проведения интенсивной терапии с переводом больных на ИВЛ, средняя длительность которой составила 5,7 дня.

С целью оценки нейронального повреждения и степени проницаемости ГЭБ проводилось определение нейронспецифических белков NSE и S100 в обеих группах.

Анализ показал, что в остром периоде заболевания в основной группе показатели NSE у 87,5% детей были в пределах верхней границы нормы и в среднем составили $7,95 \pm 1,8$ нг/мл, максимально высокие значения (28 нг/мл) имели место лишь у одного ребенка раннего возраста (6 мес.), у которого заболевание окончилось летальным исходом. Напротив, уровни белка S100 в основной группе были в разы выше таковых у группы сравнения ($634,4 \pm 256,2$ нг/л и $193,9 \pm 103,2$ нг/л соответственно, $p < 0,05$). В случае, закончившемся летальным исходом, показатели S100 в 15 раз (до 1088 нг/л) превышали нормальные значения (норма NSE — $3,73 - 7,85$ нг/мл, S100 — $27,8 - 67,4$ нг/л).

В динамике к моменту выписки из стационара у всех пациентов отмечалось нарастание уровня NSE (в среднем до $12,7 \pm 3,1$ нг/мл), у 78% детей уровни S100 сохранялись и значительно превышали нормальные показатели (468 ± 156 нг/л), что коррелировало с сохраняющимися неврологическими симптомами в виде раздражительности, слабости, снижения когнитивных функций.

В группе сравнения повышение NSE имело место у 53% детей ($n = 23$), увеличение S100 — у 83% детей ($n = 35$), значения превышали норму в среднем в 2–4 раза и составили $28,12 \pm 14,2$ нг/мл и $210,7 \pm 95,4$ нг/л соответственно, лишь у 2 детей показатели S100 превышали норму более чем в 10 раз, что, вероятно, было обусловлено осложнившимся инфекционным процессом (ребенок с коклюшем, протекающим с несколькими эпизодами остановки дыхания, и ребенок с ОКИ, осложнившейся развитием хирургической патологии (острого аппендицита)). К моменту выписки в группе сравнения у 47% пациентов сохранялись повышения NSE, в ряде случаев (23%/10) показатели были в 2–3 раза выше, чем при поступлении. При исследовании перед выпиской уровня содержания белка S100 сохранялась тенденция к его повышению: у 47% — значения были выше, чем при поступлении и составили в среднем $354,14 \pm 156,3$ нг/л, у 30% больных уровень S100 не изменялся ($184,3 \pm 93,2$ нг/л). Нормализацию показателей S100 и NSE к моменту выписки из стационара отмечали только у 9% детей (табл. 2).

Для неинвазивной оценки выраженности ВЧГ и диагностики признаков отека головного мозга применяли метод УЗИ зрительного нерва (ЗН).

Исследования показали, что изменения толщины ЗН коррелирует с выраженностью внутричерепной гипертензии, а оценка визуальных характеристик ЗН позволяет заподозрить наличие отека головного мозга.

Таблица 2

Показатели нейронспецифических белков у детей с энцефалопатиями в основной группе и группе сравнения в острый период и при выписке из стационара

Показатель	1-е сутки		7–14-е сутки	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
NSE, нг/мл	$13,95 \pm 3,4$	$12,7 \pm 3,1$	$11,8 \pm 2,6$	$9,4 \pm 1,8$
S100, нг/л	$634,4 \pm 256,2$	$193,9 \pm 103,2$	$355,8 \pm 108,4$	$248,5 \pm 101,4$

$p > 0,05$.

В ходе предшествующих исследований была определена толщина зрительного нерва у детей в норме, которая составила $5,0 \pm 0,67$ мм (4,1 – 6,0). Повышение внутричерепного давления сопровождалось утолщением ЗН $5,9 \pm 0,62$ мм (4,7 – 7,2); при декомпенсации ВЧГ, развитии ОГМ ширина ЗН составила $6,5 \pm 0,43$ (6,0 – 7,2), визуально отмечалась потеря четкости его контуров.

При проведении ТКДС у 14% детей значимых изменений гемодинамики выявлено не было. Показатели кровотока укладывались в допустимые возрастные интервалы. У 35% пациентов отмечалось повышение скоростных показателей артериального кровотока, повышение индексов сопротивления с последующей нормализацией показателей, что свидетельствовало о спазме артериального русла. У 51% выявлена венозная дисциркуляция (рис. 1).

При выявлении высокой скорости артериального кровотока по СМА выше 180 см/с, увеличении скорости венозного кровотока по венам Розенталя до 20 см/с, верхнему сагиттальному синусу выше 40 см/с, прямому синусу выше 40 см/с, повышении индекса сопротивления в артериях до 0,8, в венах до 0,5 в сочетании с размерами толщины зрительного нерва и его оболочек у детей в возрасте 1 мес. – 5 лет до 5,5 мм, в возрасте от 5 до 18 лет до 5,7 мм и расширении вен на глазном дне диагностировалась внутричерепная гипертензия в стадии компенсации, имевшая место у 30% пациентов.

При проведении ТКДГ перед выпиской, а также через 12 мес. значимых изменений не было выявлено. В связи с этим был сделан вывод, что данный метод может использоваться только в остром периоде заболевания и не помогает в диагностике отдаленных последствий ЭПКС.

У ребенка, находящегося на ИВЛ, проводимой с использованием медикаментозной седации, необходимо адекватно оценивать степень церебральной недостаточности и попытаться определить вероятный прогноз церебральных нарушений для его дальнейшего развития. С этой целью всем пациентам была выполнена ЭЭГ, на которой

88% ($n = 28$) основной группы имели грубое снижение амплитуды спектра. Было характерно значительное нарастание частот в медленно-волновом диапазоне с преимущественной выраженностью тета-волн, а также наличие трехфазных волн.

В основной группе изменения на ЭЭГ имели место у 56% детей ($n = 24$). При выписке из стационара ЭЭГ-изменения сохранялись. В катамнезе через 12 мес. после выписки в основной группе 63% детей имели патологические изменения на ЭЭГ в виде острых волн, нерегулярного альфа-ритма. Прямой корреляции между изменениями на ЭЭГ и симптоматикой не выявлялось, но в основной группе чаще имело место наличие неврологического дефицита в виде синдрома гиперактивности и дефицита внимания (53%), задержки речевого развития (27%), формирования симптоматической эпилепсии (20%). В группе сравнения только в 23% ($p < 0,05$) случаев отмечались подобные изменения, сопровождающиеся легкими неврологическими проявлениями в виде повышенной утомляемости, нарушений сна и метеозависимости.

Однако, учитывая, что достоверность ЭЭГ во многом зависит от воздействия препаратов, используемых для медикаментозной седации, особенно при нахождении ребенка на ИВЛ, полученные результаты были расценены как неспецифичные.

В связи с этим было проведено исследование ВП различной модальности (акустические – АСВП, соматосенсорные – ССВП, зрительные – ЗВП), которые показали, что менее всего подвержены ятрогенному воздействию лекарственных веществ ЗВП, имеющие высокую чувствительность и специфичность.

По данным ЗВП, у 84% ($n = 27$) детей основной группы в 1–5-е сутки от начала госпитализации отмечалось достоверное снижение амплитуды коркового ответа N2–P2 ($6,4 \pm 2,8$ мкВ, $p < 0,05$). В группе сравнения также отмечалось снижение амплитуды коркового ответа N2–P2, однако показатели были выше ($10,8 \pm 3,4$ мкВ, $p < 0,05$).

При проведении повторного исследования ЗВП на 10–14-е сутки достоверной динамики в основ-

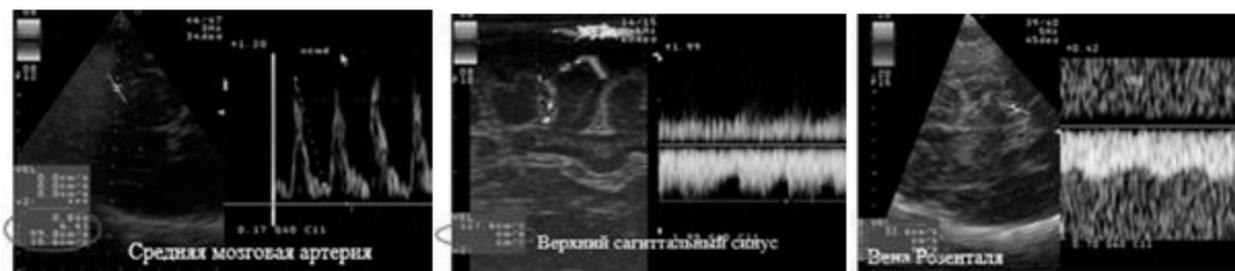


Рис. 1. Показатели церебрального кровотока при ЭПКС у детей

ной группе не отмечалось, что сопровождалось выраженными клиническими проявлениями энцефалопатии в виде:

1) церебрастенического синдрома (эмоциональная лабильность, головные боли, различной интенсивности, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 94% (n = 30);

2) признаков подкорковых нарушений (гиперкинезы – 60%, n = 19), корковых нарушений (повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения, утрата приобретенных навыков 78% (n = 25));

3) очаговой симптоматики в виде глазодвигательных нарушений (косоглазие) – 25% (n = 8).

Подкорковая симптоматика сохранялась в течение $10 \pm 1,4$ дней (табл. 3).

В результате статистического анализа было установлено, что снижение коркового потенциала N2–P2 при ЗВП на вспышку < 6,7 мкВ на 5-е сутки после начала критического состояния указывает на развитие ЭПКС (очень хорошая модель, AUC 0,865, чувствительность 72,2%, специфичность 95%). Параметры АСВП и ССВП имели низкую чувствительность и специфичность (рис. 2).

В периоде реконвалесценции отмечалась тенденция к увеличению амплитуд N2–P2. У 40% пациентов эти изменения сохранялись и по прошествии 9–12 мес. после выписки, что сопровождалось поведенческими нарушениями, астеническим синдромом (рис. 3, 4).

Показания к нейровизуализации определялись наличием судорожного статуса либо фокальным компонентом судорог, стойкой неврологической симптоматикой вне седации, длительным сохранением общемозговых нарушений, а также для исключения воспалительных очагов в ЛОР-органах.

Исследования были проведены 15 пациентам (только КТ – n = 10, только МРТ – n = 5, КТ и МРТ n = 7 пациентов).

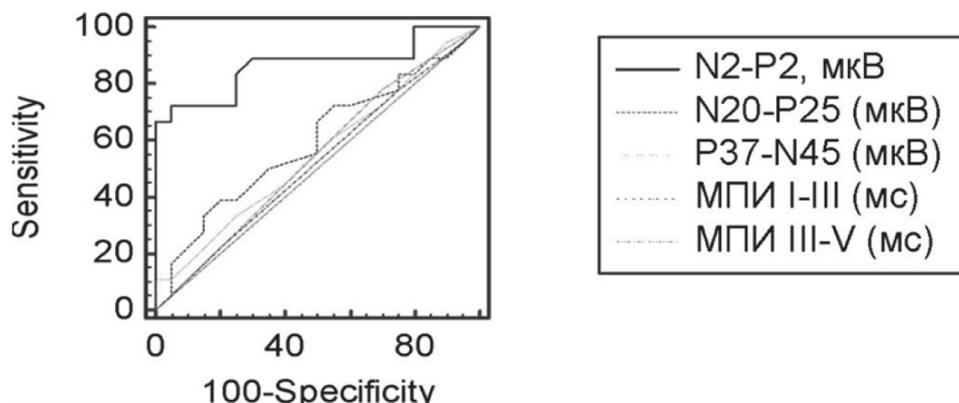


Рис. 2. ROC-анализ параметров ЗВП, ССВП, АСВП в отношении риска развития ЭПКС у детей без нейроинфекций: N2–P2, мкВ – амплитуда потенциала нейронов зрительного анализатора; N20–P25, мкВ – амплитуда потенциала нейронов постцентральной извилины (верхние конечности); P37–N45, мкВ – амплитуда потенциала нейронов постцентральной извилины (нижние конечности); МПИ I–III, мс – межпиковый интервал проведения (слуховой нерв – Варолиев мост); МПИ III–V, мс – межпиковый интервал проведения (Варолиев мост – средний мозг)

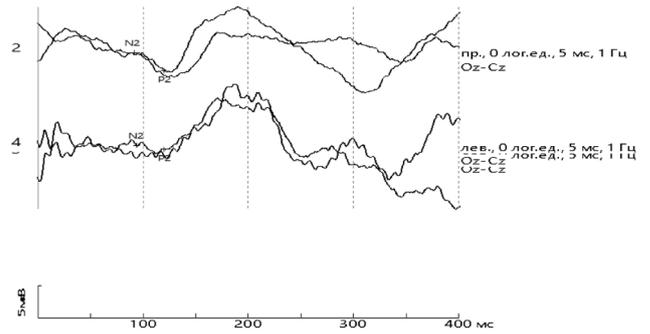


Рис. 3. ЗВП у девочки 3 лет с ЭПКС на 14-е сутки, корковый потенциал N2–P2 с 2 сторон 4 мкВ

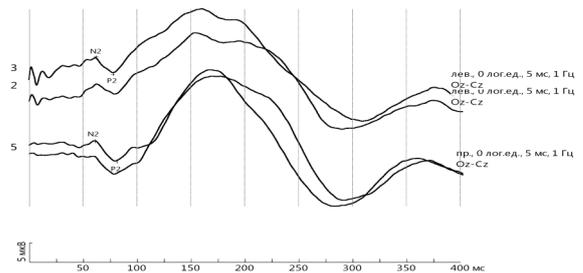


Рис. 4. ЗВП у девочки 3 лет с ЭПКС на 9-й месяц после заболевания, корковый потенциал N2–P2 с 2 сторон 7 мкВ (норма >10 мкВ)

Анализ результатов показал, что при проведении КТ ни у одного ребенка из исследованных не было выявлено патологических изменений, как и при проведении МРТ-исследований у 13 из 15 детей.

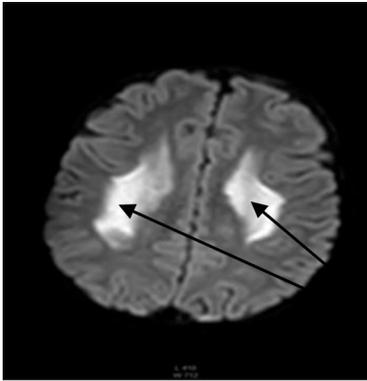
У 2 пациентов на МРТ, проведенной на 5–7-е сутки от появления симптоматики (после стабилизации и выведения из критического состояния), выявлялись патологические изменения МР-сигнала: в 1 случае – характерные для PRES-синдрома (задней обратимой энцефалопатии), крайне редко встречающейся в детском возраст-

Таблица 3

Характеристика изменений на ЭЭГ и ЗВП у детей с ЭПКС в остром периоде и в катамнезе

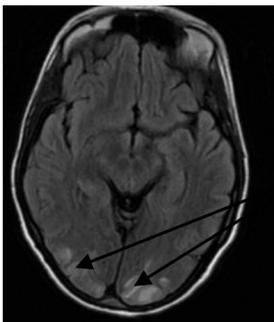
Показатель	Основная группа (n = 32)			Группа сравнения (n = 43)	
	Острый период	К моменту выписки из стационара	Через 12 мес.	Острый период	К моменту выписки из стационара
ЭЭГ	Грубое снижение амплитуды спектра, значительное нарастание частот в медленно-волновом диапазоне с тета-волнами, наличие трехфазных волн – 88%	Сохранение изменений на ЭЭГ и ЗВП у 90% Отсутствие патологических изменений на ЭЭГ – у 10%	Патологические изменения на ЭЭГ в виде острых волн, нерегулярного альфа-ритма – 63%	Отсутствие патологических изменений – 44%. Замедление альфа-ритма с появлением тета-активности, медленная фоновая активность – 56%	Сохранение изменений на ЭЭГ и ЗВП у 10% Отсутствие патологических изменений на ЭЭГ – у 95%
ЗВП	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <6,7 мкВ – 40%	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <8,2 мкВ	Снижение коркового потенциала N2 – P2 на вспышку на ЗВП <8,2 мкВ
Клинические проявления	Нарушение сознания до комы, судорожный статус, гиперкинезы, тремор, очаговая симптоматика	Церебрастенический синдром: эмоциональная лабильность, головные боли, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 94%; гиперкинезы – 60%, корковые нарушения: повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения, утрата приобретенных навыков – 78%. Очаговая симптоматика – 25%	Эпилепсия (10%) Темповая задержка речевого развития (17%) Сохранение гиперкинезов (13%) с поведенческими нарушениями, астеническим синдромом	Нарушение сознания, судороги, гиперкинезы, тремор, легкие когнитивные нарушения	Церебрастенический синдром: эмоциональная лабильность, головные боли, нарушение памяти, внимания, диссомния) – 67%; гиперкинезы – 16%, повышенная истощаемость интеллектуальной деятельности, изменение поведения – 35%
					Через 12 мес. Острые волны, нерегулярный альфа-ритм – 23%

те, в другом — МР-картина симметричного поражения белого вещества глубоких отделов обеих гемисфер головного мозга и мозолистого тела на уровне валика и колена с признаками цитотоксических изменений участков (рис. 5, 6).



Симметричное поражение белого вещества обеих гемисфер головного мозга

Рис. 5. Обширное поражение белого вещества глубоких отделов обеих гемисферах головного мозга с признаками цитотоксических изменений, с ограничением диффузии (ИКД снижен до $0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$)



Двустороннее повышение сигнала в затылочных областях (FLAIR-ИП)

Рис. 6. PRES синдром, у ребенка 8 лет, выявленный на 7-е сутки от начала заболевания

В обоих случаях изменения полностью регрессировали при контрольных исследованиях (проведенных через 10 и 18 суток соответственно).

Обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у детей при острых инфекционных заболеваниях, осложненных различными КС, требующими проведения интенсивной терапии и экстренных реанимационных мероприятий, существуют риски формирования ЭПКС, церебральные нарушения при которых выявляются не только в острейшем периоде, но и после купирования КС и отлучения пациента от ИВЛ в периоде реконвалесценции, и проявляются нарушением сознания, судорогами, гиперкинезами, сопровождаясь патологическими изменениями при нейروفункциональных исследованиях. Безусловно, на особенности течения заболевания влияет множество различных факто-

ров, в том числе преморбидный фон, наследственная предрасположенность и др. [31 – 33].

Учитывая сложности, связанные с точной оценкой психоневрологического статуса у пациентов с критическими состояниями, особенно в раннем детском возрасте, в связи с недостаточной эффективностью отдельно используемых методов, для наиболее полного представления о степени поражения ЦНС и прогнозирования исхода заболевания необходимо проводить комплексное обследование данной когорты пациентов.

Оценка функционального состояния головного мозга у детей с ЭПКС требует комплексной диагностики, с использованием как ТКДС, ЭЭГ-исследования, так и ВП. Данные, полученные при применении УЗ-методов исследования, носят неспецифичный характер и позволяют диагностировать изменения ВЧД, но для диагностики ЭПКС и прогнозирования исходов малоинформативны. Изменения на ЭЭГ свидетельствуют о наличии функциональных изменений головного мозга не только в остром периоде заболевания, но и в периоде реконвалесценции, что коррелирует с формированием неврологического дефицита.

Наиболее высокую чувствительность и специфичность имеют зрительные ВП, которые могут использоваться как в остром периоде заболевания, так и для прогнозирования психоневрологических проблем у пациентов в будущем после перенесенного тяжелого инфекционного заболевания.

В связи с тем, что одним из первых компонентов нервной ткани головного мозга, реагирующих на гипоксию, является микроглиальное окружение нейронов, а у детей с тяжелой инфекционной патологией, протекающей с развитием критического состояния, содержание белка S100 и NSE достоверно увеличивается, нельзя исключить и роль эксайтотоксичности в патогенезе ЭПКС; гипоксически-ишемические процессы способствуют повреждению глиальных клеток, повышению проницаемости ГЭБ, что может объяснять рост уровня белка S100B в сыворотке крови [34, 35].

Выявленные нормальные показатели NSE в остром периоде заболевания у детей, находившихся в критическом состоянии и потребовавших проведения ИВЛ, вероятно, могут быть обусловлены его более поздней выработкой вследствие подавления иммунной системы организма на фоне развития тяжелого инфекционного процесса и дальнейшим резким выбросом его в кровь, что свидетельствует о более позднем, но выраженном вовлечении в процесс мозговой ткани и нарушении целостности ГЭБ. Быстрое нарастание NSE, которое было определено в остром периоде инфекционных заболеваний, указывает на массовую гибель нейронов [36, 37].

Увеличение S100 в основной группе как в остром периоде заболевания, так и в динамике свидетельствуют об активации микроглии и появлении необратимых структурных изменений в мозговой ткани [38].

Значительное увеличение показателей NSE и S100, в десятки раз превышающие нормальные значения, выявленные у ребенка 6 мес. с летальным исходом, вероятно, можно расценивать в качестве маркера неблагоприятного прогноза. С.Н. Ералиной и др. (2010) описано, что S100 проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации (менее 105 нг/мл) и нейротоксическую активность при высоких концентрациях. Повышенные показатели S100 обнаруживаются у пациентов с травматическими повреждениями головного мозга в течение всего периода повреждения. Уровень повышения S100 выше 300 нг/мл ассоциирован с неблагоприятным течением заболевания. Показатели же NSE увеличиваются по мере прогрессирования процесса гибели нейронов [39].

Выявленные факты увеличения нейронспецифических белков в крови пациентов в периоде ранней реконвалесценции с сохранением патологических изменений по данным функциональной диагностики у большей части детей основной группы должен настораживать в отношении отсутствия нормализации церебрального гомеостаза и обосновывает необходимость диспансерного наблюдения за такими пациентами с пролонгированным назначением препаратов церебропротективного и ноотропного действия и после выписки из стационара.

Заключение

Проведенные исследования показали, что церебральные нарушения у детей при инфекционных заболеваниях с формированием психоневрологического дефицита в исходе имеют место не только при нейроинфекциях, но и при различных по природе критических состояниях в случаях, не сопровождающихся воспалительными процессами в структурах ЦНС, требующих проведения реанимационной поддержки и агрессивной многокомпонентной медикаментозной терапии.

Учитывая современные реалии, авторы понимают, что не во всех стационарах возможно проведение всего комплекса предлагаемых исследований. Однако собственные наблюдения свидетельствуют о том, что все дети с инфекционными заболеваниями, требующими проведения в острый период болезни интенсивной терапии, и особенно при наличии критических состояний, нуждаются в диспансерном наблюдении не только педиатра и инфекциониста, но и невролога для своевременного выявления психоневрологических проблем.

Литература

1. Заржецкий, Ю.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования) / Ю.В. Заржецкий, А.В. Волков // *Общая реаниматология*. — 2012. — Т. 8, № 4. — С. 55–68.
2. Спирин, А.В. Общая патология критических, терминальных и постреанимационных состояний (лекция) / А.В. Спирин // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — № 9(5). — С. 127–131
3. Егорова, Е.С. Оценка функционального состояния головного мозга у детей с энцефалопатией критического состояния на фоне инфекционных заболеваний. Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация / Е.С. Егорова [и др.] // *Сборник статей и тезисов Девятой всероссийской научно-практической конференции с международным участием 25–26 ноября 2021/ под ред. В.Б. Войтенкова, Е.В. Екушевой, Н.В. Скрипченко*. — СПб: ООО «Оборудование для нейрофизиологии и функциональной диагностики», 2021. — С. 5–14.
4. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // *Neurol. Res. Int.* 2012; 2012:9 Article ID 867531
5. Моргунов, А.В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А.В. Моргунов [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2013. — № 3. — С. 3–11.
6. Скрипченко, Н.В. Энцефалопатии критических состояний: проблема и пути решения / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Российский неврологический журнал*. — 2020. — № 25 (4). — С. 51–59. — <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59>
7. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 16. 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 265564256;
8. The research committee on the clarification of etiology and on the establishment of therapeutic and preventive measures of influenza encephalopathy, *Guideline for Influenza Encephalopathy*, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan 2009; 1–22
9. Таранушенко, Т.Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т.Е. Таранушенко [и др.] // *Педиатрия*. — 2010. — № 89 (1). — С. 25–31.
10. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*. 2014; 2014: 16. Article ID 762320. <https://doi.org/10.1155/2014/762320>
11. Benedetti G.M., Silverstein F.S., Rau S.M. et al. Sedation and analgesia influence electroencephalography monitoring in pediatric neurocritical care. *Pediatr Neurol* 2018; 87:57-64. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2018.05.001
12. Koksel Y., McKinney A.M. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances. *Am J Neuroradiol.* 2020; 41:1328–38. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6634>;
13. Imamura Y. Hori S., Matsumoto N., Yamakawa K., Nakagawa J. et al. Septic encephalopathy. In book: *Encephalitis, Encephalomyelitis and Encephalopathies* 2013:163-176
14. Rothstein T.L. The utility of median somatosensory evoked potentials in anoxic-ischemic coma. *Rev Neurosci* 2009; 20:221-33. doi: 10.1515/revneuro.2009.20.3-4.221
15. Скрипченко, Н.В. Тяжелое инфекционное заболевание как предиктор развития энцефалопатии критического состояния у детей (клинический случай) / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Медицинские новости Грузии*. — 2021. — № 6 (315). — С. 66–73

16. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neonatology*. 2010; 97(1):41-44.
17. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 4:101-104
18. патент WO2020223462 (biomarker panel for sepsis encephalopathy)
19. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S. et al. Neurological injury markers in children with septic shock, *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (3) 245–251. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181727b22>.
20. Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.G.S. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis, *J. Crit. Care* 2016; 36: 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.012>
21. Галиева, Г.Ю. Изменения содержания нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейринфекций у детей / Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Т.Ю. Бедарева // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2010. — № 82 (4). — С. 29–31.
22. Shi L-M, Chen R-J, Zhang H, Jiang C-M, Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin -1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures. *Gong J Child's Nervous System*. 2017; 33(5):805-811
23. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — № 62 (4). — С. 204–210. — DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210>.
24. Peng Q.-L. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *International Journal of Neuroscience*. 2016; 127 (1): 1-9.
25. Zhang, L.Y. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (4): 380-383
26. Feng Q., Wu L., Ai Y.H., Deng S.Y., Ai M.L. et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017; 56:747–51
27. Емелина, Д.А. Методика вызванных потенциалов головного мозга в исследовании специфических расстройств речи у детей / Д.А. Емелина, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2019. — № 29 (2). — С. 104–111.
28. Войтенков, В.Б. Акустические стволые вызванные потенциалы в прогнозировании восстановления нарушенных функций после перенесенного острого бактериального менингита у детей / В.Б. Войтенков // *Журнал инфектологии*. — 2016. — № 8 (3). — С. 53–58.
29. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. — Иваново: Изд.-полигр. комплекс «Пресс-Сто», 2011. — 532 с.
30. Остапенко, Б.В. Современные методики мониторинга внутричерепного давления / Б.В. Остапенко [и др.] // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2019. — № 21(4). — С. 472–485.
31. Афанасьева, О.И. Отягощенный преморбидный фон как фактор риска неблагоприятного течения гриппа у детей / О.И. Афанасьева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2011. — № 10 (4). — С. 25–28.
32. Grant C.C., Emery D., Milne T., Coster G., Forrest C.B. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(5): 402-412;
33. Есипова А.В., Коричкина Л.Н. Факторы риска преморбидного фона у детей с неотложными состояниями. <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16140/>
34. Зарубин, А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии / А.А. Зарубин [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2017. — № 2 (114). — С. 95–101.
35. Голубова, Т.Ф. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра / Т.Ф. Голубова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — № 119 (12). — С. 76–83. — <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912176>
36. Рогаткин, С.О. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии / С.О. Рогаткин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2011. — № 1. — С. 27–32.
37. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 2012; 101(3): 319-323.
38. Маркевич, К.А. Прогностическое значение структурного белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.А. Маркевич. — М., 2005. — 24 с.
39. Ералина, С.Н. Мониторинг исследования маркеров повреждения мозга белка s-100 и нейроспецифической енолазы для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы / С.Н. Ералина [и др.] // *Медицина и экология*. — 2010. — № 3. — С. 159–162

References

- Zarzhetskiy Yu. V., Volkov A. V. Nekotorye voprosy patogeneza i terapii terminal'nykh i postreanimatsionnykh sostoyaniy (eksperimental'nye issledovaniya). *Obshchaya reanimatologiya*, 2012, 8; 4: 55-68 (in Russian)
- Spirin A.V. Obshchaya patologiya kriticheskikh, terminal'nykh i postreanimatsionnykh sostoyaniy (lektsiya). *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9(5): 127-31 (in Russian)
- Egorova E.S., Klimkin A.V., Vil'nits A.A., Skripchenko N.V., Voytenkov V.B., Bedova M.A. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya golovnogo mozga u detey s entsefalopatiey kriticheskogo sostoyaniya na fone infektsionnykh zabolevaniy. *Klinicheskaya neyrofiziologiya i neyroreabilitatsiya / Sbornik statey i tezisov Devyatoy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem / pod red. Voytenkova V.B., Ekushevoy E.V., Skripchenko N.V.* — 25–26 noyabrya 2021, SPb: OOO «Oborudovanie dlya neyrofiziologii i funktsional'noy diagnostiki», 5-14 (in Russian)
- Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // *Neurol. Res. Int.* 2012; 2012:9 Article ID 867531
- Morgun A. V., Ovcharenko N. V., Taranushenko T. E., Ustinova S. I., Okuneva O. S. i dr Markery apoptoza i neyrospetsificheskie belki v diagnostike perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 3: 3-11 (in Russian)
- Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Egorova E.S., Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Bedova M.A. Entsefalopatii kriticheskikh sostoyaniy: problema i puti resheniya. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(4):51-9 (in Russian)

7. Huang Y., Chen R., Jiang L., Li S., Xue Y. Basic research and clinical progress of sepsis-associated encephalopathy. *Journal of Intensive Medicine*. 2021; 1: 90 – 5
8. The research committee on the clarification of etiology and on the establishment of therapeutic and preventive measures of influenza encephalopathy, Guideline for Influenza Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan 2009; 1 – 22
9. Taranushenko T.E., Okuneva O.S., Dem'yanova I.M. i dr. Urovni belkov neyronal'noy i glial'noy prirody v krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii. *Pediatrics*. 2010; 89(1):25-31. (in Russian)
10. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*. 2014; 2014: 16. Article ID 762320.
11. Benedetti G.M., Silverstein F.S., Rau S.M. et al. Sedation and analgesia influence electroencephalography monitoring in pediatric neurocritical care. *Pediatr Neurol* 2018; 87:57-64.
12. Koksel Y., McKinney A.M. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances. *Am J Neuroradiol*. 2020; 41:1328 – 38.
13. Imamura Y. Hori S., Matsumoto N., Yamakawa K., Nakagawa J. et al. Septic encephalopathy. In book: *Encephalitis, Encephalomyelitis and Encephalopathies 2013*:163-176
14. Rothstein T.L. The utility of median somatosensory evoked potentials in anoxic-ischemic coma. *Rev Neurosci* 2009; 20:221-33.
15. Skripchenko N.V., Egorova E.S., Vil'nits A.A., Skripchenko E.Yu. Tyazheloe infektsionnoe zabolovanie kak prediktor razvitiya entsefalopatii kriticheskogo sostoyaniya u detey (klinicheskiy sluchay). *Meditsinskie novosti Gruzii*. 2021; 6(315): 66-73 (in Russian)
16. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neonatology*. 2010; 97(1):41-4.
17. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2012; 4:101-04
18. Elie, Marie, C. Cohen, Scott, A. Yang, Zhihui wang, Kevin Ka, W. Inventors. Biomarker panel for sepsis encephalopathy. United States patent US WO2020223462 05.11.2020
19. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S. et al. Neurological injury markers in children with septic shock, *Pediatr. Crit. Care Med*. 2008; 9 (3) 245 – 51.
20. Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.G.S. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis, *J. Crit. Care* 2016; 36: 18 – 23.
21. Galieva, G.Yu. Izmeneniya sodержaniya neyron-spetsificheskoy enolazy i belka S100 v krovi i likvore v ostrom periode kleshchevykh neyroinfektsiy u detey. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010;82(4): 29-31 (in Russian)
22. Hui C., Yong C, Zhong, J. M. Detection and diagnostic value of serum NSE and S100B protein levels in patients with seizures associated with mild gastroenteritis. A retrospective observational study. *Medicine*. 2020; 99 (48): 234-39. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023439>
23. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Monakhova N.E., Grigor'ev S.G. Markery povrezhdeniya neyronov i glii v tserebrospinal'noy zhidkosti pri meningitakh u detey. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(4): 204-10 (in Russian)
24. Peng Q.-L. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *International Journal of Neuroscience*. 2016; 127 (1): 1-9.
25. Zhang, L.Y. Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (4): 380-83
26. Feng Q., Wu L., Ai Y.H., Deng S.Y., Ai M.L. et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017; 56:747 – 51
27. Emelina D.A., Makarov I.V., Gasanov R.F. Metodika vyzvannykh potentsialov golovnogogo mozga v issledovanii spetsificheskikh rasstroystv rechi u detey. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2019, 29 (2): 104-11. (in Russian)
28. Voytenkov V.B., Vil'nits A.A., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G., Klimkin A.V., Aksenova A.I. Akusticheskie stvolovye vyzvannye potentsialy v prognozirovanii vosstanovleniya narushennykh funktsiy posle perenesennogo ostrogo bakterial'nogo meningita u detey. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8(3): 53-8. (in Russian)
29. Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudeniy) / V.V.Gnezditskiy, O.S.Korepina. – Ivanovo: Izd.-poligr.kompleks «PressSto», 2011. – 532 s. (in Russian)
30. Ostapenko B.V., Voytenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V., Vasil'eva Yu.P., Klimkin A.V., Bedova M.A. Sovremennye metodiki monitoringa vnutricherepnogo davleniya. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2019; 21(4): 472-85 (in Russian)
31. Afanas'eva O.I., Koroleva E.G., Drinevskiy V.P., Golovacheva E.G., Mil'kint K.K., Nikitina E.A., Afanas'eva V.S. Otyagoshchennyy premorbidnyy fon kak faktor riska neblagopriyatnogo techeniya gripa u detey. *Detskie infektsii*. 2011; 10(4):25-8 (in Russian)
32. Grant C.C., Emery D., Milne T., Coster G., Forrest C.B. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in preschool-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(5): 402-12;
33. Esipova A.V., Korichkina L.N. Faktory riska premorbidnogo fona u detey s neotlozhnymi sostoyaniyami. <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16140/> (in Russian)
34. Zarubin A.A., Mikheeva N.I., Filippov E.S., Belogorova T.A., Vanyarkina A.S., Shishkina A.A. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh, rozhdennykh v tyazheloy asfiksii. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2017; 2(114):95-101. (in Russian)
35. Golubova T.F., Tsukurova L.A., Korsunskaya L.L., Osipy-an R.R., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. Belok S100V v krovi detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12):76-83 (in Russian)
36. Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtyareva M.G. i dr. Sovremennyy podkhod k tserebroprotektornoy terapii nedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii intensivnoy terapii // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2011;1:27-32 (in Russian)
37. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr*. 2012; 101(3): 319-23.
38. Markevich K.A. Prognosticheskoe znachenie strukturnogo belka S-100 pri gipoksicheskikh porazheniyakh mozga v neonatal'nom periode: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2005. – 24 s. (in Russian)
39. Eralina S. N., Pugach O. M., Tobulbaeva A. A., Kuda-baev E. Sh. Monitoring issledovaniya markerov povrezhdeniya mozga belka s-100 i neyropsificheskoy enolazy (NSE) dlya opredeleniya prognoza i techeniya cherepno-mozgovoy travmy. *Meditsina i ekologiya*. 2010; 3: 159-62 (in Russian)

Сведения об авторах:

Егорова Екатерина Сергеевна – научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: kate_inf@mail.ru

Климкин Андрей Васильевич – старший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-38-23, e-mail: klinkinpark@mail.ru.

Вильниц Алла Ароновна – старший научный сотрудник, руководитель отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru.

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования 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

Войтенков Владислав Борисович – заведующий отделением функциональной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vlad203@inbox.ru

Васильева Юлия Петровна – старший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vasiliev.yar@gmail.com

Бегова Мария Алексеевна – младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: dr.Bedova@yandex.ru

КЛИНИКО–ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Козырев¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, В.Е. Карев¹, Д.А. Пименов¹, Е.В. Шарипова¹, Е.Д. Орлова¹, Н.С. Тянь¹

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

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

Clinical and etiological characteristics of pneumonia in children with a poor outcome of infectious diseases

E.A. Kozyrev¹, I.V. Babachenko^{1,2}, V.E. Karev¹, D.A. Pimenov¹, E.V. Sharipova¹, E.D. Orlova¹, N.S. Tian¹

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

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

Резюме

Цель: изучить клинико-этиологические особенности пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных 46 умерших от инфекционных заболеваний детей в период с декабря 2009 г. по ноябрь 2019 г., из которых у 26 больных на аутопсии выявлена пневмония. Этиология пневмонии определялась прижизненно и посмертно с помощью культурального, молекулярно-генетического, серологического, методов и иммуногистохимического исследования ткани легких. Пневмония классифицировалась на первичную и вторичную.

Результаты. У пациентов с пневмонией на фоне генерализованных инфекций (n=26) преобладали вторичные формы поражения легких – септические (n=14), вентилятор-ассоциированные (ВАП; n=5) и аспирационные (n=2); первичная пневмония выявлена у 5 детей. Показаны клинический полиморфизм и частое отсутствие характерных для пневмонии симптомов (кашель, одышка, аускультативные и перкуторные изменения) у детей в тяжелом состоянии, что обусловило прижизненную гиподиагностику пневмонии у 31 % больных. Вероятная этиология пневмонии выявлена прижизненно в 58 % случаев, постмортально – в 98 %. При первичной пневмонии основными этиопатогенами являлись *S. pneumoniae* (40 %) и *H. influenzae type b* (40 %), при септической – *N. meningitidis* (36 %) и *S. pneumoniae* (29 %), при аспирационной – комменсалы носо- и ротоглотки (*S. salivarius*), при ВАП – представители нозокомиальной флоры (*S. aureus* и коагулазоотрицательные стафилококки). У детей с ВИЧ-инфекцией пневмония во всех случаях была ассоциирована с возбудителями оппортунистических заболеваний (*P. jirovecii*, *C. neoformans*). В 87 % случаев в нижних дыхательных путях обнаруживались полимикробные ассоциации, что затрудняет выявление основного возбудителя пневмонии.

Abstract

Purpose: to study the clinical and etiological features of pneumonia in children with a poor outcome of infectious diseases.

Materials and methods. The retrospective analysis of clinical, anamnestic, laboratory, instrumental data of 46 children who died from infectious diseases during the period from December 2009 to November 2019 was carried out, of which 26 patients had pneumonia at autopsy. The etiology of pneumonia was determined in vivo and postmortem using cultural, molecular genetic, serological methods and immunohistochemical examination of lung tissue. Pneumonia was classified into primary and secondary.

Results. In patients with pneumonia in the structure of generalized infections (n=26) secondary forms prevailed (septic – 14 cases, ventilator-associated (VAP) – 5, aspiration – 2); primary pneumonia was detected in 5 children. Clinical polymorphism and frequent absence of typical symptoms of pneumonia (cough, shortness of breath, auscultatory and percussion changes) were shown, that led to intravital underdiagnosis of pneumonia in 31 % of patients. The probable etiology of pneumonia was detected in vivo and postmortem in 58 % and 98 % of cases respectively. *S. pneumoniae* (40 %) and *H. influenzae type b* (40 %) were main pathogens in primary pneumonia, *N. meningitidis* (36 %) and *S. pneumoniae* (29 %) – in septic pneumonia, commensals of naso- and oropharynx (*S. salivarius*) – in aspiration pneumonia, nosocomial bacteria (*S. aureus* and coagulase-negative staphylococci) – in VAP. In children with HIV infection, pneumonia was associated with opportunistic pathogens (*P. jirovecii*, *C. neoformans*). In 87 % of cases polymicrobial associations were found in lower airways, that makes it difficult to identify the main causative agent of pneumonia.

Conclusions. Most of symptoms of pediatric pneumonia in the structure of generalized infections are nonspecific. Post-mortem study improves the etiological verification of pneumonia and allow to suggest the most pathogenetically and thanatogenetically significant pathogen.

Заключение. Большинство синдромов и симптомов у детей с пневмонией на фоне генерализованных инфекций неспецифичны. Посмертное исследование аутопсийного материала улучшает этиологическую верификацию пневмонии у детей, позволяя предположить наиболее патогенетически и танатогенетически значимый возбудитель в случаях сочетанного поражения лёгких.

Ключевые слова: дети, инфекции, летальный исход, аутопсия, пневмония, этиология.

Введение

Пневмония является острым инфекционным заболеванием различной этиологии, характеризующимся поражением паренхимы легких с наличием внутриальвеолярного экссудата. До настоящего времени сохраняются стабильно высокие показатели заболеваемости пневмонией, особенно у детей. Так, по данным мировой статистики за 2020 г., пневмония занимает первое место в структуре смертности детей от инфекционных заболеваний [1]. На протяжении XX в. было предложено множество классификаций пневмонии, однако ни одна из них в полной мере не описывала логическую структуру и разнообразие данной нозологии. В классификациях пневмонии отечественных авторов (Н.С. Молчанов (1962), О.В. Коровина (1978), Е.В. Гембицкий (1983)), использовавшихся до 1995 г., с учетом патогенеза выделяли первичные и вторичные пневмонии. Первичной считалась пневмония, возникающая как самостоятельное заболевание у ребенка со здоровыми прежде органами дыхания, при отсутствии заболеваний других органов и систем, приведших к пневмонии или способствующих ее возникновению; вторичной — пневмония, развивающаяся как осложнение инфекционных заболеваний с поражением различных органов или обусловленных ими медицинских манипуляций [2]. В настоящее время в клинической практике общепринята классификация пневмонии по условиям возникновения на внебольничную (возникшую вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации) и госпитальную (нозокомиальную, возникшую через 48 ч после госпитализации у пациента, незаинтубированного на момент поступления) [3]. Первичная пневмония у детей чаще является внебольничной, вторичная — преимущественно нозокомиальной, однако в структуре генерализованных инфекционных заболеваний возможно развитие вторичной пневмонии как внебольничной. Существует мнение, что исключение из современных классификаций понятия о «первичных» и «вторичных» пневмониях затрудняет диагностику пневмонии в структуре генерализованных инфекционных заболеваний [2]. Оптимальной представляется этиологическая классификация пневмонии, однако ее

Keywords: children, infections, death, autopsy, pneumonia, etiology.

использование ограничивается невозможностью выявить возбудителя заболевания в 50–70% случаев [4]. Этому способствуют инвазивность прижизненного получения репрезентативных образцов из нижних дыхательных путей, недостаточная информативность широко применяемых методов лабораторной диагностики (полимеразной цепной реакции — ПЦР; бактериологического; серологического) и сложность оценки роли обнаруженных микроорганизмов, которые могут являться как истинными этиологическими факторами инфекционного поражения легких, так и представителями комменсальной микробиоты. Вследствие этого этиология пневмонии у детей до настоящего времени остается изученной недостаточно [5]. В случае неблагоприятного исхода инфекционного заболевания актуальным является анализ аутопсийного материала непосредственно из очага воспаления. Наиболее полное представление о механизмах развития пневмонии, в том числе роли инфекционного агента и факторов местного иммунитета макроорганизма, патогеноспецифичности патоморфологических изменений в легких при пневмонии различной этиологии, было разработано отечественной школой профессоров В.Д. Цинзерлинга, А.В. Цинзерлинга и В.А. Цинзерлинга [6]. Современные методы постмортального исследования (культуральный, молекулярно-биологический, иммуногистоцитохимический) позволяют более полно характеризовать развивающиеся патологические изменения, а также повышают этиологическую верификацию пневмоний. Это позволяет ретроспективно проводить клинко-этиологические параллели, выявлять факторы риска неблагоприятных исходов, разрабатывать алгоритмы этиологической диагностики и совершенствовать подходы к этиотропной терапии пневмонии.

Цель исследования — изучить клинко-этиологические особенности пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний.

Материалы и методы исследования

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней проведен ретроспективный анализ медицинской документации 46 детей,

умерших от инфекционных заболеваний в период с 12.2009 г. по 11.2019 г.; из них у 26 пациентов посмертным патолого-анатомическим исследованием установлена пневмония, при этом ее прижизненная регистрация имела место у 18 больных. Все больные получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с тяжестью состояния. Критериями формирования групп исследования являлись характер преобладающих патологических изменений в легких, имеющих первичный характер (пневмония является нозологической формой) или вторичный характер (пневмония является проявлением генерализованного инфекционного заболевания или его осложнением). В нашем исследовании встречались следующие формы вторичных пневмоний: вторичные гематогенные или септические (критерии – первичное течение сепсиса и отсутствие предшествующего синдрома аспирации), аспирационные (критерии – доказанный синдром аспирации, отсутствие первичного септического процесса, отсутствие инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 48 ч) и вентилятор-ассоциированные (ВАП; критерии – развитие пневмонии через 48 ч и более после начала инвазивной ИВЛ).

При анализе историй болезни оценивались анамнестические данные (наличие сопутствующих заболеваний, вакцинальный статус, анамнез болезни), результаты ежедневного физикального, инструментального (рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, УЗИ органов брюшной полости и почек, пульсоксиметрия, термометрия в подмышечных ямках) обследований, заключение врача-оториноларинголога.

Этиология заболевания прижизненно определялась с использованием нескольких методов: 1) молекулярно-генетический: исследование мазков из носоглотки на нуклеиновые кислоты (НК) респираторных вирусов при наличии катаральных изменений со стороны дыхательных путей (вирусы гриппа А и В, парагриппа 1–4 типов, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), метапневмовирусы, сезонные коронавирусы, аденовирусы, бокавирусы, риновирусы) методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия); исследование объединенных мазков из носа и ротоглотки на НК *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae*/*Chlamydomphila pneumoniae*-FL», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора); исследование крови методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» ДНК *N. meningitidis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* («АмплиСенс® *N. meningitidis*/*H. influenzae*/*S. pneumoniae*-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора);

исследование кала на возбудители кишечных инфекций методом ПЦР при наличии диспепсии (разжижения стула, рвоты, болей в животе), тест-системой идентифицировались роды *Shigella*, *Salmonella*, *Campilobacter*, диареогенные эшерихии, ротавирус группы А, норовирусы 2 генотипа, астровирусы, аденовирусы группы F; 2) серологический: обнаружение специфических антител класса IgM и IgG к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (*Mycoplasma pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ, *Mycoplasma pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ, *Chlamydomphila pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ, *Chlamydomphila pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест»); 3) бактериологический: посевы крови с использованием автоматического бактериологического анализатора культур крови ВАСТ/ALERT 3D (ООО «биоМерье Рус»), посевы отделяемого носо- и ротоглотки, мокроты (при наличии продуктивного кашля у детей старше 5 лет), крови, плевральной жидкости (при плеврите), кала.

Этиология заболевания посмертно определялась с использованием нескольких методов: 1) светоптическая микроскопия аутопсийного материала; 2) цитологическое исследование мазков из верхних и нижних дыхательных путей; 3) иммуногистохимическое исследование ткани легких с целью выявления экспрессии антигенов возбудителей инфекционных заболеваний; 4) бактериологические посевы образцов из носа и ротоглотки, легких, крови на флору; 5) молекулярно-генетический метод: обнаружение патогенов в ткани легких, крови методом ПЦР. Для иммуногистохимического исследования использовали антитела к аденовирусам (клон M58+M73, Diagnostic BioSystems, США), респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ; клон RSV3132(B023), GeneTex, США), вирусам гриппа А (GeneTex, США), цитомегаловирусу (ЦМВ; клон ССН2+DDG9, ДАКО, Дания), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ; клон CS1+CS2+CS3+CS4, Thermo, США), вирусам простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов (Diagnostic BioSystems, США), *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и аппарат для иммуногистохимических исследований Autostainer A360 (Thermo, США). Для учета результатов иммуногистохимических реакций использовали микроскоп Axio Imager A2 (Zeiss, Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних величин, стандартного отклонения (для количественных данных с нормальным распределением) и медианы, интерквартильного размаха (для количественных данных с отличным от нормального распределением). Проверка количественных данных на нормальность

распределения проводилась с помощью визуального анализа гистограммы и расчетов критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий между признаками в независимых группах оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных), критерия χ^2 с поправкой Йейтса (для 2 групп качественных данных), сила связи оценивалась с помощью критерия ϕ , критерия Краскелла – Уоллиса (для нескольких групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Достоверность различий между признаками в зависимых группах оценивалась с помощью критерия Уилкоксона (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных).

Результаты исследования

Анализ медицинских карт выявил структуру патолого-анатомических диагнозов всех погибших пациентов ($n = 46$): менингококковая инфекция – 18 пациентов (40%); пневмококковая инфекция – 12 (26%); вирусная или вирусно-бактериальная инфекция – 10 (22%); ВИЧ-инфекция (СПИД) – 3 (6%); инфекция, вызванная *H. influenzae* типа *b*, – 3 (6%). Инфекции, предотвращаемые вакцинопрофилактикой, явились причиной смерти у 33 детей (72%). Лишь 1 ребенок был вакцинирован против *H. influenzae* типа *b*, 1 ребенок – против *H. influenzae* типа *b* и *S. pneumoniae*, привитых против *N. meningitidis* не было.

Характеристика детей с подтвержденной пневмонией в зависимости от ее характера, сроков их поступления в стационар от начала заболевания и длительности госпитализации до летального исхода представлена в таблице 1.

Преобладали вторичные пневмонии ($n = 21$), которые наиболее часто имели гематогенное про-

исхождение при сепсисе ($n = 14$); реже наблюдались вторичные ВАП ($n = 5$) и аспирационные пневмонии ($n = 2$). Первичные пневмонии, с клинических проявлений которых началось заболевание по данным анамнеза, были диагностированы у 5 детей – у всех отмечалось негладкое течение пневмонии с развитием осложнений (дыхательная недостаточность (ДН), септический шок). Во всех случаях септических пневмоний прижизненно был диагностирован сепсис, течение которого обуславливало тяжесть состояния пациентов и последующий летальный исход, а пневмония являлась дополнительной «находкой» при комплексном обследовании больного в условиях ОРИТ или постмортальном исследовании. У детей с гематогенными пневмониями ($n = 14$) прижизненно выявлена следующая этиологическая структура сепсиса: *N. meningitidis* – 5 пациентов, *S. pneumoniae* – 4, *C. neoformans* (на фоне ВИЧ-инфекции) – 1, неуточненный возбудитель – 4. Аспирационные пневмонии ($n = 2$) развивались на фоне органического поражения центральной нервной системы; в 1 случае был диагностирован порок развития (мультикистозная энцефаломалиция с образованием гигантских кистозных полостей в веществе больших полушарий головного мозга), в другом – обширные зоны некроза белого вещества головного мозга вследствие герпетического менингоэнцефалита, ассоциированного с вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6). ВАП ($n = 5$) развивались у пациентов с длительным течением нейроинфекций (продуктивный менингит/некротизирующий менингоэнцефалит), вызванных ВПГ1, 2 ($n = 3$), ЦМВ ($n = 1$) и вирусом ветряной оспы (ВВЗ, $n = 1$).

Большинство умерших детей были раннего возраста, медиана составила 1 (0,4 – 6,4) год. Дети с первичной пневмонией были старше пациентов со вторичными пневмониями (Ме – 3,4 года и 11 мес. соответственно). Не выявлено значимых

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в зависимости от характера пневмонии

Группы пациентов по характеру пневмонии	n	Мальчики/девочки	Ме/Q1 – Q3* возраста (лет)	Медиана/Q1 – Q3 дня поступления в стационар	Ме/Q1 – Q3 длительности госпитализации (сут)	Клинический диагноз «Пневмония», n (%)
Всего	26	1:1,6	1(0,4 – 6,4)	2(1 – 10)	3,5(1 – 21)	18
Первичные	5	1:4	3,4(0,8 – 8,2)	1(1 – 4)	1(0 – 1)	4
Вторичные – всего	21	1:1,3	0,9(0,4 – 3,5)	2(1 – 10)	7(1 – 23)	14
Из них:						
септические	14	1:1,3	1(0,4 – 6,5)	2(1 – 10)	2(1 – 14)	9
аспираторные	2	0:2	1(0,8 – 1,2)	5(1 – 9)	5(3 – 7)	1
ВАП	5	1,5:1	0,4(0,2 – 1,4)	2(1 – 10)	36(23 – 42)	4

* – медиана, интерквартильный размах.

отличий в сроках поступления в стационар от начала заболевания между группами пациентов, все дети с летальным исходом поступали на 1–4-й дни болезни, что отражало остроту и тяжесть дебюта заболевания. При анализе длительности госпитализации выявлено существенно большее количество дней до летального исхода у детей с ВАП по сравнению с другими группами больных. Это закономерно объясняется вторичным характером ВАП у больных нейроинфекциями с подострым прогрессирующим течением, вызванными ВПГ1, 2 ($n=3$), ЦМВ ($n=1$) и ВВЗ ($n=1$). Разница в сроках госпитализации в других группах больных была статистически незначимой. По результатам патолого-анатомического вскрытия в 31% ($n=8$) случаев установлена прижизненная гиподиагностика пневмонии.

Основные клинические синдромы и симптомы у умерших от генерализованных инфекционных заболеваний больных в зависимости от наличия пневмонии представлены на рисунке.

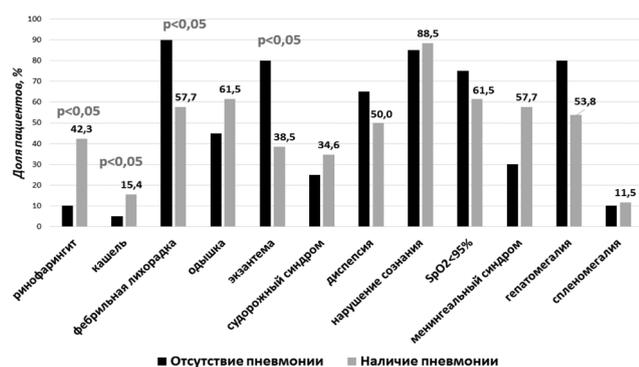


Рис. Клинические синдромы и симптомы у умерших больных в зависимости от наличия пневмонии

Больные генерализованными инфекционными заболеваниями характеризовались полиорганностью поражений и многообразием клинических проявлений. Выявлено, что у пациентов с доказанной при жизни и/или постмортально пневмонией достоверно чаще ($p=0,03$) выявляли катаральные симптомы, в том числе ринофарингит (у 42,3%) и кашель (у 15,4%); достоверно реже — фебрильную лихорадку ($p=0,03$) и синдром экзантемы ($p=0,0012$). Ринофарингит значительно чаще встречался в группе первичной пневмонии (100%) по сравнению с вторичными (28%) формами, $p=0,005$, критерий $\phi=0,59$ (сила взаимосвязи относительно сильная). По характеру воспаления преобладал катаральный ринофарингит с серозно-слизистым отделяемым (88%), гнойный экссудат отмечался у 12% детей. Кашель достоверно чаще встречался у детей с первичной пневмонией (60%) по сравнению со вторичными пневмониями (5%), $p=0,017$, критерий $\phi=0,6$ — взаимосвязь сильная.

Преобладали нечастый сухой (60%) и малопродуктивный (40%) типы кашля. Чувствительность и специфичность наличия кашля в диагностике пневмонии у детей в тяжелом состоянии составили 15% и 95% соответственно.

Явления дыхательной недостаточности (одышка, сниженные показатели сатурации крови кислородом с $SpO_2 < 95\%$) наблюдались у половины всех больных вне зависимости от наличия и характера пневмонии. При пневмонии преобладала одышка смешанного типа (80%), у 20% детей отмечалась экспираторная одышка вследствие сопутствующего синдрома бронхиальной обструкции. При аускультации у большинства детей (74%) был диагностирован синдром острого бронхита, который включал в себя жесткое дыхание и разнокалиберные хрипы в легких без синдрома локальных изменений. У 12% больных отмечался синдром локальных изменений в легких (локальные ослабления дыхания и/или выслушивание дополнительных патологических шумов и/или притупление перкуторного тона). Не обнаружено достоверных различий результатов перкуссии и аускультации у детей в зависимости от наличия пневмонии. Чувствительность и специфичность аускультации в выявлении синдрома локальных изменений в легких при пневмонии составили 26% и 80% соответственно, перкуссии — 19% и 90% соответственно.

Прижизненная этиологическая диагностика у детей с пневмонией на фоне тяжелых генерализованных инфекционных заболеваний с летальным исходом позволила идентифицировать предполагаемых возбудителей бактериальных инфекций у 15 пациентов (58%). В данной когорте больных бактериологическое исследование крови и мокроты выявило наличие типичных бактериальных возбудителей пневмонии в 6 случаях (*S. pneumoniae* — 4, *K. pneumoniae* — 1, *H. influenzae* типа b — 1); у 5 детей пневмония развивалась в структуре менингококкового сепсиса; в 1 случае на фоне ВИЧ-инфекции была диагностирована криптококковая пневмония; в 2 случаях обнаружены нозокомиальные полирезистентные бактерии (у ребенка с септической пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции — *S. maltophilia*, у пациента с ВАП — *K. oxytoca*); у 1 ребенка с аспирационной пневмонией выявлена *E. coli*. У данных пациентов посмертное бактериологическое исследование ткани легких позволило уточнить этиологию пневмонии у 1 ребенка с первичной пневмонией (прижизненно в мокроте идентифицирован *S. aureus*, постмортально — *S. pneumoniae*) и в 1 случае аспирационной пневмонии (прижизненно в мокроте выявлена *E. coli*, постмортально — *S. salivarius* + *K. pneumoniae*), у остальных из нижних дыхательных путей выделялась условно-патогенная микрофлора. У детей с прижизненно установленной ве-

роятной этиологией пневмонии при иммуногистохимическом исследовании патоген идентифицирован в 4 случаях. У ребенка с пневмококковой инфекцией в альвеолах обнаружены антигены РСВ, что могло свидетельствовать о присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне течения первичной РС-вирусной пневмонии. У 1 пациента с ВИЧ-инфекцией было доказано течение пневмоцистной пневмонии. У 2 детей в альвеолах методом иммуногистохимии обнаружена *C. pneumoniae*, что дополнило представление об этиопатогенезе пневмонии.

Пневмония неуточненной этиологии прижизненно зафиксирована у 11 пациентов, из них у 10 посмертное бактериологическое исследование ткани легких позволило обнаружить диагностически значимые микроорганизмы, повысив общую этиологическую верификацию заболевания до 98%. В 2 случаях у детей с первичной и вторичной септической пневмониями выявлен *S. pneumoniae*. У 1 ребенка с прижизненно неуточненной септической пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции была диагностирована пневмоцистная пневмония. В случае аспирационной пневмонии выделен *S. salivarius* — облигатный представитель ротоглотки у человека. У 2 пациентов с ВАП в ткани легких идентифицированы коагулазо-отрицательные стафилококки

(*S. hominis* + *S. epidermidis*). В 2 случаях неуточненной ВАП идентифицированы полирезистентная *E. coli* и *S. aureus*. У пациента с первичной пневмонией при бактериоскопии была выявлена неуточненная грамотрицательная флора. Один случай ВАП остался неverified. Посмертная иммуногистохимическая микроскопия аутопатов легких позволила уточнить этиологию пневмонии у 3 из 11 детей (27%) с прижизненно неverified возбудителем заболевания. У ребенка 2 месяцев с первичной пневмонией, вероятно, вызванной грамотрицательными палочками, в альвеолах были обнаружены антигены РСВ, что доказало этиологию заболевания; культуральное выявление неуточненной грамотрицательной флоры в нижних дыхательных путях в данном случае могло быть связано с контаминацией аутопсийного материала. В случае пневмоцистной пневмонии в альвеолах была дополнительно обнаружена *C. pneumoniae*. У пациента с ВАП, ассоциированной, вероятно, с *S. aureus*, в ткани легких была выявлена экспрессия антигенов *M. pneumoniae*. В 4 случаях ВАП методом иммуногистохимии в альвеолах были обнаружены антигены герпес-вирусов (ВПГ1, 2 — 3, ЦМВ — 1).

Спектр обнаруженных микроорганизмов в зависимости от патогенетического варианта пневмонии представлен в таблице 2.

Таблица 2

Спектр микроорганизмов, выделенных у детей с пневмонией на фоне генерализованных инфекций с летальным исходом

Группы пациентов по характеру пневмонии	n	Прижизненное		Посмертное			
		Культуральное и/или ПЦР	n	Культуральное и/или ПЦР	n	Имуногистохимическое	n
Первичные	5	<i>H. influenzae</i> <i>mun B</i>	1	<i>S. pneumoniae</i>	2	РСВ	1
		<i>S. aureus</i>	1	<i>H. influenzae</i> типа b	1		
		<i>K. pneumoniae</i>	1	<i>S. aureus</i>	1		
		Риновирус	1	<i>E. coli</i>	1		
			1	<i>S. salivarius</i>	1		
Вторичные септические	14	<i>S. pneumoniae</i>	4	<i>S. aureus</i>	2	<i>C. pneumoniae</i> <i>P. jirovecii</i> *	2
		<i>N. meningitidis</i>	5	<i>N. meningitidis</i>	1		
		<i>S. aureus</i>	1	<i>K. pneumoniae</i>	2		
		<i>M. catarrhalis</i>	2	<i>M. catarrhalis</i>	1		
		<i>Candida spp.</i>	5	<i>P. aeruginosa</i>	1		
		<i>P. aeruginosa</i>	1	<i>Candida spp.</i>	1		
		<i>S. maltophilia</i>	1	<i>E. coli</i>	1		
		<i>E. faecalis</i>	1	<i>E. cobei</i>	1		
		<i>K. oxytoca</i>	1	<i>H. alvei</i>	1		
		<i>C. neoformans</i> *	1	<i>S. epidermidis</i>	2		
		<i>S. maltophilia</i> *	1	<i>S. haemolyticus</i>	1		
		ЦМВ	1	<i>P. jirovecii</i> *	1		
		ВЭБ	1				
		Аденовирус	1				
Аспирационные	2	<i>S. aureus</i>	1	<i>K. pneumoniae</i>	1	<i>C. pneumoniae</i> ЦМВ ВЭБ	1
		<i>E. coli</i>	1	<i>E. galinarum</i>	1		
		ВГЧ6	1	<i>S. salivarius</i>	2		
		ЦМВ	1				

Группы пациентов по характеру пневмонии	n	Прижизненное		Постмортальное				
		Культуральное и/или ПЦР		Культуральное и/или ПЦР	n	Иммуногистохимическое	n	
ВАП	5	<i>K. oxytoca</i>	1	<i>S. aureus</i>	2	<i>M. pneumoniae</i> ВПГ1,2	1	
		<i>Candida spp.</i>	2	<i>P. aeruginosa</i>	1			
		ВПГ1,2	3	<i>Candida spp.</i>	2			2
		ЦМВ	1	<i>Acinetobacter spp.</i>	1			
		ВВЗ	1	<i>S. epidermidis</i>				
				<i>S. hominis</i>	2			
					2			

* – пациенты с ВИЧ-инфекцией

В 87% случаев (n=23) в нижних дыхательных путях обнаруживались полимикробные ассоциации, частота изолированного выделения патогенов составила всего 13%. У 30% детей (n=8) в нижних дыхательных путях были идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans* – 6 детей, *C. tropicalis* – 2 ребенка); патогены выявлялись только в составе полимикробных ассоциаций с бактериальной флорой, чаще в группе вторичных пневмоний.

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ медицинских карт пациентов больных острыми генерализованными инфекционными заболеваниями с неблагоприятным исходом показал, что выявленная постмортально у 56,5% детей пневмония при жизни не была диагностирована в 31% случаев. Это согласуется с литературными данными: M. Bates et al. (2016) на примере аутопсии у 121 ребенка с респираторными инфекциями выявили прижизненную гиподиагностику пневмонии в 69% случаев [7]. Гиподиагностика пневмонии у детей, больных тяжелыми генерализованными инфекционными заболеваниями, объясняется несколькими причинами. Во-первых, большая часть пациентов со вторичными пневмониями были детьми раннего возраста, у которых клиническая диагностика пневмонии затруднена в связи с возрастными особенностями: преобладание неспецифических симптомов пневмонии (лихорадка, нарушение дыхания, судороги, потеря аппетита), часто – слабый кашлевой рефлекс, поверхностное дыхание при тахипноэ, невозможность форсированного дыхания, что затрудняет обнаружение физикального синдрома локальных изменений. Во-вторых, сложности иммобилизации пациентов раннего возраста и частое проведение рентгенографии органов грудной клетки в положении лежа (в связи с тяжестью состояния) затрудняют интерпретацию рентгенограмм; возрастные особенности рентгенограмм у детей (большое количество очаговоподобных теней из-за ортоградного изображения сосудов, перекрытие средостением корней легких

и др.) усложняют выявление пневмонической инфильтрации в легких. Также в случаях вторичной пневмонии наиболее часто отмечалась бронхопневмония с небольшими очагами поражения легочной ткани, что затрудняло ее клиничко-инструментальное обнаружение [8].

Проведенное нами исследование показало, что отсутствие кашля у больных в тяжелом состоянии не позволяет прекратить диагностический поиск пневмонии, поскольку данный симптом отсутствовал у 85% больных с подтвержденной на аутопсии пневмонией.

Обнаруженная неспецифичность признаков дыхательной недостаточности как компенсаторной реакции у детей в тяжелом состоянии отражает закономерное развитие типовых патологических процессов (лихорадка, гиперэргическое воспаление, гипоксия) независимо от нозологии и этиологии инфекционного процесса [9]. Основными причинами дыхательных расстройств у детей без пневмонии являлись шок с генерализованной гипоперфузией тканей, развитием циркуляторной гипоксии и застоем в малом круге кровообращения при правожелудочковой сердечной недостаточности в структуре сепсиса.

Установленная низкая чувствительность общепринятых физикальных методов выявления пневмонии (аускультации и перкуссии), возможно, обусловлена развитием участков гиповентиляции легочной ткани из-за нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения при сепсисе, гиповолемии малого круга кровообращения, при синдроме полиорганной недостаточности, а также дискоординации работы дыхательных мышц (при выраженной интоксикации, гипоксии, нейроинфекциях) и др. [10].

Прижизненно вероятный возбудитель пневмонии был выявлен в 57% случаев, что согласуется с данными большинства литературных источников о частоте этиологической диагностики пневмонии [4, 8]. В случаях неблагоприятного исхода заболевания особое значение имеет посмертное исследование ткани легких с использованием традиционных микробиологических методик [11],

с помощью которых вероятная этиология пневмонии была установлена в 25 из 26 случаев.

Показана высокая частота обнаружения в легких полимикробных ассоциаций, что подтверждается данными литературы: в работе M. Bates et al. (2016) частота выявления нескольких патогенов в легочной паренхиме достигала 48% [7]. Данный феномен позволяет по-новому взглянуть на этиопатогенез пневмонии с позиций респираторной микробиоты. Предложена концепция «микробиота как патоген», в которой определяющими «поведение» микробиоты являются сложные микробные взаимодействия, а участие различных непатогенных микроорганизмов не менее значимо по сравнению с ролью типичных респираторных патогенов [12].

Важной проблемой этиологической диагностики пневмонии остается сложность дифференцировки микробной контаминации аутопсийного материала от выявления истинного возбудителя. В этих случаях иммуногистохимический метод исследования с визуализацией антигенов возбудителей инфекционных заболеваний в легочной ткани позволяет предположить наиболее патогенетически и танатогенетически значимый возбудитель пневмонии.

У детей с подтвержденной пневмонией на фоне генерализованных заболеваний обращает на себя внимание редкость выделения из легких типичных возбудителей: *S. pneumoniae* (n = 4) и *H. influenzae* типа b (n = 2). Также отмечена низкая частота обнаружения *N. meningitidis* в легких при менингококковом сепсисе, что может быть связано с проводимой антибактериальной терапией, а также с чувствительностью данных бактерий к низким температурам при хранении тела до патолого-анатомического вскрытия. У всех детей с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД (n = 3) диагностированы оппортунистические заболевания — пневмоцистная (n = 2) и криптококковая (n = 1) пневмонии, которые явились причиной смерти. При аспирационных пневмониях в очаге воспаления выявлялись комменсалы верхних дыхательных путей (*S. salivarius*, *K. pneumoniae*), идентификация которых закономерно отражает патогенетическое значение синдрома микроаспирации у данных пациентов [13]. Вероятно, имеется недооценка роли оральных стрептококков в развитии пневмонии у детей. G. Garc a-Elorriaga et al. (2015) обнаружили *S. mitis* и *S. oralis* бактериологическим методом в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у 12% детей с внебольничной пневмонией [14]. K. Akata et al. (2016) методом секвенирования 16S-субъединицы рибосомальной РНК выявили оральные стрептококки в нижних дыхательных путях у 31% пациентов с наличием аспирации [15].

Особый микробиологический пейзаж был отмечен у детей с ВАП, в котором преобладали

микроорганизмы с высокой способностью к биопленкообразованию — *S. aureus* и коагулазо-отрицательные стафилококки (60%), энтеробактерии (*K. oxytoca*, *P. aeruginosa*), *A. baumannii* (20%). Данные патогены как частые представители нозокомиальной флоры отделений реанимации обладают высокой адгезивной способностью к имплантируемым устройствам и могут колонизировать эндотрахеальную трубку с последующим проникновением в нижние дыхательные пути [16, 17].

Показана высокая частота (30%) выявления грибов *Candida spp.* в нижних отделах респираторного тракта у детей с пневмонией. Вопрос об этиологической роли данных патогенов в развитии легочной инфекции является дискуссионным даже при их обнаружении в нижних дыхательных путях, поскольку врожденный иммунитет у человека делает его практически невосприимчивым к микотической инфекции [18]. В нашем исследовании установлено патогенетическое значение *Candida spp.* в 1 случае аспирационной пневмонии, что подтверждалось гистопатологическими признаками инвазии (наличие псевдомицелия в образцах ткани легкого).

Обращает на себя внимание редкость выявления типичных возбудителей вирусной пневмонии у детей (РСВ — 2 пациента, аденовирус — 1), что связано с преобладанием в исследовании вторичных форм заболевания. При этом достаточно часто в ткани легких выявляли антигены герпес-вирусов (ВПГ1, 2, ЦМВ), для которых описана способность вызывать оппортунистические легочные инфекции у пациентов с патологией клеточного иммунитета [19]. Герпес-вирусы выявлялись в составе полимикробных ассоциаций у больных с вторичной пневмонией, что, вероятно, отражает развитие вторичного иммунодефицитного состояния и реактивацию герпес-вирусов при тяжелых генерализованных инфекциях.

Заключение

В структуре пневмоний у детей с летальным исходом от инфекционных заболеваний преобладали вторичные гематогенные пневмонии у детей с сепсисом (54%); первичные составили 19%. Прижизненная гиподиагностика пневмонии у 31% больных обусловлена особенностями клинической картины пневмонии в структуре генерализованных инфекционных заболеваний, в том числе частым отсутствием кашля и типичных физикальных изменений в легких. Исследование аутопсийного материала в случае неблагоприятного исхода заболевания повышало частоту этиологической диагностики пневмонии до 98% и позволяло предположить наиболее патогенетически значимый микроорганизм. При тяжелой первичной пневмонии основными возбудителями заболевания являлись *S. pneumoniae*

(40%) и *H. influenzae* типа *b* (40%). В этиологической структуре септических пневмоний преобладали *N. meningitidis* (36%) и *S. pneumoniae* (29%). Для аспирационных пневмоний было характерно выявление в очаге воспаления комменсальных микроорганизмов носо- и ротоглотки, особенно *S. salivarius*. Основными этиопатогенами вентилятор-ассоциированных пневмоний являлись представители нозокомиальной флоры отделений реанимации (*S. aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки, *P. aeruginosa* и др.). Частое обнаружение в легких полимикробных ассоциаций (87%) затрудняет поиск истинного возбудителя пневмонии, в связи с чем необходим комплексный анализ результатов прижизненных и постмортальных исследований в случае летального исхода. Отсутствие вакцинации является фактором риска смертности от генерализованных инфекций.

Литература

- Levels & Trends in Child Mortality. Report 2020. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. United Nations Children's Fund; c2020 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
- Ковалева, Л.И. Актуальность термина «Вторичная пневмония» в современной классификации / Л.И. Ковалева, Ю.В. Кулаков // Бюл. физ. и пат. дых. — 2004, № 16. — С. 47–51.
- Пневмония (внебольничная) у детей: Клинические рекомендации [Internet]. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1
- Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В.К. Таточенко // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. — 2021. — Т. 66, №1. — С. 9–21.
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757-79.
- Zinserling VA. *Infectious Pathology of the Respiratory Tract*. Cham: Springer; 2021. 259 p.
- Bates M, Shibemba A, Mudenda V, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med*. 2016 Jul;14:99.
- Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. Т.4. / под ред. А.А. Баранова. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 1112 с.
- Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии: учеб. пособие для студентов медвузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dharamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar;7:2050312119835043.
- Turner GD, Bunthi C, Wonodi CB, et al. The role of post-mortem studies in pneumonia etiology research. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(Suppl 2):165-71.
- Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)*. 2020 Oct;9(10):318.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(5):e61-e111.
- García-Elorriaga G, Palma-Alaniz L, García-Bolaños C, et al. Microbiología de lavado broncoalveolar en lactantes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad de mala evolución. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 Sep-Oct;72(5):307-12.
- Akata K, Yatera K, Yamasaki K, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med*. 2016 May;16(1):79.
- Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar;7:55.
- Shi MM, Monsel A, Rouby JJ, Xu YP, Zhu YG, Qu JM. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative Staphylococcus. *Front Microbiol*. 2019 Oct 4;10:2198.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.П. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 176 с.
- Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M, et al. Characterization of cytomegalovirus lung infection in non-HIV infected children. *Viruses*. 2014 May;6(5):2038-51.

References

- Levels & Trends in Child Mortality. Report 2020. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. United Nations Children's Fund; 2020 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
- Kovaleva L.I., Kulakov YU.V. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2004;16:47–51 (in Russian).
- The Union of Pediatricians of Russia, The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Community-Acquired Pneumonia in Children: Clinical Guidelines*. Moscow; 2022 (in Russian). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1
- Tatochenko V.K. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66 (1): 9–21 (in Russian).
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757-79.
- Zinserling VA. *Infectious Pathology of the Respiratory Tract*. Cham: Springer; c2021. 259 p.
- Bates M, Shibemba A, Mudenda V, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med*. 2016 Jul;14:99.
- Nelson Textbook of Pediatrics: in 5 vol. / Ed. A. A. Baranov. Moscow, Elsevier; 2009: 1112 p. (in Russian).
- Zajchik A. S., Churilov L. P. *Fundamentals of general pathophysiology: textbook for medical students*. Saint Petersburg; 1999 (in Russian).
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dharamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar;7:2050312119835043.
- Turner GD, Bunthi C, Wonodi CB, et al. The role of post-mortem studies in pneumonia etiology research. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(Suppl 2):165-71.
- Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)*. 2020 Oct;9(10):318.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated

13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(5):e61-e111.

14. García-Elorriaga G, Palma-Alaniz L, García-Bolaños C, et al. Microbiología de lavado broncoalveolar en lactantes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad de mala evolución. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 Sep-Oct;72(5):307-12.

15. Akata K, Yatera K, Yamasaki K, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med*. 2016 May;16(1):79.

16. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar;7:55.

17. Shi MM, Monsel A, Rouby JJ, Xu YP, Zhu YG, Qu JM. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative Staphylococcus. *Front Microbiol*. 2019 Oct 4;10:2198.

18. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines / Ed. B. R. Gel'fand — 2ed. Moscow; 2016 (in Russian).

19. Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M, et al. Characterization of cytomegalovirus lung infection in non-HIV infected children. *Viruses*. 2014 May;6(5):2038-51.

Авторский коллектив:

Козырев Евгений Александрович — аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87; e-mail: kozyrev_zhenya@mail.ru

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.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: + 7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Пименов Даниил Андреевич — клинический ординатор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87; e-mail: danila2pimenov@gmail.com

Шарипова Елена Витальевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: lenowna2000@yandex.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

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

АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, С.К. Егоров

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Aspects of cytomegalovirus reactivation in critically ill patients

V.V. Gorbachev, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, S.K. Egorov
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Резюме

Цитомегаловирус играет существенную роль в патологии человека. Первичное инфицирование обычно происходит в детском возрасте, и в последующем формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется вследствие ускользания от иммунного ответа. Состояние физиологической или патологической иммуносупрессии может способствовать реактивации цитомегаловируса. В последние годы все больше исследователей приходят к выводу, что у пациентов в критическом состоянии может происходить реактивация цитомегаловируса. Несмотря на имеющиеся сведения, данные о реактивации в этой группе пациентов ограничены относительно небольшими размерами выборки, разнообразием исследуемых групп пациентов, различиями в методологии исследований и вариабельностью в сообщенных результатах, что исключает возможность обобщения результатов.

Цель: определение частоты и сроков реактивации ЦМВИ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и выявление ее основных клинических особенностей.

Материалы и методы: в исследование были включены 118 пациентов в критическом состоянии с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями, сопровождающимися полиорганной дисфункцией. Реактивация цитомегаловируса определялась обнаружением ДНК вместе с наличием IgG.

Результаты. Реактивация была обнаружена в 36,4 % случаев. Выявлены частота и сроки реактивации в крови и мокроте, а также тенденции изменения вирусной нагрузки в динамике. Отмечены основные клинические особенности реактивации при различных патологиях (сепсис бактериальной этиологии, COVID-19, несептические критические пациенты). ДНК ЦМВ чаще обнаруживалась в крови пациентов с сепсисом (44,8 %) по сравнению с пациентами с COVID-19 (13,0 %, $p=0,015$) и несептическими критическими пациентами (19,2 %, $p<0,05$). При COVID-19 было характерно не только более редкое обнаружение ДНК ЦМВ в крови, но и наименьшие вирусные нагрузки ($p<0,05$). ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается одинаково часто при сепсисе (38,1 %) и COVID-19 (33,3 %), однако наиболее высокие вирусные нагрузки характерны для пациентов с сепсисом ($p<0,05$).

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, COVID-19, сепсис, иммуносупрессия.

Abstract

Cytomegalovirus plays an essential role in human pathology. Primary infection usually occurs in childhood and subsequently, a lifelong latency is formed which the virus replicates by evading the immune response. In recent years, more and more researchers have concluded that cytomegalovirus reactivation may occur in critically ill patients. Despite the available evidence, data on reactivation in this group of patients are limited by the relatively small sample size, the variety of patient groups studied, the differences in study methodology, and the variability in reported results, which excludes the possibility of summarizing the results.

This study aimed to determine the frequency of reactivation of cytomegalovirus infection in critically ill patients and to identify its main clinical features.

Materials and methods. The study included 118 critically ill patients with severe bacterial and viral-bacterial infections accompanied by multiple organ dysfunction. Cytomegalovirus reactivation was determined by the detection of DNA in combination with the presence of IgG.

Results. Reactivation was detected in 36.4 % of cases. Frequency and terms of reactivation in blood and sputum as well as trends of viral load changes in dynamics were shown. The main clinical features of reactivation in different pathologies (sepsis of bacterial etiology, COVID-19, non-septic critical patients) were noted. HCMV DNA was more frequently detected in the blood of septic patients (44.8 %) compared with COVID-19 (13.0 %, $p<0.05$) and non-septic critically ill patients (19.2 %, $p<0.05$). COVID-19 was characterized not only by lower detection of HCMV DNA in the blood but also by the lowest viral loads ($p<0.05$). HCMV DNA in sputum was detected comparably frequently in sepsis (38.1 %) and COVID-19 (33.3 %), but the highest viral loads were characteristic of patients with sepsis ($p<0.05$).

Key words: cytomegalovirus, reactivation infection, COVID-19, sepsis, immunosuppression.

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ), являясь представителем семейства герпес-вирусов, играет существенную роль в патологии человека. Первичная встреча с герпетическими вирусами обычно происходит в детстве и раннем подростковом возрасте и, как правило, у иммунокомпетентного организма протекает бессимптомно и имеет тенденцию к самоограничению [1, 2]. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими герпес-вирусами, формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется вследствие реализации многочисленных стратегий ускользания от иммунного ответа даже при нормальном функционировании иммунной системы [3, 4]. Способность ЦМВ к установлению латенции приводит к повсеместному чрезвычайно широкому распространению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Частота инфицированности взрослой популяции колеблется в зависимости от возраста, места проживания и социально-экономического статуса. Удельный вес серопозитивных лиц достигает 60–70% к возрасту 40–49 лет, увеличиваясь до 90% и более к 80 годам [5]. По данным российских авторов, серопревалентность ЦМВ в Российской Федерации также варьирует в пределах 60–80% [6, 7].

Несмотря на улучшение качества оказания медицинской помощи с течением времени, доля пациентов с ослабленным иммунитетом в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остается высокой. В свою очередь, такие условия, характерные для тяжелобольных пациентов, могут вызвать реактивацию латентной ЦМВИ [8]. Реактивация ЦМВ, в свою очередь, может прямо или косвенно влиять на течение основного заболевания, оказывая взаимоотягочающий эффект [9]. В настоящее время указывается целый перечень факторов, которые могут способствовать реактивации ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии. К ним относятся искусственная вентиляция легких (ИВЛ), сепсис, использование кортикостероидов, катехоламиновый всплеск у пациентов с инфарктом миокарда, ожоги, травмы, хирургические вмешательства, гемотрансфузии [10–13]. В некоторых исследованиях было установлено, что течение основного заболевания у пациентов с реактивацией ЦМВИ может сопровождаться более частым развитием бактериальных осложнений, что также не может игнорироваться клиницистами [12, 14, 15]. Несмотря на выявленные особенности, результаты имеющихся исследований по-прежнему противоречивы.

Цель исследования — определение частоты и сроков реактивации ЦМВИ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и выявление ее основных клинических особенностей.

Задачи исследования

Провести качественное и количественное определение ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов, находящихся в критическом состоянии; установить частоту и сроки обнаружения ЦМВ, а также изучить особенности реактивации у пациентов с сепсисом бактериальной этиологии, COVID-19 и несептических критических пациентов.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 118 пациентов обоих полов в возрасте от 29 до 89 лет с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей, сопровождающимися тяжелым течением, развитием полиорганной дисфункции и длительностью госпитализации более 5 дней. Латентность ЦМВ подтверждалась обнаружением IgG к ЦМВ при отсутствии клинических проявлений активной инфекции ЦМВ, что исключало возможность первичной инфекции. Все пациенты, включенные в исследование, имели антитела (IgG) к ЦМВ. Критерием реактивации ЦМВ в нашем исследовании было обнаружение ДНК ЦМВ в биологической жидкости в сочетании с ранее определенным присутствием специфических IgG в плазме крови.

Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессивных агентов, высокие дозы кортикостероидов в дозах пульс-терапии, а также не включались в исследования реципиенты органов или стволовых клеток и онкологические пациенты, проходившие курсы гормональной и/или лучевой терапии в предыдущие 12 месяцев.

Диагностика критического состояния проводилась в соответствии с определением Американской больничной ассоциации — «жизненные показатели нестабильны и не в пределах нормы, пациент может быть без сознания, лабораторные показатели неблагоприятные». Основные характеристики когорты приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Количество, n	75	43	118
Возраст, лет, диапазон (Me)	33–84 (58,0)	29–89 (66,0)	29–89 (60,0)
Срок забора образцов крови, дни, диапазон (Me)	1–68 (21,0)	2–52 (16,0)	1–68 (19,0)
Срок забора образцов мокроты, дни, диапазон (Me)	0–54 (13,0)	1–52 (11,0)	0–54 (12,0)

К группам критических состояний были отнесены:

1. Сепсис бактериальной этиологии.
2. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), тяжелой степени тяжести.
3. Группа несептических пациентов в критическом состоянии, в которую были отнесены пациенты с сочетанной патологией, степень тяжести которых требовала интенсивной терапии и пребывания в ОРИТ, однако без развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), необходимого для отнесения пациента к группе сепсиса (критерии сепсис-3).

Набор пациентов в исследование и забор биологических материалов выполнялись на базах ОРИТ ОАиР и отделении торакальной хирургии Витебской областной клинической инфекционной больницы, ОАиР Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, ОАиР Витебского областного клинического специализированного центра.

Лабораторная часть работы выполнялась на базах молекулярно-генетической лаборатории кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, молекулярно-генетической лаборатории научно-производственного предприятия «Сивитал» (г. Витебск, Беларусь).

Выделение ДНК из биологического материала осуществляли колоночным методом, реакция амплификации проводилась разработанной и зарегистрированной в Республике Беларусь тест-системой для обнаружения и количественного определения ДНК ЦМВ в биологических субстратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Сивитал», Витебск, Республика Беларусь) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel 2013 («Microsoft», США), пакета прикладных программ Statistica 10.0 (TIBCO Software, Пало Альта, США), GraphPad Prism 8.4.2 (GraphPad Software, Сан Диего, США). В анализе применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики. В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали медиану с указанием межквартильного размаха (МР). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки вероятности наступления событий проводился анализ выживаемости Каплана – Мейера. За статистически значимое принималось р-значение, номинально меньшее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Сепсис бактериальной этиологии за период госпитализации (при поступлении в стационар и в течение госпитализации) развился и был при-

чиной критического состояния пациента в 42 случаях (35,6%), COVID-19 была у 36 пациентов (30,5%), группу несептических критических пациентов составили 40 случаев (33,9%). У 101 пациента из 118 была тяжелая инфекционная патология дыхательных путей (острая инфекционная деструкция легких: пневмония, гангрена легкого, абсцесс легкого, эмпиема плевры), в 41 случае требующая хирургической санации.

ДНК ЦМВ была обнаружена у 43 (36,4%) из 118 пациентов как минимум в одной биологической жидкости (кровь и/или мокрота). В крови ДНК ЦМВ была обнаружена в 21 случае из 78 (26,9%) исследуемых образцов, в мокроте – у 25 из 75 (33,3%) пациентов. Наконец, из 35 пациентов, у которых одновременно забирались образцы и крови, и мокроты, обе биологические жидкости одновременно оказались положительными у 3 пациентов – 8,6% (1 пациент с сепсисом в состоянии иммуносупрессии, 2 пациента с COVID-19) (рис. 1).

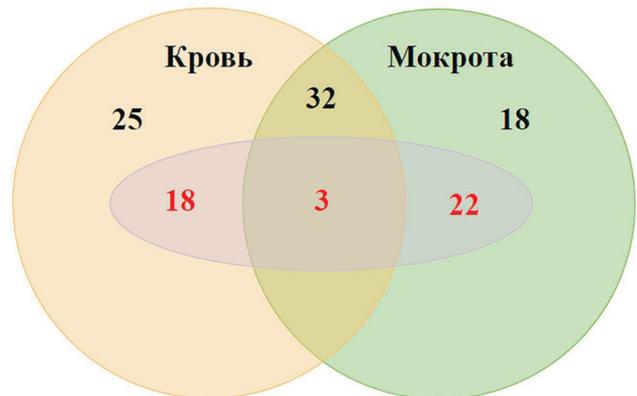


Рис. 1. ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов, находящихся в критическом состоянии. Красным цветом отмечены положительные результаты

Частота обнаружения ДНК ЦМВ во всей когорте в мокроте была выше, чем в плазме крови (33,3% ЦМВ-положительных пациентов vs 26,9%). Распределение значений вирусных нагрузок положительных образцов представлено на рисунке 2.

Величина вирусной нагрузки ЦМВ статистически не различалась в образцах крови и мокроты ($p=0,45$), хотя наиболее высокие уровни ДНК ЦМВ были обнаружены в образцах мокроты (3 пациента с вирусной нагрузкой в мокроте $>60\ 000$ МЕ/мл). Отсутствие статистической значимости может объясняться ненормальностью распределения и, соответственно, выбросами значений количества ДНК ЦМВ. Во-вторых, сложный дизайн исследования (организационная невозможность проведения частой бронхоскопии у пациентов вне ИВЛ, отсутствие мокроты у пациентов на ИВЛ) не позволял отследить динамику вирусной нагрузки ЦМВ ежедневно, вследствие чего существует вероят-

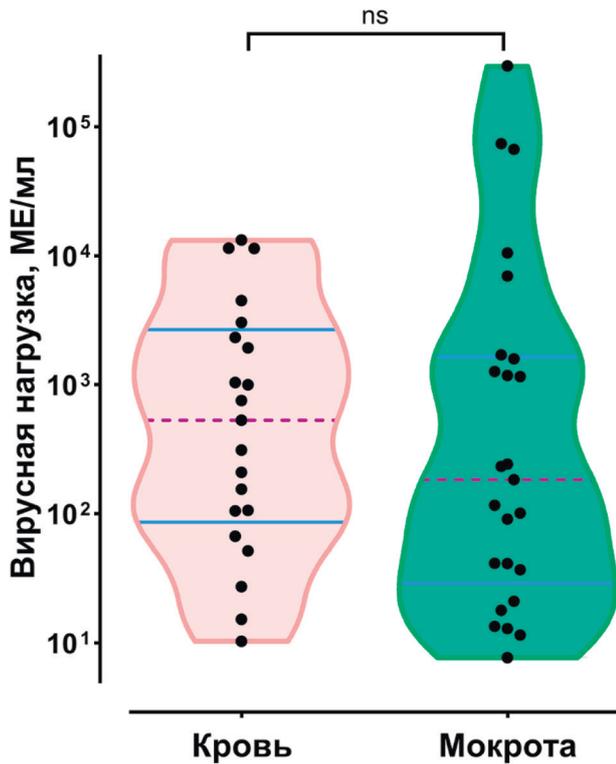


Рис. 2. Вирусные нагрузки ЦМВ (МЕ/мл) положительных образцов крови и мокроты. Фиолетовой штриховкой обозначены медианы, голубыми линиями — нижние и верхние квантили

ность того, что некоторые максимальные и минимальные уровни ДНК ЦМВ могли быть упущены. Тем не менее, описание случаев максимальных вирусных нагрузок даже при отсутствии статистической значимости, на наш взгляд, имеет большое значение, поскольку клинический (или любой иной) эффект ЦМВИ мог проявляться при превышении определенного порога вирусной нагрузки ЦМВ. Поэтому при анализе являлось важным распределение пациентов на группы не только по факту обнаружения ДНК ЦМВ (качественное определение), но и по величине вирусной нагрузки (количественное определение). Именно по этой причине количественное определение ДНК ЦМВ в биологических жидкостях пациентов, находящихся в критическом состоянии, по нашему мнению, является предпочтительным и позволяет выявлять группы наибольшего риска с целью своевременного назначения противовирусной терапии.

При анализе сроков обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте проводился анализ Каплана — Майера (рис. 3). За нулевой день отсчета принимался не первый день заболевания или госпитализации, а момент значительного ухудшения состояния пациента (день развития критического состояния), определяемого по результатам лабораторных и инструментальных методов исследования, отражающих степень органной дисфункции и активность инфекционного процесса.

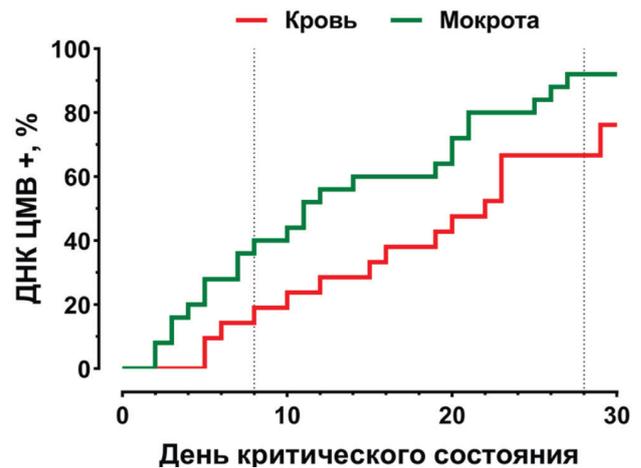


Рис. 3. Выявление ДНК ЦМВ в крови и мокроте в разные дни развития критического состояния

Как показал анализ, сроки обнаружения ДНК ЦМВ от момента развития критического состояния в крови и мокроте значительно различались и находились в промежутке со 2-го по 55-й день (МР 7 — 25 дни, Ме — 17,5 дня). Для образцов крови сроки обнаружения составили с 5-го по 48-й день (МР 12 — 29 дни, Ме — 22 дня), для образцов мокроты — со 2-го по 55-й день (МР 5 — 21 день, Ме — 11 дней). Таким образом, в половине положительных образцов мокроты ДНК ЦМВ обнаруживались в первые 11 дней критического состояния, в то время как такая же доля образцов крови была положительной лишь к 22-му дню. ДНК ЦМВ в мокроте определялась значимо раньше в течение первых 8 дней наблюдения (40% от всех положительных образцов в мокроте vs 19% от всех положительных образцов в крови) и в течение 28-дневного наблюдения (92% от всех положительных образцов в мокроте vs 66,7% от всех положительных образцов в крови). Метод Gehan — Breslow — Wilcoxon выявил статистическую значимость различий между группами образцов крови и мокроты ($p = 0,038$).

Как указывалось выше, в анализе влияния наличия ДНК ЦМВ в крови и мокроте на клинические исходы было важно учитывать не только качественное, но и количественное обнаружение ДНК ЦМВ, в связи с чем мы проводили подгрупповые анализы различных вирусных нагрузок ЦМВ. Подгрупповой анализ (так же, как и анализ качественного обнаружения ДНК ЦМВ) показал, что ДНК ЦМВ в образцах крови обнаруживалась, начиная с 5-го дня от момента развития критического состояния, в последующем принимая широко вариативные значения и распределяясь от малых (<100 МЕ/мл) до больших (>1000 МЕ/мл) величин без заметной тенденции. Низкие значения ДНК ЦМВ (<100 МЕ/мл) в образцах крови обнаруживались на 6 — 48-й дни (Ме 29,0 дней), уровни ДНК ЦМВ 101 — 1000 МЕ/мл определялись с 5-го по 58-й

дни (Me 18,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл – на 10–46-й дни (Me 22,5 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) не выявил достоверной связи между величиной вирусной нагрузки и днем обнаружения ДНК ЦМВ в крови ($p > 0,05$) (рис. 4).

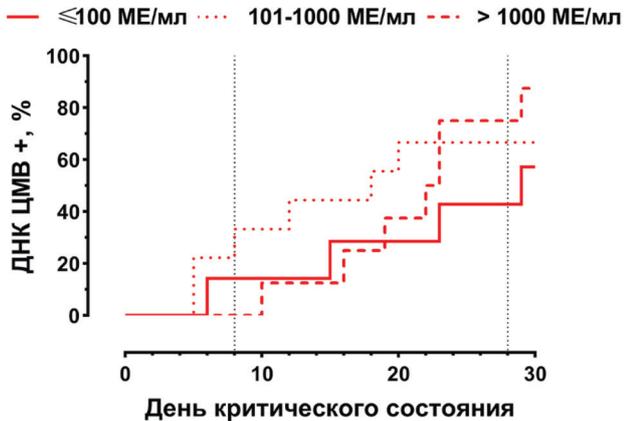


Рис. 4. Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в крови с момента развития критического состояния в зависимости от величины вирусной нагрузки

Отсутствие четкой корреляции между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в крови и сроками критического состояния, а также широкая вариабельность принимаемых значений ДНК ЦМВ в конкретно взятые сроки укладываются в понимание того, что во время так называемого «генного шторма», который возникает, например, при сепсисе, индуцируется большое количество генов, ответственных за выработку медиаторов воспалительного ответа [16]. Параллельно снижается экспрессия генов, ответственных за представление антигенов системе иммунитета, пролиферацию лимфоцитов и апоптоз. Это создает цитокиновый профиль, способствующий в том числе реактивации латентных вирусов [17]. В зависимости от преобладания того или иного типа цитокинового профиля (провоспалительного или противовоспалительного), результирующий эффект в виде величины вирусной нагрузки ЦМВ может быть обнаружен в крови в различные сроки развития критического состояния [18]. Полученные результаты сроков обнаружения ДНК ЦМВ в крови показывают, что величина вирусной нагрузки ЦМВ в крови представляет собой не накопительный процесс (увеличение вирусной нагрузки ЦМВ с течением времени), а скорее является следствием начальных условий цитокинового профиля (преобладание цитокинов противовоспалительного характера), что позволяет использовать наличие ДНК ЦМВ в крови в качестве маркера противовоспалительного фенотипа септического состояния, а

момент ПЦР-конверсии может расцениваться как окончание превалирования синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и преобладание компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) с последующей сменой тактики ведения пациента.

Вирусная нагрузка ЦМВ в мокроте, в отличие от крови, напротив, зависела от сроков критического состояния и имела тенденцию к росту с течением времени. Образцы мокроты с уровнем ДНК ЦМВ ≤ 100 МЕ/мл обнаруживались в сроки со 2-го по 47-й день после развития критического состояния (Me – 9,5 дней), ДНК ЦМВ 101–1000 МЕ/мл в сроки с 3-го по 34-й день (Me – 11,0 дней) и ДНК ЦМВ >1000 МЕ/мл в сроки с 7-го по 55-й день (Me – 26,0 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) выявил достоверную связь между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте и сроками с момента развития критического состояния ($p = 0,049$ и $p = 0,017$ соответственно) (рис. 5).

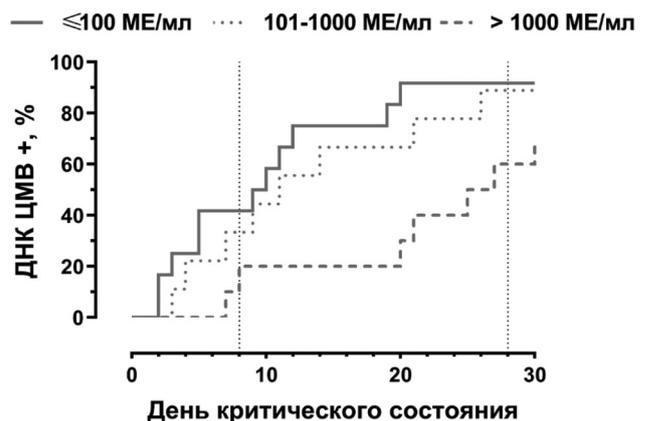


Рис. 5. Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте в зависимости от величины вирусной нагрузки с момента развития критического состояния

Помимо определения вирусной нагрузки и сроков обнаружения ДНК ЦМВ, после развития критического состояния являлось важным определение тенденций изменения вирусной нагрузки ЦМВ в динамике патологического процесса (рис. 6).

Из построенных регрессионных моделей (использовался способ нелинейной регрессии) видно, что динамика вирусной нагрузки ЦМВ в крови и мокроте отличается и имеет свои особенности в зависимости от биологической среды. ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается с более ранних сроков после наступления критического состояния, причем в течение первых 10 дней вирусная нагрузка, как правило, выявляется в невысоких значениях (менее 1000 МЕ/мл) и имеет тенденцию к уве-

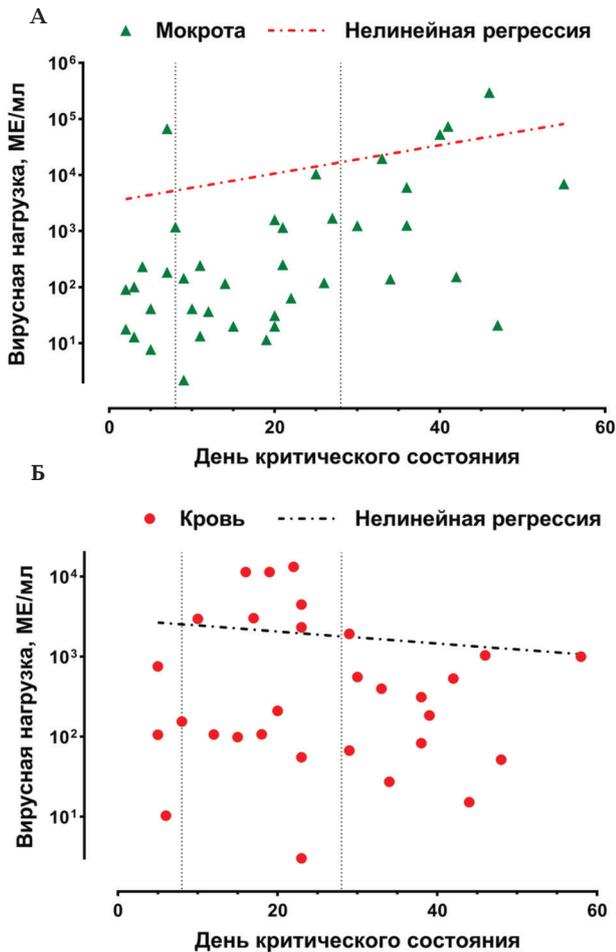


Рис. 6. Вирусная нагрузка ЦМВ в мокроте (модель А) и крови (модель Б) во времени с момента развития критического состояния. Регрессионная модель

личению со временем. Вирусная нагрузка ЦМВ в образцах крови, напротив, свои максимальные значения принимает в сроки с 10-го по 23-й день после критического состояния (2332,8 – 13272 МЕ/мл), медленно, но устойчиво снижаясь с течением времени.

Учитывая выявленные различия между вирусной нагрузкой ЦМВ в крови и мокроте в динамике

патологического процесса, можно сделать вывод, что обнаружение ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях не представляет собой стохастический вероятностный процесс, а имеет свой конкретный и отличительный механизм развития. Поэтому, на наш взгляд, интерес также представляет анализ реактивации ЦМВ в динамике патологического процесса при различных нозологиях. Для этого нами был проведен анализ частоты и сроков реактивации ЦМВ у пациентов с различными патологиями и оценка течения заболевания пациентов с и без ДНК ЦМВ в крови или мокроте.

Основываясь на различиях в механизмах развития патологического процесса, в подгрупповой анализ были включены пациенты с COVID-19, сепсисом бактериальной этиологии и несептических пациентов в критическом состоянии (пациенты с сочетанной патологией, степень тяжести которых требовала интенсивной терапии и пребывания в ОРИТ, однако без развития СПОН, необходимого для отнесения пациента к группе сепсиса). Мы отдельно анализировали ЦМВ-позитивность в крови и мокроте. Результаты обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте при различных патологических состояниях приведены в таблице 2.

Сумма ЦМВ-положительных образцов может превышать количество ЦМВ-позитивных пациентов, потому что ДНК ЦМВ у 1 пациента могла быть обнаружена в крови и мокроте одновременно.

Из полученных данных следует, что при сепсисе ДНК ЦМВ обнаруживалась чаще (47,6%), чем в среднем в когорте (36,4%), а у несептических критических пациентов, напротив, реже (25,0%). Анализ реактивации ЦМВ в крови показал, что ДНК ЦМВ обнаруживалась чаще у пациентов с сепсисом (44,8%), чем при COVID-19 (13,0%, $p=0,015$), и у несептических критических пациентов (19,2%, $p=0,046$), напротив, ДНК ЦМВ обнаруживалась реже, чем в 2 других сравниваемых группах. Важно отметить, что между частотой встречаемости и величиной вирусной нагрузки ЦМВ существовала зависимость: при COVID-19 ДНК ЦМВ в крови обнаруживалась не только наиболее редко, но и в минимальных вирусных нагрузках: (Kruskal –

Таблица 2

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ в крови и мокроте пациентов в критическом состоянии

Патологическое состояние	Количество пациентов, n	ЦМВ+ пациенты, n (%)	ЦМВ+ образцы, n (%)	
			Кровь	Мокрота
COVID-19	36	13 (36,1)	3/23 (13,0)	12/36 (33,3)
Сепсис	42	20 (47,6)	13/29 (44,8)	8/21 (38,1)
Несептические критические пациенты	40	10 (25,0)	5/26 (19,2)	5/18 (27,8)
Всего	118	43 (36,4)	21/78 (26,9)	25/75 (33,3)

Wallis, $p = 0,013$). Анализ обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте выявил наибольшую частоту встречаемости ЦМВ при сепсисе (38,1%) и при COVID-19 (33,3%). Наиболее высокие вирусные нагрузки были также характерны для сепсиса (Me вирусной нагрузки при COVID-19, у несептических критических пациентов и при сепсисе составила 27,3, 311,5 и 1931,3 соответственно; $p = 0,013$). График распределения значений вирусной нагрузки ЦМВ в крови и мокроте пациентов с COVID-19, сепсисом бактериальной этиологии и несептических критических пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией приведен ниже (рис. 7).

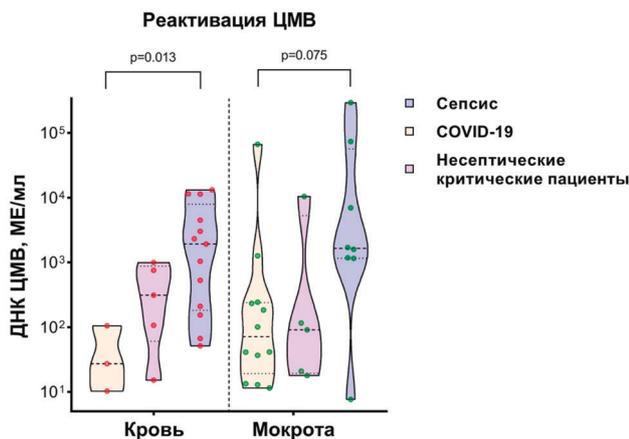


Рис. 7. Распределение значений ДНК ЦМВ (МЕ/мл) у пациентов с различными нозологиями в крови и мокроте

Как видно из представленного рисунка, Me вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в крови при сепсисе составила 1931,3 МЕ/мл, у несептических критических пациентов — 311,5 МЕ/мл, а у пациентов с COVID-19 — только 27,3 МЕ/мл. Среднее значение ДНК ЦМВ имело ту же тенденцию: 3845,3 МЕ/мл vs 437,8 МЕ/мл vs 47,7 МЕ/мл. Me вирусной нагрузки в мокроте была также наиболее высокой при сепсисе — 1647,5 МЕ/мл. Me ДНК ЦМВ в мокроте при COVID-19 оказалась несколько ниже, чем у несептических критических пациентов (71,4 МЕ/мл vs 91,2 МЕ/мл), но, вероятно, на это повлияло малое количество положительных результатов в группе несептических пациентов и возможное наличие выбросов в этой группе. Так, среднее значение ДНК ЦМВ в группе пациентов с COVID-19 оказалось значимо больше группы несептических пациентов (5756,6 МЕ/мл vs 2148,3 МЕ/мл).

Выводы

1. ДНК ЦМВ была обнаружена у 43 пациентов из 118 как минимум в одной биологической жидкости (кровь и/или мокрота, 36,4%). ДНК ЦМВ в крови была выявлена в 21 случае из 78 (26,9%), в мокроте

обнаружена у 25 пациентов из 75 (33,3%). При одновременном исследовании крови и мокроты у 6 из 35 пациентов ДНК ЦМВ была обнаружена в крови (17,1%), у 10 пациентов в мокроте (28,6%), а обе биологические жидкости одновременно оказались положительными лишь у 3 пациентов (8,6%).

2. ДНК ЦМВ < 100 МЕ/мл в образцах крови обнаруживалась на 6 – 48-й дни (Me 29,0 дней), ДНК ЦМВ 101 – 1000 МЕ/мл — на 5 – 58-й дни (Me 18,0 дней) и ДНК ЦМВ > 1000 МЕ/мл на 10 – 46-й дни (Me 22,5 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) не выявил достоверной связи между величиной вирусной нагрузки и сроками обнаружения ДНК ЦМВ в крови ($p > 0,05$).

3. Образцы мокроты с уровнем ДНК ЦМВ ≤ 100 МЕ/мл обнаруживались в сроки со 2-го по 47-й день после развития критического состояния (Me — 9,5 дней), ДНК ЦМВ 101 – 1000 МЕ/мл в сроки с 3-го по 34-й день (Me — 11,0 дней) и ДНК ЦМВ > 1000 МЕ/мл в сроки с 7-го по 55-й день (Me — 26,0 дней). Статистический анализ (методы Mantel – Cox, Gehan – Breslow – Wilcoxon) выявил достоверную связь между величиной вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте и сроками после развития критического состояния ($p = 0,049$ и $p = 0,017$ соответственно).

4. ДНК ЦМВ в мокроте в течение первых 10 дней, как правило, выявляется в невысоких значениях (менее 1000 МЕ/мл) и имеет тенденцию к увеличению со временем. Вирусная нагрузка ЦМВ в образцах крови, напротив, свои максимальные значения принимает в сроки с 10-го по 23-й день после критического состояния (2332,8 – 13272 МЕ/мл), медленно, но устойчиво снижаясь с течением времени.

5. ДНК ЦМВ чаще обнаруживается в крови пациентов с сепсисом (44,8%) по сравнению с пациентами с COVID-19 (13,0%, $p = 0,015$) и несептическими критическими пациентами (19,2%, $p = 0,046$). При COVID-19 характерно не только более редкое обнаружение ДНК ЦМВ, но и наименьшие вирусные нагрузки (Kruskal – Wallis, $p = 0,013$). ДНК ЦМВ в мокроте обнаруживается одинаково часто при сепсисе (38,1%) и COVID-19 (33,3%), однако наиболее высокие вирусные нагрузки характерны для пациентов с сепсисом (Me вирусной нагрузки при COVID-19, у несептических критических пациентов и при сепсисе составила 27,3, 311,5 и 1931,3 соответственно, $p = 0,013$).

Литература

- Walton, A.H. et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A.H. Walton et al. // PloS One. — 2014. — Vol. 9, № 2. — P. 98819.
- Sinclair, J. Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage / J. Sinclair // Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society

for Clinical Virology. — 2008. — Vol. 41, № 3. — P. 180–185.

3. Britt, W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease / W. Britt // Current Topics in Microbiology and Immunology. — 2008. — Vol. 325, — P. 417–470.

4. Ong, D.S.Y. et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock / D.S.Y. Ong et al. // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2017. — Vol. 64, № 9. — P. 1204–1210.

5. Staras, S.A.S. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994 / S.A.S. Staras et al. // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2006. — Vol. 43, № 9. — P. 1143–1151.

6. Zuhair, M. et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis / M. Zuhair et al. // Reviews in Medical Virology. — 2019. — Vol. 29, № 3. — P. 2034.

7. Dubonosova, E.Yu. et al. Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence / E.Yu. Dubonosova et al. // Pediatric pharmacology. — 2021. — Vol. 18, № 6. — P. 451–459.

8. Ong, D.S.Y. et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D.S.Y. Ong et al. // Intensive Care Medicine. — 2016. — Vol. 42, № 3. — P. 333–341.

9. Lachance, P. et al. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Lachance et al. // Open Forum Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 4, № 2. — P. Ofx029.

10. Osawa, R. & Singh, N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review / R. Osawa, N. Singh // Critical Care (London, England). — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 68.

11. von Müller, L. et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock / L. von Müller et al. // Emerging Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 12, № 10. — P. 1517–1522.

12. Al-Omari, A. et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review / A. Al-Omari et al. // Annals of Intensive Care. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 110.

13. Frantzeskaki, F.G. et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers / F.G. Frantzeskaki et al. // Journal of Critical Care. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 276–281.

14. Papazian, L. et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients / L. Papazian et al. // Intensive Care Medicine. — 2016. — Vol. 42, № 1. — P. 28–37.

15. Chiche, L. et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients / L. Chiche et al. // Critical Care Medicine. — 2009. — Vol. 37, № 6. — P. 1850–1857.

16. Davenport, E.E. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study / E.E. Davenport et al. // The Lancet. Respiratory Medicine. — 2016. — Vol. 4, № 4. — P. 259–271.

17. Binkowska, A.M. Michalak, G. & Slotwiński, R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection / A.M. Binkowska, G. Michalak, R. Slotwiński // Central-European Journal of Immunology. — 2015. — Vol. 40, № 2. — P. 206–216.

18. Reinhart, K. et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers / K. Reinhart et al. // Clinical Microbiology Reviews. — 2012. — Vol. 25, № 4. — P. 609–634.

Авторский коллектив:

Горбачёв Виктор Владимирович — ассистент кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета; тел.: +375-336-96-19-81, e-mail: gorkvik_1994@mail.ru

Дмитраченко Татьяна Ивановна — профессор кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-81-61-06, e-mail: tid74@rambler.ru.

Семёнов Валерий Михайлович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-333-46-05-20, e-mail: vmsemenov@mail.ru

Егоров Сергей Константинович — доцент кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-336-75-49-06, e-mail: delta505@yandex.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА И КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.Н. Ильинских^{1,2}, Е.Н. Филатова¹, Ю.И. Буланьков³, В.Н. Некрасов³, А.В. Решетова¹, Е.В. Портнягина¹, С.В. Аксенов¹, О.В. Воронкова¹, Е.А. Мотлохова¹, И.Н. Ильянова¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

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

Predictive value of complete blood count for early diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis

E.N. Ilyinskikh^{1,2}, E.N. Filatova¹, Yu.I. Bulankov³, V.N. Nekrasov³, A.V. Reshetova¹, E.V. Portnyagina¹, S.V. Aksyonov¹, O.V. Voronkova¹, E.A. Motlokhova¹, I.N. Ilyanova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

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

Резюме

Цель: разработка модели ранней диагностики микст-инфекции безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита на основе изучения информативности предикторов общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов у больных в первую неделю заболевания.

Материалы и методы. В ретроспективное клиническое исследование было включено 27 пациентов с микст-инфекцией безэритемной формы ранней локализованной стадии иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита (группа 1) и 29 больных моноинфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза (группа 2), госпитализированных не позднее 7-го дня заболевания. Средний возраст больных в группах 1 и 2 был $50,6 \pm 3,4$ и $49,9 \pm 2,3$ лет. Проанализированы 14 показателей общеклинического анализа крови и рассчитаны лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу и индекс резистентности организма. Для статистического анализа применяли критерий «хи-квадрат» и ROC-анализ. Разработка моделей логистической регрессии проводилась с помощью модулей STATISTICA 12.0.

Результаты. Больные в группе 1 по сравнению с группой 2 имели существенно более высокие уровни таких показателей, как палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы ($p < 0,001$ и $p = 0,002$) и лейкоцитарный индекс интоксикации ($p < 0,001$) при одновременном значительном снижении уровней индекса резистентности организма ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) и тромбоцитов ($p = 0,004$). Предикторами микст-инфекции, имеющими «хороший» прогноз, были индекс резистентности организма ($AUC = 0,77$), лейкоцитарный индекс интоксикации ($AUC = 0,75$), палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы ($AUC = 0,74$), лимфоциты ($AUC = 0,77$) и тромбоциты ($AUC = 0,70$). Для ранней диагностики

Abstract

Objective: is to develop a model for early diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis using the assessment of the complete blood count and the blood leukocyte indices of patients in the first week of the disease.

Materials and methods. The retrospective clinical study involved Group 1 of 27 patients with the mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and the febrile form of tick-borne encephalitis and Group 2 of 29 patients with the mono-infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis, who were hospitalized no later than in the 7th day of the disease. The average age of patients in Groups 1 and 2 was 50.6 ± 3.4 and 49.9 ± 2.3 . We analyzed 14 parameters of the complete blood count as well as calculated the leukocyte intoxication index and the body resistance index. Statistical significance assessment was carried out using the chi-square test and ROC analysis. Logistic regression model was developed using STATISTICA 12.0 modules.

Results. The levels of the band and polymorphonuclear neutrophils ($p < 0,001$ и $p = 0,002$) and the leukocyte intoxication index ($p < 0,001$) were significantly higher and the levels of the body resistance index ($p < 0,001$), lymphocytes ($p < 0,001$) and platelets ($p = 0,004$) were lower in Group 1 than in Group 2. Informative predictors of mixed infection included the body resistance index ($AUC = 0,77$), leukocyte intoxication index ($AUC = 0,75$), the band and polymorphonuclear neutrophils ($AUC = 0,74$), lymphocytes ($AUC = 0,77$), and platelets ($AUC = 0,70$). Logistic regression model has a "very good" predictive value ($AUC = 0,85$) and include two parameters: body resistance index and platelets ($\times 10^9/L$).

Conclusion. The developed model has a "very good" predictive value for early diagnosis of the mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis before laboratory diagnosis confirmation.

микст-инфекции была построена модель логистической регрессии, имеющая «очень хорошую» прогностическую значимость ($AUC=0,85$), которая включала две переменные: индекс резистентности организма и тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$).

Заключение. Разработанная модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать микст-инфекцию безэритемной формы иксового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита до лабораторной верификации диагноза.

Ключевые слова: смешанная инфекция, безэритемная форма, иксовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, общеклинический анализ крови, лейкоцитарные индексы крови, модель логистической регрессии.

Введение

Среди инфекционных заболеваний, передающихся клещами, наиболее серьезная эпидемиологическая ситуация складывается в отношении клещевого энцефалита (КЭ) и иксового клещевого боррелиоза (ИКБ), которые часто клинически протекают в виде смешанной инфекции [1, 2].

Томская область является одним из наиболее активных природных очагов КЭ и ИКБ на территории Российской Федерации. В 2009–2020 гг. ежегодные региональные показатели заболеваемости ИКБ превышали общероссийские в 2,6–3,6 раза, а показатели заболеваемости КЭ – в 4,5–5,8 раза. В указанный период доля случаев микст-инфекции ИКБ и КЭ в Томской области составляла от 9,1% до 1,4% от общего числа заболевших [3].

Известно, что верификация диагноза в первые недели развития моноинфекции ИКБ или микст-инфекции ИКБ с КЭ, в особенности в случае развития безэритемной формы (БЭФ) ИКБ, сильно затруднена из-за недостаточной выраженности клинических проявлений, а также поздней сероконверсии при боррелиозной инфекции [4, 5].

Кроме того, в литературе имеется ряд данных о различиях показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов у больных эритемной формой (ЭФ) и БЭФ моноинфекции ИКБ [6–8], но крайне мало информации об особенностях изменений показателей общеклинического анализа крови у больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ [9, 10].

Благодаря развитию машинного обучения и аналитики клиничко-лабораторных данных, в настоящее время появились новые инструменты, позволяющие выявлять предикторы ранней диагностики или риска исхода в хроническое течение различных инфекционных заболеваний, в том числе Лайм-боррелиоза [11, 12].

Цель исследования – разработка модели ранней диагностики микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ на основе изучения информативности предикторов общеклинического анализа крови и лейкоци-

Key words: mixed infection, non-erythema migrans form, Lyme borreliosis, tick-borne encephalitis, complete blood count, blood leukocyte indices, logistic regression model.

тарных индексов у больных в первую неделю заболевания.

Материалы и методы исследования

В общей сложности в ретроспективное клиническое исследование было включено 56 пациентов с моно- и микст-инфекцией БЭФ ранней локализованной стадии ИКБ и лихорадочной формы (ЛФ) КЭ, госпитализированных в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России в период с 2009 по 2022 г. Исследование получило одобрение этического комитета СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019 г. и № 9119/1 от 30.05.2022 г.). Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании.

В исследование были включены больные, госпитализированные не позднее 7-го дня от начала заболевания. Клиническая картина смешанной инфекции соответствовала сочетанию ранней локализованной стадии ИКБ и ЛФ КЭ легкой или средней степени тяжести без развития менингеального синдрома или признаков поражения нервной системы [10, 13, 14], которое наиболее распространено, по данным литературы, составляя около 50–65% от всех манифестных случаев микст-инфекции ИКБ и КЭ [4, 15].

Среди 27 пациентов с микст-инфекцией БЭФ ИКБ и КЭ (группа 1) было 18 (66,7%) мужчин и 9 (33,3%) женщин. Средний возраст больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ и КЭ составил $50,6 \pm 3,4$ лет ($52,0 \pm 3,7$ лет мужчины и $47,9 \pm 4,3$ лет женщины). Группа 2 состояла из 29 пациентов с моноинфекцией БЭФ ИКБ, включавшей 16 (55,2%) мужчин и 13 (44,8%) женщин. Средний возраст больных моноинфекцией БЭФ ИКБ был $49,9 \pm 2,3$ лет ($53,4 \pm 3,6$ лет – мужчины и $48,6 \pm 2,7$ лет – женщины).

Диагноз ИКБ у всех больных был подтвержден методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi s. l.* Кровь на исследование бралась в ди-

намике в день поступления пациента в стационар, спустя 21 день, а также через 3 и 6 мес. от момента начала заболевания с применением тест-систем АО «Вектор-Бест» («ЛаймБест-IgM» и «ЛаймБест-IgG», Россия). Исследование сыворотки крови на антиген вируса, а также на IgM и IgG к вирусу КЭ проводилось при госпитализации, а также в динамике через 10–14 дней и 21 день с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» («ВектоВКЭ-антиген», «ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG», Россия).

Критериями включения в исследование для групп пациентов были возраст от 20 до 65 лет, поступление в стационар в срок не позднее 7-го дня от начала заболевания, обнаружение иммуноглобулинов IgM к *Borrelia burgdorferi s.l.* методом ИФА в крови пациента с инфекцией ИКБ, а также антигена вируса КЭ и иммуноглобулинов IgM к вирусу КЭ в диагностических титрах в крови больного в случае микст-инфекции ИКБ и КЭ.

Критериями исключения были беременность или лактация, отказ больного от участия в исследовании, «мигрирующая» эритема в месте присасывания клеща, сопутствующие инфекционные заболевания (острый описторхоз, хронические вирусные гепатиты В и С, туберкулез и т.д.), а также наличие онкологической, аутоиммунной или выраженной сердечно-сосудистой и эндокринной фоновой патологии (тяжелая гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 1 и 2 типов и т.д.).

Проанализированные данные историй болезни пациентов включали 14 показателей общеклинического анализа крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), эритроциты ($\times 10^{12}/л$), гемоглобин (г/л), тромбоциты ($\times 10^9/л$), лейкоциты ($\times 10^9/л$), эозинофилы (%), миелоциты (%), юные (%), палочкоядерные нейтрофилы (%), сегментоядерные нейтрофилы (%), плазматические клетки (%), лимфоциты (%), моноциты (%) и базофилы (%). Кроме того, для оценки реакции лейкоцитов на эндогенную интоксикацию рассчитывали лейкоцитарные индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу и индекс резистентности организма (ИРО) [16–18]. Известно, что нормативная величина ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу варьирует от 0,62 до 1,6 усл. ед. [16–18]. Интервалы значений ЛИИ, равные 1,9–3,7 усл. ед., 3,8–4,8 и выше 5,8 усл. ед., соответствуют легкой, средней и тяжелой степени интоксикации [16–18]. Показатель ИРО учитывает возраст пациента, число лейкоцитов в крови и включает результат расчета ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу:

$$\text{ИРО} = \frac{\text{лейкоциты (тысячи/мл)}}{\text{возраст (годы)} \times \text{ЛИИ}}$$

Значения ИРО выше 100 усл. ед. соответствуют легкой степени интоксикации, в пределах от 50 до 100 усл. ед. говорят о средней степени тяжести заболевания, а ниже 50 усл. ед. свидетельствуют о тяжелом течении заболевания [18].

Выборка историй болезни формировалась с применением таблицы случайных чисел. Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [19]. Количественные данные проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для определения статистической значимости различий независимых выборок количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных. В противном случае использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных переменных между группами 1 и 2 использовали непараметрический критерий значимости гипотезы «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса [19]. Данные были представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95 % ДИ), медиана (Me), первый и третий квартили в формате [Q0,25; Q0,75] или $M \pm m$, где M – выборочное среднее, а m – стандартная ошибка. Статистически значимыми считались двусторонние значения $p < 0,05$. Разработка и оценка качества моделей бинарной логистической регрессии проводились с помощью модулей программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) [20, 21]. Значимость коэффициентов регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда. Оценка прогностической значимости предикторов и модели логистической регрессии в целом проводилась с помощью ROC-анализа (от англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника) и вычисления AUC (от англ. area under ROC curve) – площади под ROC-кривой с использованием оптимальных порогов отсечения COV (от англ. cut-off value) [22].

Результаты исследования и обсуждение

В таблице 1 приведены основные результаты изучения показателей общеклинического анализа крови, ИРО и ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу в группе 1 больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и в группе 2 больных моноинфекцией БЭФ ИКБ.

Показано, что уровни эритроцитов и гемоглобина, рассчитанные отдельно для мужчин и женщин, не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$). Уровни эритроцитов у мужчин в группах 1 и 2 составили 4,94 [4,65; 5,00] $\times 10^{12}/л$ против 5,07 [5,00; 5,10] $\times 10^{12}/л$ при $p = 0,20$, а гемоглобина – 152,0 [150,0; 161,0] г/л против 157,50 [149,0; 170,0] г/л при $p = 0,50$ соответственно. Медиана и интерквартильные интер-

Таблица 1

Результаты общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов у больных моноинфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и больных микст-инфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом

Показатели	Группы больных		p
	Группа 1 Me [Q _{0,25} ; Q _{0,75}] n = 27	Группа 2 Me [Q _{0,25} ; Q _{0,75}] n = 29	
ЛИИ, усл. ед	1,90 [1,20; 2,30]	1,10 [0,80; 1,30]	<0,001
ИРО, усл. ед.	84,0 [46,0; 142,0]	161,0 [111,0; 291,0]	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,50 [4,90; 6,92]	6,30 [5,10; 8,20]	0,11
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 2,40]	<0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, %	55,01 [49,00; 59,00]	45,00 [41,40; 51,20]	0,002
Эозинофилы, %	1,90 [1,30; 3,48]	2,50 [1,00; 3,95]	0,70
Базофилы, %	0,10 [0,01; 0,60]	0,10 [0,05; 0,80]	0,62
Лимфоциты, %	33,30 [28,30; 38,10]	43,30 [35,40; 47,60]	<0,001
Моноциты, %	6,59 [4,50; 8,00]	7,09 [6,60; 8,10]	0,88
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	209,0 [158,0; 244,0]	237,0 [215,0; 280,0]	0,004
СОЭ, мм/ч	6,00 [4,00; 10,00]	7,00 [2,00; 11,00]	0,27

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу; ИРО – индекс резистентности организма; группа 1 – больные микст-инфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные моноинфекцией безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}] – медиана и интерквартильный интервал; n – численность групп; p – значимость различий значений показателя между группами 1 и 2.

валы этих показателей в группах со смешанной и моноинфекцией у женщин были равны 4,49 [4,30; 4,50] ×10¹²/л против 4,60 [4,56; 4,80] ×10¹²/л при p = 0,07 и 130,0 [123,0; 133,0] г/л против 140,0 [138,0; 148,0] г/л, p = 0,13 соответственно.

Установлено, что больные смешанной инфекцией по сравнению с моноинфекцией ИКБ имели существенно более высокие уровни таких показателей, как палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы (p < 0,001 и p = 0,002) и ЛИИ (p < 0,001). В то же время уровни таких показателей, как ИРО (p < 0,001), лимфоцитов (p < 0,001) и тромбоцитов (p = 0,004), у больных микст-инфекцией были значительно ниже, чем в группе с моноинфекцией ИКБ.

По данным литературы известно, что большинство больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ, а также пациентов с моноинфекцией ЛФ КЭ или ИКБ имеют умеренное увеличение относительного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение уровней лимфоцитов и числа тромбоцитов с последующей нормализацией этих показателей в период реконвалесценции [6, 7, 13, 14]. По-видимому, такие изменения гемограммы являются отражением иммунного ответа и сдвигов системы гомеостаза при смешанной инфекции двух возбудителей ИКБ и КЭ [23].

Кроме того, по данным литературы, показано, что в первые недели болезни средние значения

ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу у большинства больных моноинфекцией БЭФ ИКБ не превышали нормативной величины, хотя уровень этого показателя был статистически значимо выше по сравнению со здоровым контролем [8]. Полученные нами данные, в целом, свидетельствовали о том, что показатели ЛИИ и ИРО только у 4 (13,8%) больных в группе 2 выходили за пределы нормальных значений, в то время как в группе 1 уровни этих лейкоцитарных индексов у 15 (55,6%) пациентов микст-инфекцией ИКБ и КЭ были повышены и соответствовали легкой или средней степени интоксикации.

В таблице 2 приведены результаты расчёта показателей ОШ для параметров общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов, имевших статистически значимые различия между группами больных 1 и 2, для определенных значений оптимального порога отсечения COV с оценкой качества прогноза микст-инфекции БЭФ ИКБ и КЭ с помощью ROC-анализа.

COV являются критическими значениями каждого показателя, которые разграничивают ряд данных на две прогностически альтернативные части, одна из которых соответствует значениям этого показателя, преобладающим у больных микст-инфекцией БЭФ ИКБ с КЭ, а другая – у больных моноинфекцией БЭФ ИКБ.

Установлено, что в начальном периоде болезни диагностически ценными прогностическими

Таблица 2

Информативность предикторов общеклинического анализа крови и лейкоцитарных индексов для разработки модели логистической регрессии ранней диагностики микст-инфекции безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	χ^2	AUC
	Группа 1 n = 27	Группа 2 n = 29			
ЛИИ, >1,6 усл. ед.	16 (59,26)	4 (13,79)	9,09 (2,47 – 33,53)	10,69 p = 0,001	0,75
ИРО, <161,0 усл. ед.	23 (85,19)	15 (51,72)	5,37 (1,48 – 19,45)	7,18 p = 0,007	0,77
Нейтрофилы палочкоядерные, >2,5%	15 (55,56)	6 (24,14)	3,93 (1,26 – 12,28)	5,79 p = 0,016	0,74
Нейтрофилы сегментоядерные, >50,5%	17 (62,96)	8 (27,59)	4,46 (1,44 – 13,79)	7,08 P = 0,008	0,74
Лимфоциты, <37,5%	19 (70,37)	9 (31,03)	5,28 (1,69 – 16,51)	8,65 p = 0,003	0,77
Тромбоциты, <204,0×10 ⁹ /л	12 (44,44)	5 (17,24)	3,84 (1,13 – 13,09)	4,89 p = 0,026	0,70

n – численность групп; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; χ^2 – критерий значимости гипотезы «хи-квадрат»; COV (от англ. cut-off value) – оптимальный порог отсечения; AUC (от англ. area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой; p – значимость различий показателя между группами 1 и 2.

критериями, имеющими «хорошее» качество прогноза развития микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ, были ИРО (AUC = 0,77 при COV < 161,0 усл. ед.), ЛИИ (AUC = 0,75 при COV > 1,6 усл. ед.), нейтрофилы палочкоядерные (AUC = 0,74 при COV > 2,5%) и сегментоядерные (AUC = 0,74 при COV > 50,5%), лимфоциты (AUC = 0,77 при COV < 37,5%) и тромбоциты (AUC = 0,70 при COV < 204,0×10⁹/л).

Все вышеперечисленные информативные признаки были добавлены в модуль программы STATISTICA 12.0 для поэтапного построения модели логистической регрессии. В результате была создана модель, имеющая «очень хорошее» качество прогноза микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ (AUC = 0,85±0,011) в первую неделю болезни до получения лабораторной верификации диагноза, которая включала 2 переменные: ИРО (в усл. ед.) и абсолютное число тромбоцитов (×10⁹/л). Константа α была равна 9,37±2,91 (p = 0,001), а вычисленные коэффициенты регрессии β_1 (ИРО, усл. ед.) и β_2 (тромбоциты, ×10⁹/л) составили -0,022±0,007 (p = 0,027) и -0,028±0,010 (p = 0,004) соответственно.

Прогнозируемую вероятность P(X) микст-инфекции БЭФ ИКБ и КЭ можно рассчитать с помощью формулы бинарной логистической регрессии:

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$, e – число Эйлера $\approx 2,71828$, α – константа, равная 9,37, а β_1 и β_2 – коэффициенты регрессии -0,022 и -0,028, рассчитанные в результате логистического регрессионного анализа для переменных X_1 и X_2 – ИРО (усл. ед.) и тром-

боциты (×10⁹/л) соответственно. Например, если ИРО равен 161,0 усл. ед., а уровень тромбоцитов составляет 204,0×10⁹/л, то прогнозируемая вероятность (P(X) = 0,52) развития смешанной инфекции и моноинфекции ИКБ будет приблизительно одинакова. Если больной имеет значения ИРО и тромбоцитов, равные 100,0 усл. ед. и 190,0×10⁹/л соответственно, то прогнозируемая вероятность смешанной инфекции будет очень высокой (P(X) = 0,86).

Показано, что чувствительность различных методов лабораторного подтверждения диагноза ИКБ в первые недели болезни редко превышает 50%, что обусловлено поздним выявлением специфических антител [15, 24]. Известно, что особые трудности в начальном периоде заболевания представляет диагностика моно- и микст-инфекции БЭФ ИКБ и КЭ, что значительно осложняет своевременную и адекватную этиотропную терапию [5]. По данным Н.В. Андроновой и др. [5] установлено, что только 8,8% больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ имеют специфические антитела к боррелиям в первые 2 недели заболевания. У всех больных БЭФ моноинфекцией ИКБ результаты тестов ИФА в начале болезни были отрицательны. На 3–4-й неделе болезни диагноз БЭФ моноинфекции ИКБ был подтвержден у 11,8% пациентов. Только через полгода после начала заболевания диагноз был верифицирован у 100% обследованных пациентов.

Одним из подходов, с помощью которого могут быть преодолены эти диагностические трудности, является поиск информативных предикторов и разработка прогностических моделей. В работе

А.Н. Ускова и др. [15] в результате изучения клинической картины начального периода моноинфекции ИКБ впервые были выделены критерии, позволяющие прогнозировать развитие БЭФ или ЭФ этого заболевания: продолжительность инкубационного периода, первый манифестный клинический симптом, месяц нападения клеща, выраженность симптомов общей инфекционной интоксикации и синдрома первичного аффекта.

В одной из моделей с использованием данных о длительности лихорадки первой волны, параметров неврологического статуса (длительность менингеального синдрома и поражение черепных нервов), нескольких показателей общеклинического анализа крови (гемоглобин и относительное число моноцитов), общего анализа мочи (протеинурия) и исследования цереброспинальной жидкости была предпринята попытка дифференцировать микст-инфекцию ИКБ и КЭ и моноинфекцию КЭ [25]. Однако эта модель может быть применена только для диагностики редких случаев болезни с признаками менингеального синдрома и поражения нервной системы.

В другом исследовании было выявлено несколько предикторов иммунного статуса (уровни иммуноглобулинов М и G, а также интерлейкина-8 в сыворотке крови), имеющих «хорошее» и «очень хорошее» качество прогнозирования исхода БЭФ моно- и микст-инфекции ИКБ в хроническое течение [11], но перечисленные выше прогностические критерии малоприменимы в клинической практике.

Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что разработанная нами модель также имеет ограничения в использовании и применима только для больных с легкой и средней степенью тяжести микст-инфекции ИКБ с ЛФ КЭ без признаков поражения нервной системы, а также не может быть использована у детей и подростков, поскольку модель не была протестирована в этих возрастных группах.

Выводы

1. Проанализирована прогностическая значимость показателей лейкоцитарных индексов и общеклинического анализа крови для ранней дифференциальной диагностики микст-инфекции БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекции БЭФ ИКБ в первую неделю заболевания. Установлено, что предикторами микст-инфекции БЭФ ИКБ с КЭ, имеющими «хороший» прогноз, являются индекс резистентности организма ($AUC=0,77$), лейкоцитарный индекс интоксикации ($AUC=0,75$), абсолютный уровень тромбоцитов ($AUC=0,70$), относительное количество палочкоядерных и сегментоядерных ($AUC=0,74$) нейтрофилов и лимфоцитов ($AUC=0,77$) в периферической крови.

2. На основании полученных данных разработана модель логистической регрессии с включением двух переменных: индекс резистентности организма (в усл. ед.) и тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), позволяющая с высокой вероятностью ($AUC=0,85$) дифференцировать моноинфекцию БЭФ ранней локализованной стадии ИКБ и микст-инфекцию БЭФ ИКБ с ЛФ КЭ в первую неделю болезни до лабораторной верификации диагноза.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФ и Администрации Томской области в рамках научного проекта № 22-15-20010.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рудакова, С.А. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010-2020 гг. и прогноз на 2021 г. / С.А. Рудакова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 2. — С. 52–61. — DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61
2. Тимонин, А.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе / А.В. Тимонин, С.В. Широкоступ // Universum: медицина и фармакология. — 2021. — № 11 (82). — С. 19–20. — DOI: 10.32743/UniMed.2021.82.11.12408
3. Полторацкая, Н.В. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области / Н.В. Полторацкая [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2021. — №1. — С. 9–15. — DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15
4. Миноранская, Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 2. — С. 211–215. — URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208>
5. Андропова, Н.В. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза / Н.В. Андропова, Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 100, № 1. — С. 54–57. — URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>
6. Бондаренко, А.А. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза / А.А. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Инфекционные болезни. — 2018. — Т. 16, № 2. — С. 34–42. — DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42
7. Мурзабаева, Р.Т. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2018. — Т. 63, № 11. — С. 711–716. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716
8. Миноранская, Н.С. Клиническое течение и адаптационные реакции при остром течении иксодовых кле-

щевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская // Инфекционные болезни. — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 39–44. — URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21476192_78872964.pdf

9. Амосов, М.Л. Клиническая характеристика клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом / М.Л. Амосов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2000. — Т. 45, № 3. — С. 25–28.

10. Бондаренко, А.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А.Л. Бондаренко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 54–63. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_17311031_68512856.pdf

11. Миноранская, Н.С. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов / Миноранская Н.С. [и др.] // Вестник РАМН. — 2015. — Т. 70, № 3. — С. 378–385. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1337

12. Shroff, G. A novel scoring system approach to assess patients with Lyme disease (Nutech Functional Score) / G. Shroff, P. Hopf-Seidel // J Glob Infect Dis. — 2018. Vol. 10, N 1. — P. 3-6. DOI: 10.4103/jgid.jgid_11_17

13. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз: иксодовые клещевые боррелиозы / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов — СПб.: Издательство «Фолиант», 2000. — 156 с.

14. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. — 360 с.

15. Усков, А.Н. Современные представления о диагностике клещевых инфекций / А.Н. Усков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 82, № 7. — С. 148–152. — URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/71/2008-7>

16. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. — 1941. — № 1. — С. 31–33.

17. Островский, В.К. Оценка тяжести течения и определения прогноза у больных острым панкреатитом / В.К. Островский, П.Н. Родионов, С.В. Макаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2011. — № 8. — С. 58–60. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/downloads/ru/030023-12072011810>

18. Мордык, А.В. Диагностические индексы крови как критерий оценки эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохраненных больных / А.В. Мордык, Т.Л. Батищева, Л.В. Пузырева // Поликлиника. — 2015. — № 2–1. — С. 36–39. — URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23298929_33334634.pdf

19. Лакин, Г.Ф. Биометрия: учебное пособие / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.

20. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов / В.П. Боровиков. — М.: 2013. — 288 с.

21. Tolles, J. Logistic regression: relating patient characteristics to outcomes / J. Tolles, W.J. Meurer // JAMA. — 2016. — Vol. 316, N 5. — P. 533–534. DOI: 10.1001/jama.2016.7653

22. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // Clin Chem. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 561–577.

23. Radolf, J.D. Lyme disease in humans / J.D. Radolf [et al.] // Curr Issues Mol Biol. — 2021. — Vol. 42. — 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333

24. Waddell, L.A. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of

North American Research / L.A. Waddell [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, N 12. — P. e0168613. DOI: 10.1371/journal.pone.0168613

25. Громова, О.А. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания / О.А. Громова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 4. — С. 9–12. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/downloads/ru/031997-7298201342>

References

1. Rudakova SA, Pen'evskaya NA, Blokh AI, et al. Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and prognosis for 2021. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2021; 2: 52–61. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61

2. Timonin AV, Shirokostup SV. Retrospective analysis of the incidence of tick-borne encephalitis in the Siberian Federal District. Universum: meditsina i farmakologiya. 2021; 11(82): 19–20. (In Russ.) DOI: 10.32743/Unimed.2021.82.11.12408

3. Poltoratskaya NV, Poltoratskaya TN, Pankina TM, et al. Analysis of the epidemiological situation on tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis in Tomsk region. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni, 2021; (1): 9–15. (In Russ.) DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15

4. Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infection in Krasnoyarsk kray. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 94(2): 211–215. (In Russ.) URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/1591/1208>

5. Andronova NV, Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. The specific immune response and some remote results in the acute course of tick-borne borreliosis and mixed-infection of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2011; 100 (1): 54–57. (In Russ.) URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>

6. Bondarenko AL, Sapozhnikova VV. Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis. Infektsionnye bolezni. 2018; 16(2): 34–42. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42

7. Murzabayeva RT, Sharifullina LD, Mavzyutov AR, et al. Ixodic tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2018; 63(11): 711–716. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>

8. Minoranskaya NS. The clinical course and adaptation reactions in acute ixodes tick-borne borrelioses in the Krasnoyarsk region. Infektsionnye bolezni. 2014; 12(1): 39–44. (In Russ.) URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21476192_78872964.pdf

9. Amosov ML, Lesnyak OM, Obratsova RG, et al. Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in combination with Lyme borreliosis. Voprosy virusologii. 2000; 45(3): 25–28. (In Russ.)

10. Bondarenko AL, Zykova IV, Abbasova SV, et al. Mixed infection of tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borrelioses. Infektsionnye bolezni. 2011; 9 (4): 54–63. (In Russ.) URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_17311031_68512856.pdf

11. Minoranskaya NS, Sarap PV, Andronova NV, et al. Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of

ixodes tick-borne borreliosis. Vestnik RAMN. 2015; 70 (3): 378-385. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1337

12. Shroff G, Hopf-Seidel P. A novel scoring system approach to assess patients with Lyme disease (Nutech Functional Score). J Glob Infect Dis. 2018; 10(1): 3-6. DOI: 10.4103/jgid.jgid_11_17

13. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lyme borreliosis: ixodid tick-borne borreliosis. St. Peterburg: Foliant; 2000: 156 (In Russ.)

14. Ierusalimsky AP. Tick-borne encephalitis. Manual for physicians. Novosibirsk: State medical academy publishers; 2001: 360 (In Russ.)

15. Uskov AN, Baygelenov KD, Burgasova OA, et al. Recent view on diagnostics of tick-borne infections. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2008; 82 (7): 148-152. (In Russ.) URL: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/71/2008-7>

16. Kal'f-Kalif Ya. Ya. About the leukocyte index of intoxication and its practical significance. Vrachebnoe delo. 1941; 1: 31-33. (In Russ.)

17. Ostrovskiy VK, Rodionov PN, Makarov SV. The efficacy of the acute pancreatitis surgical treatment. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 2011; 8: 58-60. (In Russ.) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/downloads/ru/030023-12072011810>.

18. Mordyk AV, Batishcheva TL, Puzyreva LV. Diagnostic blood indices as a criterion for evaluating the efficacy of treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis in newly

diagnosed socially adapted patients. Poliklinika 2015; (2-1): 36-39. (In Russ.) URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23298929_33334634.pdf

19. Lakin GF. Biometrics: study guide. Moscow: Vysshaya shkola; 1990: 352 (In Russ.)

20. Borovikov VP. Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA: guidelines for universities. Moscow; 2013: 288 (In Russ.)

21. Tolles J, Meurer WJ. Logistic Regression: Relating Patient Characteristics to Outcomes. JAMA. 2016; 316(5): 533-534. DOI: 10.1001/jama.2016.7653

22. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem. 1993; 39(4): 561-577.

23. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. Curr Issues Mol Biol. 2021; 42: 333-384. DOI: 10.21775/cimb.042.333

24. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, et al. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American Research. PLoS One. 2016; 11(12): e0168613. DOI: 10.1371/journal.pone.0168613.

25. Gromova OA, Etenko DA, Semenov VA, et al. Diagnosis of mixed tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis in the early stages of the disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2013; 113(4): 9-12. (In Russ.) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/downloads/ru/031997-7298201342>

Авторский коллектив:

Ильинских Екатерина Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infconf2009@mail.ru

Филатова Евгения Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: synamber@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: Dr.bulankov@mail.ru

Некрасов Владимир Николаевич — врач центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: nekrassov@list.ru

Решетова Алина Васильевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: wind_of_change95@mail.ru

Портнягина Елена Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, к.м.н.; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru

Аксёнов Сергей Владимирович — доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, к.т.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1811, e-mail: axyonov@trp.ru

Воронкова Ольга Владимировна — заведующая кафедрой биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Мотлохова Елизавета Ангреевна — студентка 5 курса медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: emotlohova@gmail.com

Ильянова Ирина Николаевна — студентка 6 курса лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: irina_nt2013@mail.ru

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛ ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО БРОНХИОЛИТА

Л.С. Бочкарева, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

The role of gene polymorphism of some immune response molecules in the development of acute virus-induced bronchiolitis

L.S. Bochkareva, N.A. Miromanova, A.M. Miromanov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Цель: исследовать генетический полиморфизм молекул иммунного ответа (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2 753 Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249 Ser>Pro (rs5743810) и оценить их прогностическое значение в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита.

Материалы и методы. В исследование включены дети первого года жизни, средний возраст которых составил $4,2 \pm 3,7$ месяца. Основная группа – 106 пациентов с острым вирусным бронхиолитом средней и тяжелой степени тяжести, чаще ассоциированным с респираторно-синцитиальным вирусом (56,6%). Группа контроля – 100 здоровых детей аналогичного возраста, не имевших признаков острой респираторной инфекции на момент обследования и не получавших пассивную иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной инфекции. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди – Вайнберга, χ^2 -тест, относительный шанс и его 95% доверительный интервал. Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, $df=2$) и мультипликативную (χ^2 -тест, $df=1$) модели наследования.

Результаты. Выявлено, что риск развития острого вирусного бронхиолита повышен по сравнению со здоровой популяцией уносителей следующих генотипов: CC, CT гена IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA гена IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis гена IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro гена TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), GG гена TNF- α -308G>A (rs1800629). Генотип TT гена IL10-819C>T (rs1800871) ассоциирован с высоким риском развития бактериальных осложнений (пневмонии) при вирусном бронхиолите. Носители генотипов AA, CC гена IL10-592C>A (rs1800872) имеют повышенную вероятность тяжелого течения вирусного бронхиолита.

Заключение. Генетический анализ полиморфизма генов IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α -308G>A (rs1800629) может использоваться в качестве персонализированного критерия развития острого вирус-индуцированного

Abstract

The aim of research: To investigate the genetic polymorphism of immune response molecules (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810) and assess their prognostic value in the development of acute virus-induced bronchiolitis.

Materials and methods. The study included children of the first year of life, whose average age was 4.2 ± 3.7 months. The main group consisted of 106 patients with moderate and severe acute viral bronchiolitis, more often associated with respiratory syncytial virus (56.6%). The control group consisted of 100 healthy children of the same age who had no signs of acute respiratory infection at the time of examination and did not receive passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial infection. Genotyping was performed using the polymerase chain reaction method. The analysis of the results included the compliance with the Hardy-Weinberg law, the χ^2 test, the relative chance, and its 95% confidence interval. To assess the distribution of the claimed gene polymorphisms and their alleles, we used the general (χ^2 test, $df=2$) and multiplicative (χ^2 test, $df=1$) inheritance models.

Results. It was revealed that the risk of developing acute viral bronchiolitis is increased compared to the healthy population in carriers of the following genotypes: CC, ST gene IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA gene IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis gene IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro gene TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), GG gene TNF- α -308G>A (rs1800629). The TT genotype of the IL10-819C>T (rs1800871) gene is associated with a high risk of developing bacterial complications (pneumonia) in viral bronchiolitis. Carriers of genotypes AA, CC of the IL10-592C>A (rs1800872) gene have an increased likelihood of a severe course of viral bronchiolitis.

Conclusion. Genetic analysis of gene polymorphism IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α -308G>A (rs1800629) can be used as a personalized developmental criterion acute virus-induced bronchiolitis in children, determining the severity of its course and the likelihood of complications.

го бронхиолита у детей, определения тяжести его течения и вероятности формирования осложнений.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм генов, бронхиолит, факторы риска, дети.

Введение

Острый вирусный бронхиолит занимает одно из лидирующих мест среди причин госпитализации у детей в возрасте до 1 года. Ежегодно во всем мире регистрируется более 150 млн случаев бронхиолита, 7–13% из которых требуют стационарного лечения, а 1–3% — госпитализации в отделение интенсивной терапии [1]. Наиболее частым этиологическим агентом острого бронхиолита в 60–80% случаев является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Около 75% всех случаев острого бронхиолита приходится на детей первого года жизни, 95% — на детей первых 2 лет жизни, при этом пик заболеваемости наблюдается среди детей в возрасте 2–8 месяцев [2–4].

В настоящее время установлен ряд факторов, предрасполагающих к развитию тяжелого бронхиолита у детей, нередко приводящего к летальному исходу. К ним относят: недоношенность, особенно <35 недель гестации, вес при рождении <1500 г, хронические болезни легких (бронхолегочная дисплазия (БЛД), муковисцидоз), врожденные пороки сердца, врожденный иммунодефицит, тяжелые нейромышечные болезни [5–7].

В то же время вариабельность тяжести и клинических проявлений респираторно-синцитиальной инфекции у детей может зависеть от особенностей иммунного реагирования на патоген и различной экспрессии соответствующих генов, реализующих иммунный ответ. Так, к настоящему моменту удалось установить взаимосвязь наличия аллели T-гена IL-4-589 C/T (rs2243250) с тяжелым течением бронхиолита, но не во всех этнических группах; в свою очередь, аллель -1112C гена IL-13, полиморфные варианты -137G/C и -133 C/G IL-18 ассоциированы с тяжелым течением инфекции, а дети, гомозиготные по аллели -592C и -592A полиморфизма гена IL-10, чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхиолита, чем гомозиготные носители [8, 9]. N. Mag et al. (2014) установили связь SNP интерлейкина-4 (IL-4-590 C/T и -33 C/T) с восприимчивостью к РСВ и тяжестью инфекции [10].

Изменение экспрессии цитокинов макрофагами, активированными респираторными вирусами, при разных промоторных вариантах полиморфизма генов цитокинов выявлено в работах J.A. Patel, в которых показано, что повышенная выработка цитокинов наблюдалась при генотипах GC и CC-174 гена IL-6, GA и AA-308 гена TNF- α в случаях

Key words: cytokines, gene polymorphism, bronchiolitis, risk factors, children.

респираторных инфекций, вызванных аденовирусами, вирусами гриппа или РС-вирусом [11].

Кроме того, различные исследования обозначили, что преждевременно рожденные младенцы могут иметь как функциональную, так и генетическую предрасположенность к инфекционным агентам инфекций нижних дыхательных путей, а также к последующему развитию хронической обструктивной болезни легких; в качестве фактора, предрасполагающего к тяжелому течению бронхиолита, выявлена связь полиморфизма в гене IL-10 [12–14]. Значительные ассоциации с тяжестью острого вирусного бронхиолита в группе бразильских младенцев показали аллели rs 2227543 гена IL-8 и rs2275913 гена IL-17 [15].

Однако анализ доступной нам литературы об изучении роли генетического полиморфизма молекул иммунного ответа в развитии вирусного бронхиолита продемонстрировал, что данная проблема разрабатывается преимущественно в зарубежных странах и не имеет единой направленности.

Цель исследования — исследовать генетический полиморфизм молекул иммунного ответа (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810) и оценить их прогностическое значение в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита у детей как основных участников инфекционного процесса с поражением дыхательных путей, по данным изученной нами литературы [8–15].

Материалы и методы исследования

Методом сплошной выборки в период с 2018 по 2019 г. в исследование включены 106 больных острым вирус-индуцированным бронхиолитом (59 мужского пола — 55,7% и 47 женского — 44,3%) первого года жизни (средний возраст — 4,2 \pm 3,7 мес.), находившихся на стационарном лечении в Краевой клинической инфекционной больнице (Забайкальский край, г. Чита). Критериями включения в исследование (клиническая группа) явились: наличие признаков острого вирус-индуцированного бронхиолита, возраст ребенка менее 1 года жизни. Критериями исключения из клинической группы служили: наличие конкурирующих инфекционных заболеваний, не позволяющих верно оценить тяжесть и характер

течения острого бронхоолита; отсутствие согласия законных представителей пациента на участие в исследовании.

Диагноз острого вирусного бронхоолита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов. Этиология бронхоолита верифицировалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем обнаружения в назофарингиальных мазках РНК вирусов парагриппа 1–4 типа, РС-вируса, риновирусов, метапневмовируса, бокавируса, коронавируса (NL63, 229E, NKU-1, OC 43), вирусов гриппа А и В, ДНК аденовирусов. В 71,7% случаев подтверждена вирусная этиология бронхоолита: моноинфекция респираторного тракта, вызванная РС-вирусом, наблюдалась у 56,6% больных, риновирусом – у 3,8%. У 11,3% детей наблюдалась вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним из вирусов: рино-, адено-, бока-, метапневмовирусом).

В большинстве случаев заболевание протекало нетяжело (67,9%) и заканчивалось выздоровлением; тяжелое течение бронхоолита наблюдалось у 32,1% детей и было обусловлено развитием тяжелой дыхательной недостаточности, присоединением бактериальной флоры (пневмония – 38,2% случаев), развитием сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у 1 ребенка. У 25 (23,6%) обследованных детей имелись модифицирующие факторы риска развития тяжелого бронхоолита.

Контрольную группу составили 100 здоровых детей обоего пола (42 мальчика – 36% и 58 девочек – 64%) первого года жизни (средний возраст – $8,2 \pm 2,4$ мес.). Популяционная группа исследуемых – русские.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 гг. – поправки) и Правилам клинической практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266).

Для исследования использовали цельную венозную кровь, образцы которой коллекционировали в начале заболевания (1–2-й день стационарного лечения). Регрессионная модель охватывала данные о распределении генотипов полиморфных маркеров генов IL-4-589C>T (rs2243250), IL-10-1082G>A (rs1800896), IL-10 592C>A (rs1800872), IL-10-819C>T (rs1800871), TNF- α -308G>A (rs1800629), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR6-249Ser>Pro (rs5743810). Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с гибридационной-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Анализ под-

вергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Амплификацию фрагментов генов проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле. Полученные результаты трактовали согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (Stat SoftInc., USA). Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, $df=2$) и мультипликативную (χ^2 -тест, $df=1$) модели наследования. Для выявления соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий χ^2 (Пирсона). Об ассоциации аллелей (и) или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (ОШ). Границы 95% доверительного интервала (ДИ, CI) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования и обсуждение

В результате молекулярно-генетического исследования определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов как в группе больных острым вирус-индуцированным бронхоолитом, так и у здоровых исследуемых. Распределение частот аллелей и генотипов подчиняется закону Харди – Вайнберга.

Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с развитием острого бронхоолита нами проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании рисков развития заболевания (табл. 1).

Значимое различие частот в клинической группе по сравнению с контролем показали аллели и гетерозиготные генотипы: IL-10-592C>A (rs1800872), IL-10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6 249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α 308 G>A (rs1800629).

Для оценки степени участия исследуемых SNP в развитии тяжести течения заболевания и формировании осложнений нами проведено сравнение распределения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов среди больных острым вирусным бронхоолитом в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений в виде бактериальной пневмонии.

В результате удалось установить, что статистически значимые различия распределения частот гено-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым бронхолитом и группы контроля

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T (rs2243250)</i>					
CC	30 (28,3%)	34 (34%)	1,69	0,43	0,77; 0,42 – 1,38
CT	68 (64,2%)	62 (62%)			
TT	8 (7,3%)	4 (4%)			
C	128 (60,4%)	130 (65%)	0,94	0,33	0,82; 0,55 – 1,22
T	84 (39,6%)	7 (35%)			
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	42 (39,6%)	40 (40%)	0,58	0,75	0,98; 0,56 – 1,72
GA	60 (56,6%)	58 (58%)			
AA	4 (3,8%)	2 (2%)			
G	144 (67,9%)	138 (69%)	0,06	0,81	0,95; 0,63 – 1,44
A	68 (32,1%)	62 (31%)			
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	41 (38,7%)	24 (24%)	16,13	0,0003*	2,00; 1,09 – 3,65
CA	62 (58,5%)	57 (57%)			
AA	3 (2,8%)	19 (19%)			
C	144 (67,9%)	105 (52,5%)	10,24	0,001*	1,92; 1,28 – 2,86
A	68 (32,1%)	95 (47,5%)			
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	39 (36,8%)	26 (26%)	9,41	0,009*	1,66; 0,91 – 3,01
CT	51 (48,1%)	68 (68%)			
TT	16 (15,1%)	6 (6%)			
C	129 (60,8%)	120 (60%)	0,03	0,86	1,04; 0,70 – 1,54
T	83 (39,2%)	80 (40%)			
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	70 (66%)	31 (31%)	25,75	0,000003*	4,33; 2,41 – 7,76
GA	36 (34%)	68 (68%)			
AA	0	1 (1%)			
G	176 (83%)	130 (65%)	17,49	0,000003*	2,63; 1,66 – 4,18
A	36 (17%)	70 (35%)			
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	42 (39,6%)	25 (25%)	13,35	0,001*	1,97; 1,08 – 3,58
GA	50 (47,2%)	71 (71%)			
AA	14 (13,2%)	4 (4%)			
G	134 (63,2%)	121 (60,5%)	0,32	0,57	1,12; 0,75 – 1,67
A	78 (36,8%)	79 (39,5%)			
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	74 (69,9%)	42 (42%)	16,18	0,0003*	3,19; 1,80 – 5,67
His Arg	31 (29,2%)	56 (56%)			
Arg Arg	1 (0,9)	2 (2%)			
His	179 (84,4%)	140 (70%)	12,27	0,0005*	2,32; 1,44 – 3,75
Arg	33 (15,6%)	60 (30%)			

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	97 (91,5%)	94 (94%)	0,47	0,79	0,69; 0,24 – 2,01
Arg Gln	9 (8,5%)	6 (6%)			1,45; 0,50 – 4,24
Gln Gln	0	0			0,94; 0,02 – 48,01
Arg	203 (95,8%)	194 (97%)	0,45	0,5	0,70; 0,24 – 2,00
Gln	9 (4,2%)	6 (3%)			1,43; 0,50 – 4,10
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	10 (9,4%)	2 (2%)	15,30	0,0005*	5,10; 1,09 – 23,91
Ser Pro	51 (48,1%)	30 (30%)			2,16; 1,22 – 3,84
Pro Pro	45 (42,5%)	68 (68%)			0,35; 0,20 – 0,61
Ser	71 (33,5%)	34 (17%)	14,74	0,0001*	2,46; 1,54 – 3,92
Pro	141 (66,5%)	166 (83%)			0,41; 0,26 – 0,65

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

типов и аллелей исследуемых SNP между группами с разной тяжестью бронхолита наблюдались лишь в отношении IL10-592C>A (rs1800872) (табл. 2).

При тяжелом течении бронхолита у детей чаще регистрировался генотип CC полиморфизма IL10-592C>A (rs1800872), а мутантный генотип

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхолитом в зависимости от тяжести течения заболевания

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Тяжелый острый вирусный бронхолит, n = 34	Нетяжелый острый вирусный бронхолит, n = 72	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T (rs2243250)</i>					
CC	10 (29,4%)	20 (27,8%)	1,69	0,63	1,08; 0,44 – 2,66
CT	20 (58,8%)	46 (63,9%)			1,04; 0,44 – 2,43
TT	2 (5,8%)	6 (8,3%)			0,69; 0,13 – 3,60
C	42 (61,8%)	86 (59,7%)	0,21	0,9	1,09; 0,60 – 1,97
T	26 (38,2%)	58 (40,3%)			0,92; 0,51 – 1,66
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	11 (32,4%)	30 (41,7%)	1,26	0,53	0,67; 0,28 – 1,58
GA	21 (61,8%)	40 (55,6%)			1,29; 0,56 – 2,97
AA	2 (5,8%)	2 (2,8%)			2,19; 0,29 – 1,23
G	43 (63,2%)	100 (69,4%)	0,81	0,37	0,76; 0,41 – 1,39
A	25 (36,8%)	44 (30,6%)			1,32; 0,72 – 2,43
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	15 (44,1%)	27 (37,5%)	7,57	0,02*	1,32; 0,57 – 3,01
CA	16 (47,1%)	45 (62,5%)			0,53; 0,23 – 1,22
AA	3 (8,8%)	0			16,11; 0,81 – 121,22
C	46 (67,6%)	99 (68,8%)	0,03	0,87	0,95; 0,51 – 1,76
A	22 (32,4%)	45 (31,3%)			1,05; 0,57 – 1,95
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	10 (29,4%)	29 (40,3%)	1,78	0,41	0,62; 0,26 – 1,48
CT	17 (50%)	34 (47,2%)			1,12; 0,49 – 2,53
TT	7 (20,6%)	9 (12,5%)			1,81; 0,61 – 5,37

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Тяжелый острый вирусный бронхолит, n = 34	Нетяжелый острый вирусный бронхолит, n = 72	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
C	37 (54,4%)	92 (63,9%)	1,74	0,19	0,67; 0,38 – 1,21
T	31 (45,6%)	52 (36,1%)			1,48; 0,82 – 2,26
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	19 (55,9%)	51 (70,8%)	2,30	0,32	0,52; 0,22 – 1,22
GA	15 (44,1%)	21 (29,2%)			1,92; 0,82 – 4,47
AA	0	0			2,10; 0,04 – 108,15
G	53 (77,9%)	123 (85,4%)	1,83	0,18	0,60; 0,29 – 1,26
A	15 (22,1%)	21 (14,6%)			1,66; 0,79 – 3,46
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	15 (44,1%)	27 (37,5%)	0,98	0,61	1,32; 0,57 – 3,01
GA	16 (47,1%)	34 (47,2%)			0,99; 0,44 – 2,25
AA	3 (8,8%)	11 (15,3%)			0,54; 0,14 – 2,07
G	46 (67,6%)	88 (61,1%)	0,85	0,36	1,33; 0,72 – 2,45
A	22 (32,4%)	56 (38,9%)			0,89; 0,41 – 1,38
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	22 (64,7%)	52 (72,2%)	1,29	0,53	0,71; 0,29 – 1,69
His Arg	12 (35,3%)	19 (26,4%)			1,52; 0,63 – 3,66
Arg Arg	0	1 (1,4%)			0,69; 0,03 – 17,40
His	56 (82,4%)	123 (85,4%)	0,33	0,57	0,80; 0,37 – 1,73
Arg	12 (17,6%)	21 (14,6%)			1,26; 0,58 – 2,73
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	29 (85,3%)	68 (94,4%)	2,49	0,29	0,34; 0,09 – 1,36
Arg Gln	5 (14,7%)	4 (5,6%)			2,93; 0,73 – 11,71
Gln Gln	0	0			2,10; 0,04 – 108,15
Arg	63 (92,6%)	140 (97,2%)	2,38	0,12	0,36; 0,09 – 1,39
Gln	5 (7,4%)	4 (2,8%)			2,78; 0,72 – 10,69
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	4 (11,8%)	6 (8,3%)	3,80	0,15	1,47; 0,39 – 5,58
Ser Pro	12 (35,3%)	40 (55,6%)			0,44; 0,19 – 1,01
Pro Pro	18 (52,9%)	26 (36,1%)			1,99; 0,87 – 4,55
Ser	20 (29,4%)	52 (36,1%)	0,92	0,34	0,74; 0,40 – 1,37
Pro	48 (70,6%)	92 (63,9%)			1,36; 0,73 – 2,53

* – различия статистически значимы между группами с тяжелым и нетяжелым течением бронхолита.

(AA) выявлялся исключительно в этой группе больных, увеличивая риск развития тяжелого заболевания в 16,11 раз (ОШ = 16,11; 95% ДИ 0,81 – 121,22, p = 0,02).

Статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп с неосложненным и осложненным течением бронхолита бактериальной пневмонией обозначены для одного их изученных нами SNP – IL-10 819 C>T (rs1800871) (табл. 3).

При осложненном течении бронхолита реже регистрировались генотипы CC и CT полиморфизма IL10-819C>T (rs1800871), при этом мутантный

генотип (TT) в данной группе выявлялся на 85,7% чаще относительно группы сравнения, увеличивая риск развития бактериальной пневмонии более чем в 40 раз (ОШ = 41,46; 95% ДИ 8,42 – 204,12, p = 0,0001).

Как известно, все исследованные молекулы являются важными участниками иммунного ответа на внедрение в организм инфекционного патогена, при этом цитокины и толл-подобные рецепторы являются последовательными звеньями одной цепи. TLR-6 функционально взаимодействует с толл-подобным рецептором 2 (TLR-2), опосредуя клеточный ответ на грамположительные бакте-

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхитом в зависимости от наличия осложнений (бактериальная пневмония)

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Наличие осложнений, n = 27	Отсутствие осложнений, n = 79	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T(rs2243250)</i>					
CC	10 (37%)	20 (25,3%)	3,72	0,16	1,74; 0,68 – 4,40
CT	17 (63%)	51 (64,6%)			
TT	0	8 (10,1%)			
C	37 (68,5%)	91 (57,6%)	2,01	0,16	1,60; 0,83 – 3,09
T	17 (31,5%)	67 (42,4%)			
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	12 (44,5%)	29 (36,7%)	2,14	0,34	1,38; 0,57 – 3,35
GA	13 (48,1%)	48 (56,0,8%)			
AA	2 (7,4%)	2 (2,5%)	0,04	0,85	3,08; 0,41 – 23,02
G	37 (68,5%)	106 (67,1%)			
A	17 (31,5%)	52 (32,9%)			
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	8 (29,6%)	34 (43%)	3,78	0,15	0,56; 0,22 – 1,42
CA	17 (63%)	44 (55,7%)			
AA	2 (7,4%)	1 (1,3%)	1,78	0,18	6,24; 0,54 – 71,76
C	33 (61,1%)	112 (70,9%)			
A	21 (38,9%)	46 (29,1%)			
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	7 (25,9%)	32 (40,5%)	38,64	0,0001*	0,51; 0,19 – 1,36
CT	6 (22,2%)	45 (57%)			
TT	14 (51,9%)	2 (2,5%)	17,25	0,0001*	41,46; 8,42 – 204,12
C	20 (37%)	109 (69%)			
T	14 (63%)	49 (31%)			
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	17 (63%)	53 (67%)	0,15	0,93	0,83; 0,34 – 2,07
GA	10 (37%)	26 (33%)			
AA	0	0	0,12	0,73	2,89; 0,06 – 149,23
G	44 (81,5%)	132 (83,5%)			
A	10 (18,5%)	26 (16,5%)			
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	11 (40,7%)	31 (39,2%)	1,10	0,58	1,06; 0,44 – 2,59
GA	14 (51,9%)	36 (45,6%)			
AA	2 (7,4%)	12 (15,2%)	0,37	0,54	0,45; 0,09 – 2,14
G	36 (66,7%)	98 (62%)			
A	18 (33,3%)	60 (38%)			
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	19 (70,4%)	55 (69,6%)	0,35	0,84	1,04; 0,40 – 2,69
His Arg	8 (29,6%)	23 (29,1%)			
Arg Arg	0	1 (1,3%)	0,03	0,86	0,95; 0,04 – 24,05
His	46 (85,2%)	133 (84,2%)			
Arg	8 (14,8%)	25 (15,8%)			

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Наличие осложнений, n=27	Отсутствие осложнений, n=79	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	25 (92,6%)	72 (91,1%)	0,05	0,97	1,22; 0,24 – 6,24
Arg Gln	2 (7,4%)	7 (8,9%)			
Gln Gln	0	0			
Arg	52 (96,3%)	151 (95,6%)	0,05	0,82	1,21; 0,24 – 5,99
Gln	2 (3,7%)	7 (4,4%)			
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	2 (7,4%)	10 (12,7%)	0,71	0,7	0,55; 0,11 – 2,70
Ser Pro	13 (48,2%)	39 (49,4%)			
Pro Pro	12 (4,4%)	30 (37,9%)			
Ser	17 (31,5%)	59 (37,3%)	0,60	0,44	0,77; 0,40 – 1,49
Pro	37 (68,5%)	99 (62,7%)			

* – различия статистически значимы между группами с осложненным и неосложненным течением бронхолита.

рии, микоплазмы, грибы, некоторые вирусы и простейшие [16], в свою очередь, запуская выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности, IL-17, который стимулирует синтез IL-6, IL-12 и играет важную роль в поддержании воспалительного процесса [17]. Именно он активирует выработку следующего звена процесса – противовоспалительного цитокина IL-10, блокирующий эффект IL-17 является мощным ингибитором цитотоксичности альвеолярных макрофагов, но за счет иммунодепрессивного влияния может приводить к длительному течению и к хронизации инфекционного процесса [18].

Различные варианты полиморфизма генов данных молекул могут приводить к разным версиям клинического течения бронхолита, а также к разным исходам заболевания. Так, развитие фибротических изменений в легких, формирование хронических бронхообструктивных заболеваний после перенесенного бронхолита связывают с воздействием IL-10 [19 – 21].

A. Holster et al. отметили зависимость наличия IL10 rs1800890 AA и вариант IL10 rs1800896 AA с частотой развития риновирусного бронхолита. Бронхолит данной этиологии среди детей носителей выявленных генотипов встречался в 2,4 раза чаще по сравнению с контролем [22].

В ходе нашего исследования выявлено, что среди больных в 1,4 раза чаще выявлялась аллель С и генотип СС гена IL10-592С>А (rs1800872) по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 10,24$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 16,13$; $p = 0,003$), при этом мутантный генотип (AA) не связан с риском развития бронхолита (ОШ = 0,12; 95% ДИ 0,04 – 0,43, $p = 0,0003$). Генотип AA гена IL10-592С>А (rs1800872) регистрировался исключительно среди детей при тяжелом течении заболевания, увеличивая риск его возникновения более чем в 16 раз ($p = 0,02$). Вклад полиморфизма

гена IL10-592С>А (rs1800872) на вероятность развития бактериальной пневмонии как осложнение острого бронхолита не выявлен ($p = 0,15$). Такая тенденция может быть обусловлена сниженной функцией IL-10 либо его недостаточной концентрацией в крови в качестве противовоспалительного цитокина ввиду определенного варианта SNP гена.

Встречаемость в клинической группе носителей генотипа СС SNP-полиморфизма IL10-819С>Т (rs1800871) относительно контроля была выше на 33%, носителей мутантного генотипа ТТ – на 62,5%, увеличивая риск развития острого бронхолита, соответственно, в 1,66 (95% ДИ 0,91 – 3,01) и 2,79 раз (95% ДИ 1,04 – 7,43), $p = 0,009$. Наше исследование продемонстрировало, что SNP IL10-819С>Т (rs1800871) не показал статистического значения в формировании тяжести бронхолита. При этом генотип ТТ данного полиморфизма на 600% чаще выявлялся при осложненном течении заболевания, увеличивая риск развития пневмонии более чем в 40 раз (ОШ = 41,46; 95% ДИ 8,42 – 204,12, $p < 0,0001$). В целом, носители аллели С имели повышенный риск развития острого бронхолита по сравнению с популяцией (OR = 1,92; CI 95%: 1,28 – 2,86; $p = 0,001$).

Исследования, ранее проведенные в Тайване и Китае, подтверждают ассоциацию аллели С генов IL10-592С>А (rs1800872), IL10-819С>Т (rs1800871) и генотипа G/G IL-17A-197G>А (rs2275913) с риском развития осложнений (острый респираторный дистресс-синдром) при ОРВИ [23, 24].

Имеются сведения о важности количества продуцированного IL-17 в сыворотке больного, отмечается прямая связь высокого содержания цитокина в крови с тяжелым течением бронхолита [25 – 27]. Проведенное нами исследование полиморфизма генов IL-17A-197G>А (rs2275913), IL-17F-

161His>Arg (rs763780) показало, что в контрольной группе гетерозиготные генотипы встречались чаще в 1,8 и 1,42 раза соответственно ($p=0,001$; $p=0,003$). Наличие нормальной гомозиготы ассоциируется с риском развития заболевания в случае гена IL-17A-197G>A (rs2275913) (OR = 1,97 [CI 95%: 1,08 – 3,58]), гена IL-17F-161His>Arg (rs763780) (OR = 3,19 [CI 95%: 1,80 – 5,67]). Мутантный генотип полиморфизма гена IL-17A-197G>A (rs2275913) встречался в группе больных вирусным бронхолитом на 250% чаще группы сравнения, увеличивая риск развития бронхолита в 3,65 раза 95% (ДИ 1,16 – 11,50, $p=0,001$).

Влияние однонуклеотидного полиморфизма TLR1 rs5743618, TLR2 rs5743708, TLR6 rs5743810 и TLR10 rs4129009 (подсемейство TLR2) и TLR3 rs3775291, TLR4 rs4986790, TLR7 rs179008, TLR8 rs2407992 и TLR 9 rs187084 на течение острого бронхолита и на функцию легких у реконвалесцентов в катамнезе продемонстрировано в исследовании E. Lauhkonen et al. (2016). Среди 9 изученных TLR только TLR7 rs179008 показал ассоциации с дефицитом функции легких после бронхолита, а полиморфизм TLR4 rs4986790 и TLR6 rs5743810 – с тяжелым течением самого заболевания [28]. В ходе экспериментов на мышах выявлено, что сигнализация TLR2 и TLR6 в лейкоцитах может активировать врожденный иммунитет против РСВ, стимулируя фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 [29].

У детей сравниваемых групп (контроль, клиническая группа) в нашей работе выявлены статистически значимые отличия в распространенности всех искомым генотипов гена TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810): генотип SerSer встречался в клинической группе в 5 раз чаще, гетерозигота – в 1,7 раза чаще, увеличивая вероятность развития бронхолита в 5,1 и 2,16 раза соответственно ($p=0,0005$). Следовательно, ассоциация развития бронхолита связана с наличием аллели Ser (OR = 2,46 [CI 95%: 1,54 – 3,92]). Мутантная гомозигота на 51,1% преобладала среди лиц контрольной группы, вероятно, имея протективное значение в предрасположенности к болезни (OR = 0,35 [CI 95%: 0,20 – 0,61]) и OR = 0,35 [CI 95%: 0,20 – 0,61]) – для носителей аллели Pro ($p=0,0001$).

В работах В. Puthothu et al. (2009) проведена корреляция между повышением в крови пациента TNF- α у носителей полиморфизма rs1799964, rs1799724, rs1800629 и выраженностью клинических проявлений тяжелого бронхолита, а также частотой развития у них бронхиальной астмы [30].

Исходя из полученных нами данных, шанс развития острого бронхолита выше у носителей генотипа GG исследуемого полиморфизма гена TNF- α -308G>A (rs1800629) (OR = 4,33; CI 95%: 2,41 – 7,76, $p<0,0001$), который встречается в 2,25 раза чаще в

основной группе, повышая вероятность развития бронхолита в 1,97 раза, тогда как гетерозиготный генотип и аллель А встречались чаще в группе контроля в 1,9 раза ($p<0,0001$) и могут быть рассмотрены как протективный признак заболевания OR = 0,24 [CI 95%: 0,14 – 0,43] и OR = 0,38 [CI 95%: 0,24-0,60] соответственно.

Таким образом, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в миграции клеток, механизмах регуляции межклеточных взаимодействий, а также поиск генетических маркеров тяжести течения РСВ-инфекции и ее осложнений являются перспективными в теоретическом и практическом отношении. Полученные результаты позволят расширить представление о патогенезе острого вирус-индуцированного бронхолита у детей, установить генетические маркеры тяжелого и осложненного течения данного заболевания у детей, а также выявить группу пациентов для первоочередной вакцинации против РСВИ.

Выводы

1. Риск развития острого вирусного бронхолита повышен по сравнению со здоровой популяцией у носителей генотипов CC, CT гена IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA гена IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis гена IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro гена TLR-6 249Ser>Pro (rs5743810), GG гена TNF- α 308 G>A (rs1800629).
2. Генотип TT гена IL10-819C>T (rs1800871) ассоциирован с высоким риском развития бактериальных осложнений (пневмонии) при вирусном бронхолите.
3. Носители генотипов AA, CC гена IL10-592C>A (rs1800872) имеют повышенный риск развития тяжелого течения вирусного бронхолита.

Литература

1. Баранов, А.А. Острый бронхолит. Современные подходы к диагностике и терапии / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (4). – С. 441 – 446.
2. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). Georgian medical news. 2017 Mar; 264:43-50.
3. Al Shibli A, Nouredin MB, Al Amri A, et al. Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. The Open Respiratory Medicine Journal. 2021 May; 15(1):7-13.
4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни / А.В. Богданова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 59 – 61. – doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-55-61.
5. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. Infect. Dis. Ther. 2017; 6:37-56.
6. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respi-

ratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5:453-471.

7. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM., Simons JVL, et al. Respiratory syncytial virus-related death in children with down syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39:665-670.

8. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, Qu X. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine.* 2018 Mar;103:57-62. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.028. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29324262; PMCID: PMC7130056.

9. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, et al. Inter-individual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021 Mar 16;e2189. doi: 10.1002/rmv.2234.

10. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, et al. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 20;9(6):e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269.

11. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, et al. Interleukin-6⁻¹⁷ and tumor necrosis factor α^{308} polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Dec;30(12):917-21. doi: 10.1089/jir.2010.0033.

12. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2016 Dec;195(12):1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0.

13. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):14-20. doi: 10.1002/ppul.23489.

14. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799.

15. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, et al. DE Souza AP. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect.* 2017 Mar;145(4):642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648.

16. Щебляков, Д.В. Толл-подобные рецепторы (TLr) и их значение в опухолевой прогрессии / Д.В. Щебляков [и др.] // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). — 2010. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnyeyetseptory-tlr-i-ih-znachenie-v-opuholevoy-progressii> (дата обращения: 07.09.2021).

17. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019;9(7):190109. doi:10.1098/rsob.190109

18. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.

19. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(4):184-198. doi:10.1089/wound.2019.1032.

20. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799

21. Roh DE, Park SH, Choi HJ, Kim YH. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus. *Korean J Pediatr.* 2017;60(9):296-301. doi:10.3345/kjpp.2017.60.9.296.

22. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1021. doi:10.1038/s41598-017-01225-1.

23. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987

24. de Almeida Nagata DE, Demoor T, Ptaschinski C, et al. IL-27R-mediated regulation of IL-17 controls the development of respiratory syncytial virus-associated pathogenesis. *Am J Pathol.* 2014;184(6):1807-1818. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.004.

25. Schnoeller C, Roux X, Sawant D, et al. Attenuated Bordetella pertussis vaccine protects against respiratory syncytial virus disease via an IL-17-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):194-202. doi: 10.1164/rccm.201307-1227OC

26. Mebratu YA, Tesfaigzi Y. IL-17 Plays a Role in Respiratory Syncytial Virus-induced Lung Inflammation and Emphysema in Elastase and LPS-injured Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(6):717-726. doi: 10.1165/rcmb.2017-0265OC

27. Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, et al. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. *PLoS One.* 2016 Jan 7;11(1):e0146526. doi: 10.1371/journal.pone.0146526.

28. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, et al. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J Virol.* 2009;83(3):1492-1500. doi: 10.1128/JVI.00671-08.

29. Puthothu B, Bierbaum S, Kopp MV, et al. Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Mar;20(2):157-63. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00751.x.

References

1. Baranov, A.A. Acute bronchiolitis. Modern approaches to diagnosis and therapy / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko // *Pediatric Pharmacology.* — 2015. — № 12 (4). — P. 441 — 446 (In Russ).

2. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). *Georgian medical news.* 2017 Mar; 264:43-50.

3. Al Shibli A, Nouredin MB, Al Amri A, et al. Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. *The Open Respiratory Medicine Journal.* 2021 May; 15(1):7-13.

4. Respiratory syncytial viral infection with lower respiratory tract damage in hospitalized patients of the first year of life / A.V. Bogdanova [et al.] // *Journal of Infectology.* — 2018. — Т. 10, № 1. — P. 59 — 61. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-55-61 (In Russ).

5. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2017; 6:37-56.

6. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5:453-471.

7. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM., Simons JVL, et al. Respiratory syncytial virus-related death in children with down syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39:665-670.

8. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, Qu X. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine.* 2018 Mar;103:57-62. doi:

10.1016/j.cyto.2017.12.028. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29324262; PMCID: PMC7130056.

9. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, et al. Inter-individual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021 Mar 16;e2189. doi: 10.1002/rmv.2234.

10. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, et al. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 20;9(6):e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269.

11. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, et al. Interleukin-6⁻¹⁷ and tumor necrosis factor α^{30-8} polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Dec;30(12):917-21. doi: 10.1089/jir.2010.0033.

12. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2016 Dec;175(12):1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0.

13. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):14-20. doi: 10.1002/ppul.23489.

14. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799.

15. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, et al. DE Souza AP. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect.* 2017 Mar;145(4):642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648.

16. SHCheblyakov D. V., Logunov D. YU., Tuhvatulin A. I., SHmarov M. M., Narodickij B. S., Gincburg A. L. Toll-like receptors (TLr) and their significance in tumor progression // *Acta Naturae (Russian version)*. 2010. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnye-retseptory-trl-i-ih-znachenie-v-opuholevoy-progressii> (date of request: 07.09.2021) (In Russ).

17. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019;9(7):190109. doi:10.1098/rsob.190109

18. Kuznik, B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions / B.I. Kuznik. — Chita: Express Publishing House, 2010. — 832 p. (In Russ).

19. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(4):184-198. doi:10.1089/wound.2019.1032.

20. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799

21. Roh DE, Park SH, Choi HJ, Kim YH. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus. *Korean J Pediatr.* 2017;60(9):296-301. doi:10.3345/kjp.2017.60.9.296.

22. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1021. doi:10.1038/s41598-017-01225-1.

23. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987

24. de Almeida Nagata DE, Demoor T, Ptaschinski C, et al. IL-27R-mediated regulation of IL-17 controls the development of respiratory syncytial virus-associated pathogenesis. *Am J Pathol.* 2014;184(6):1807-1818. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.004.

25. Schnoeller C, Roux X, Sawant D, et al. Attenuated Bordetella pertussis vaccine protects against respiratory syncytial virus disease via an IL-17-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):194-202. doi: 10.1164/rccm.201307-1227OC

26. Mebratu YA, Tesfaigzi Y. IL-17 Plays a Role in Respiratory Syncytial Virus-induced Lung Inflammation and Emphysema in Elastase and LPS-injured Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(6):717-726. doi: 10.1165/rcmb.2017-0265OC

27. Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, et al. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. *PLoS One.* 2016 Jan 7;11(1):e0146526. doi: 10.1371/journal.pone.0146526.

28. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, et al. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J Virol.* 2009;83(3):1492-1500. doi: 10.1128/JVI.00671-08.

29. Puthothu B, Bierbaum S, Kopp MV, et al. Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Mar;20(2):157-63. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00751.x.

Авторский коллектив:

Бочкарева Лариса Сергеевна — ассистент кафедры детских инфекций Читинской государственной медицинской академии; тел.: 8(3022) 32-00-85 (*114), e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru

Мироманова Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)32-00-85(*114), e-mail: detinf-chita@mail.ru

Мироманов Александр Михайлович — заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(3022)41-11-18; e-mail: miromanov_a@mail.ru

КОМОРБИДНОСТЬ И МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Я.Е. Саранская, Л.М. Киселева, А.А. Сачек
Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Comorbidity and multimorbidity in patients with chronic hepatitis C

Ya.E. Saranskaya, L.M. Kiseleva, A.A. Sachek
Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Резюме

Цель: анализ сопутствующей патологии у пациентов, прошедших курс противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 288 пациентов с диагнозом хронический гепатит С со стадиями фиброза печени от F1 до F4 по шкале METAVIR, различными генотипами, прошедших курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия в период с 2018 по 2021 г.

Результаты: наиболее часто у данных пациентов независимо от гендера и схемы противовирусной терапии было зарегистрировано поражение желудочно-кишечного тракта в виде различных воспалительных заболеваний, а также неалкогольной жировой болезни печени. На втором месте по частоте встречаемости диагностированы заболевания эндокринной системы, в первую очередь за счет развития метаболического синдрома, а также поражения щитовидной железы как внепеченочного проявления хронической HCV-инфекции. Чуть реже отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы. Выявлена взаимосвязь между числом коморбидных заболеваний и индексом массы тела, с увеличением которого прогрессирует стадия фиброза печени.

Заключение: частота коморбидности и мультиморбидности у пациентов с хронической HCV-инфекцией значительно выше, чем у неинфицированных пациентов. Для пациентов с хроническим гепатитом С с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) с избыточной массой тела и ожирением различной степени выраженности характерна наибольшая частота встречаемости сопутствующих заболеваний. Разнообразные внепеченочные проявления хронического гепатита С обуславливают полиморбидный профиль пациента.

Ключевые слова: хронический гепатит С, коморбидность, мультиморбидность, ожирение, фиброз печени.

Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется проблеме коморбидности и мультиморбидности. Данные термины могут использоваться как синонимы, и в то же время авторы разграничи-

Abstract

The aim of the study was to analyze comorbidity in patients who underwent a course of antiviral therapy for chronic hepatitis C with direct antiviral drugs.

Materials and methods: 288 patients diagnosed with chronic hepatitis C with stages of liver fibrosis from F1 to F4 according to the METAVIR scale, various genotypes, who underwent antiviral therapy with direct antiviral drugs in the period from 2018 to 2021, were under observation, with an analysis of comorbid and multimorbid diseases.

Results of the study: most often in these patients, regardless of gender and antiviral therapy regimen, lesions of the gastrointestinal tract were registered in the form of various inflammatory diseases, as well as non-alcoholic fatty liver disease. In second place in terms of frequency of occurrence, diseases of the endocrine system were diagnosed, primarily due to the development of metabolic syndrome, as well as damage to the thyroid gland, as an extrahepatic manifestation of chronic HCV infection. Slightly less marked diseases of the cardiovascular system. A relationship was found between the number of comorbid diseases and the body mass index, with an increase in which the stage of liver fibrosis progresses.

Conclusions: The frequency of comorbidity and multimorbidity in patients with chronic HCV infection is significantly higher than in uninfected patients. Patients with chronic hepatitis C with advanced stages of liver fibrosis (F3 and F4 according to the METAVIR scale) with overweight and obesity of varying severity are characterized by the highest incidence of comorbidities. A variety of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C determine the polymorbid profile of the patient.

Key words: chronic hepatitis C, comorbidity, multimorbidity, obesity, liver fibrosis.

вают данные понятия. Таким образом, коморбидность — совокупность заболеваний с общим патогенезом развития, а мультиморбидность — совокупность заболеваний, не связанных общим механизмом [1, 2]. Увеличение продолжительности

жизни, повышение уровня качества медицинской помощи и ее доступности приводят к увеличению числа сопутствующих патологий, приводящих к прогрессированию и утяжелению основного заболевания.

Колоссальный ущерб бюджету нашей страны наносят инфекционные заболевания, в том числе и хронический гепатит С (ХГС), который в 2019 г. составил 1 792 327,7 тыс. рублей [3]. Сегодня возрастает интерес ученых и, соответственно, число научных статей, посвященных изучению вопроса коморбидности и мультиморбидности ХГС и таких заболеваний, как метаболический синдром (МС), поражения сердечно-сосудистой и нервной системы, в которых подтверждается роль вируса гепатита С (ВГС) как одного из этиологических факторов [4–7]. У пациентов с HCV-инфекцией коморбидность встречается в 63% случаев, а мультиморбидность в 50%, тогда как при продвинутых стадиях фиброза или циррозе печени частота выявления коморбидности увеличивается до 85% [8–10]. Коморбидная патология может оказывать огромное влияние на прогрессирование фибротического процесса в печени, даже после полной эрадикации ВГС и получения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [9]. Имеется все больше данных, что HCV-инфекция влияет на метаболизм глюкозы. В мета-анализе, проведенном с 2010 по 2019 г., с высокой степенью доказательности выявлена более частая регистрация сахарного диабета (СД) 2 типа у пациентов, инфицированных ВГС, по сравнению с неинфицированными пациентами, при сравнении внутри группы пациентов с ХГС, СД встречался чаще у больных с декомпенсацией цирроза печени [11]. СД 2 типа может рассматриваться как внепеченочное проявление ХГС, так как доказана способность вируса к внепеченочной репликации, в том числе и в клетках поджелудочной железы. В то же время у пациентов без значимого фибротического изменения печени зарегистрирована инсулинорезистентность и развитие МС, приводящего к стеатозу печени, процент встречаемости которого выше у пациентов с 3а генотипом, что связывают с действием самого вируса. В работе Эсауленко Е.В., опубликованной в 2021 г., представлены данные за наблюдением 700 пациентов у которых преобладающей патологией стало поражение поджелудочной железы и желчевыводящих путей у 30%, скрытый гепатит у 19%, в то время как СД 2 типа диагностирован только у 4,6% [9]. ВГС активизирует системное воспаление и приводит к оксидантному стрессу, что, в свою очередь, способствует развитию атеросклеротических изменений, являясь фактором риска по заболеваниям сердечно-сосудистой системы [12, 13]. В другом ретроспективном исследовании лидирующую позицию по сопутствующей патологии за-

няли СД 21,5%, заболевания почек 17,9% и поражения дыхательной системы 16,3% [14]. Коморбидная и мультиморбидная патология может снижать эффективность препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), по сравнению с моноинфекцией ВГС с 96,1% до 90,3% [15].

Цель исследования — анализ сопутствующей патологии у пациентов, прошедших курс противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Задачи исследования — выявление взаимосвязи между количеством сопутствующих заболеваний, индексом массы тела (ИМТ) и стадией фиброза печени у пациентов с ХГС.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 288 пациентов с диагнозом «Хронический гепатит С» со стадиями фиброза печени от F1 до F4 по шкале METAVIR, различными генотипами, проходящими курс противовирусной терапии (ПВТ) ПППД в период с 2018 по 2021 г., с выполнением анализа коморбидных и мультиморбидных заболеваний. Критерии включения: подтвержденный диагноз ХГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВГС, определение стадии фиброза печени, активности процесса, наличие выписки из амбулаторной карты с установленными заболеваниями. Критерии исключения: пациенты с низкой комплаентностью, декомпенсированным циррозом печени с невозможностью медикаментозной коррекции состояния перед стартом ПВТ.

Стадия фиброза и степень стеатоза диагностированы с помощью комплексного фибросканирования печени на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковыми датчиками (M+ и XL+), Echosens (Франция). Для градации стадий использовали универсальные шкалы. Для определения достоверности факторов риска рассчитаны параметры отношения шансов (ОШ).

Результаты исследования

Пациенты с ХГС были разделены на 2 группы в зависимости от схемы ПВТ ПППД: дасабувир + омбитасвир + паритапревир/ритонавир (ДСВ; ОБВ + ПТВ/р) и глекапривир + пибрентасвир (ГЛЕ + ПИБ), из которых 159 мужчин и 121 женщина (1 группа — 209 человек, 2 группа — 79 человек). HCV-инфицированные проходили лечение за счет средств ОМС. Особой трудностью в их лечении являлось наличие коморбидной или мультиморбидной патологии различной сложности, которая выявлена у 211 человек. Длительность терапии зависела от генотипа ВГС, стадии фиброза печени,

наличия в анамнезе курса терапии интерферонами в сочетании с рибавирином, закончившегося неудачей. В практически равном процентном соотношении диагностирована сопутствующая патология в 1 группе – 70,33% (147 человек), во 2 группе – 81,01% (64 человека). Внутри групп по гендеру распределение было различным: в 1 группе коморбидность чаще встречалась у женщин по сравнению с мужчинами (75,51% и 65,77% соответственно), во 2 группе отмечена противоположная тенденция – преобладали мужчины 83,33% против 75,51% у женщин ($p < 0,05$).

Поражения систем органов представлены на рисунке 1.

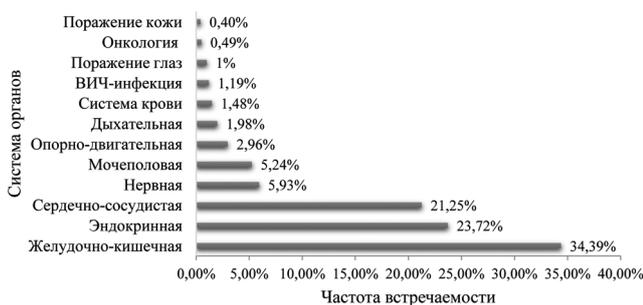


Рис. 1. Коморбидные заболевания у пациентов с ХГС, прошедших курс ПВТ

Наиболее часто у пациентов диагностировано поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): в 1 группе пациентов в 30,77%, во 2 – в 41,67%, самой часто встречающейся патологией стали воспалительные заболевания на разных уровнях поражения независимо от гендера. На втором месте неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) различной степени в 1 группе пациентов частота встречаемости составила 9,62%, во 2 – 6,74%. В каждой группе наиболее часто диагностируемым стал стеатоз 2 степени как у женщин, так и у мужчин ($p < 0,05$). Ко-инфекция хронического гепатита В выявлена у 2 мужчин (0,63%) из 1 группы.

На втором месте по частоте встречаемости – поражение эндокринной системы за счет МС, представленным предожирением и ожирением различной степени выраженности: 1 группа – 19,67%; 2 группа – 16,67%. На втором месте в этой группе диагностирован СД в 1 группе в 1,92%; во 2 группе в 2,98%, также отмечено нарушение толерантности к углеводам у мужчин 2 группы 2,2%. Выявлено поражение щитовидной железы у женщин в обеих группах, отсутствующее у мужчин. Коморбидность представлена гипотериозом, аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом, гипотериозом, эутириозом, гиперпаратиреозом, тиреотоксикозом. Заболевания щитовидной железы в большинстве случаев принято рассматривать как

внепеченочное проявление ХГС, а не коморбидную патологию [16].

Поражение сердечно-сосудистой системы зафиксировано в 1 группе пациентов в 23,96%, во 2 – в 15,77%, в обеих группах пациентов данные заболевания чаще встречались у женщин. Самой распространенной патологией стала артериальная гипертензия: в 1 группе она диагностирована у 10,06% пациентов; во 2 группе – у 4,46%. Следующим заболеванием стала ишемическая болезнь сердца, зарегистрированная в 1 группе у 5,47% человек, во 2 группе – у 5,65%, нозология чаще отмечена у женщин ($p < 0,05$). Хроническая сердечная недостаточность в 1 группе составила 3,25%, во 2 группе – 2,68%.

Ко-инфекция ВИЧ отмечена у 11 пациентов из 1 группы (1,63%), из которых 7 мужчин (2,22%) и 4 женщины (1,12%); во 2 группе – у 1 мужчины (0,55%) с общей распространенностью 0,3%.

Заболевания нервной системы в 1 группе диагностированы в 4,29% в практически равном соотношении у мужчин и женщин, подобное соотношение выявлено и во 2 группе пациентов – 9,23% в общей когорте. Наиболее часто встречающимся заболеванием стала энцефалопатия различного генеза: в 1 группе пациентов она отмечена у 0,89%, во 2 группе – 3,87%.

Заболевания мочеполовой системы в 1 группе отмечены у 5,33% пациентов; во 2 группе – у 5,06%. Лидирующая нозология – пиелонефрит, преобладающий в 1 группе с общей частотой встречаемости – 1,18%; во 2 группе данное заболевание диагностировано у 1,1% мужчин. В 1 группе пациентов в 1,18% случаев диагностирована мочекаменная болезнь, во 2 группе данное заболевание выявлено у 3,87% мужчин.

Поражения опорно-двигательной системы в 1 группе пациентов отмечены у 12,93% пациентов, во 2 группе – у 6,25%. Остеохондроз – наиболее часто встречающееся заболевание, у пациентов 1 группы он диагностирован в 6,8% случаев, во 2 группе – в 3,125% случаев.

Поражения дыхательной системы встречались в 1 группе пациентов у 2,37%, во 2 группе – в 1,19% случаев. Преобладающей нозологией стала бронхиальная астма с общей частотой встречаемости в 1 группе у 1,18% пациентов, во 2 группе – в 0,65% случаев.

Заболевания крови диагностированы в 1 группе пациентов с общей распространенностью 1,33%; во 2 группе встречаемость составила 1,79%, в обеих группах нозологии чаще отмечены у женщин ($p < 0,05$). Анемия зафиксирована в 0,89% в 1 группе у 6 женщин (1,66%), во 2 группе – в 1,19% случаев, из них 3 женщины (1,94%).

Заболевания глаз отмечены в 1 группе с общей распространенностью 1,48%, во 2 группе не за-

фиксированы. По гендеру частота встречаемости составила по 50%. Среди поражений глаз преобладала глаукома у 3 пациентов – 0,44%.

Поражения кожи отмечены в 1 группе у 3 пациентов (0,44%), во 2 группе – у 1 (0,3%), которые представлены псориазом, являющимся одним из часто встречающихся внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. В каждой из групп преобладали мужчины ($p < 0,05$).

Онкологические заболевания диагностированы в каждой группе у женщин (1 группа 0,84%, 2 группа – 1,29%); доля общей распространенности составила 0,44% и 0,6% соответственно.

Выявлена взаимосвязь между числом мультиморбидных заболеваний и ИМТ у пациентов ХГС на ПВТ ПППД (рис. 2).

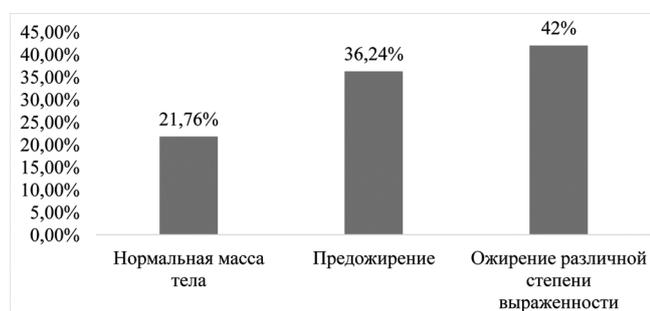


Рис. 2. Мультиморбидность в зависимости от индекса массы тела у пациентов с хроническим гепатитом С

Пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с нормальным ИМТ от 18 до 24,9 кг/м², пациенты с предожирением – ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², пациенты с различной степенью ожирения – ИМТ от 30 кг/м² и более. Общее число мультиморбидных заболеваний составило 156 нозологий и варьировало от 1 до 9 на 1 пациента из 1 группы; для пациентов из 2 группы эта цифра составила 260 нозологий и менялась от 1 до 11 (ОШ = 2,011; 95% ДИ: 1,363 – 2,965); для пациентов с ожирением число мультиморбидных заболеваний составило 301 и менялось у 1 пациента от 1 до 13 заболеваний (ОШ = 2,450; 95% ДИ: 1,671 – 3,592). Доля пациентов с продвинутой стадией фиброза (F3 – F4 по шкале METAVIR) в 1 группе составила 49,21%, во 2 группе – 72,37%, в 3 группе – 72,5% ($p < 0,05$), что также может быть расценено как один из факторов, влияющих на число коморбидных заболеваний [9].

Обсуждение

Частота коморбидности и мультиморбидности у пациентов с хронической HCV-инфекцией значительно выше, чем у неинфицированных пациентов. Лидирующую позицию поражения ЖКТ у пациентов можно объяснить более прицельным исследованием данной системы, так как при выявле-

нии стадии фиброза печени F4 по шкале METAVIR выполняется фиброгастродуоденоскопия, 100% наблюдаемых перед стартом ПВТ выполняли ультразвуковое исследование брюшной полости. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени стала возможной после внедрения в широкую практику транзистентной эластометрии, которая стала использоваться с 2019 г. Таким образом, частота встречаемости данного заболевания может быть несколько выше, с учетом ИМТ. Явления стеатоза печени связаны с прямым механизмом действия ВГС (3 генотип, усиление липогенеза в печени, снижение экспорта жиров, снижение бета-окисления жирных кислот) и непрямым (индуцированный HCV-инфекцией и метаболическим синдромом – инсулинорезистентностью) [17]. Немногочисленность пациентов с ко-инфекцией ВИЧ связана с тем, что ПВТ ХГС данная когорта пациентов получает на базе Областного центра профилактики и борьбы со СПИД.

Заключение

Наиболее часто встречающимися патологиями стали воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром (неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет), артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Особое внимание обращает на себя поражение щитовидной железы, которое может рассматриваться как внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции у женщин. Для пациентов с хроническим гепатитом С с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) с избыточной массой тела и ожирением различной степени выраженности характерна наибольшая частота встречаемости коморбидности и мультиморбидности. Разнообразные внепеченочные проявления ХГС обуславливают полиморбидный профиль пациента. Всестороннее знание специалистами разных профилей проблемы HCV-инфекции и мультидисциплинарный подход к ведению пациента с данной патологией определяют итоговый успех лечения.

Литература

1. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (2). – С. 65–69. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69> (дата обращения: 29.04.2022).
2. Тарловская, Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. / Е.И. Тарловская // Кардиология. – 2018. – № 58 (9S). – С. 29–38. – URL: <https://doi.org/10.18087/cardio.2562> (дата обращения: 29.04.2022).
3. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до

начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — № 16 (3) — С. 37–45. — URL: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45> (дата обращения: 29.04.2022).

4. Cooper, C. L., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. L. Cooper., C. Galanakis, J. Donelle, J. C. Kwong, R. Boyd, L. Boucher, C. E. Kendall. // *BMC Infect Dis.* — 2019. — 19 (1): 712. — URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6> (дата обращения: 30.04.2022).

5. Chen, Y. Different hepatitis C virus infection status show a significant risk of developing type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. / Y. Chen, Ji. Hanzhen, Shao Jianguo et al. // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2020. — Jul;65(7):1940-1950. — URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7> (дата обращения: 30.04.2022).

6. Ciancio, A. Long-term follow-up of diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis C successfully treated direct-acting antiviral agents / A. Ciancio, D.G. Ribaldone, A. Dotta et al. // *Liver international* — 2021. — Vol. 41 №2 — P. 276–287. — URL: <https://doi.org/10.1111/liv.14676> (дата обращения: 30.04.2022).

7. Wen, D. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis / D. Wen, X. Du, J.-Z. Dong, et al. // *European Journal of Internal Medicine.* — 2019. — May;63:69–73. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.004> (дата обращения: 01.05.2022).

8. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — № 10 (4). — С. 6–13. — URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13> (дата обращения: 01.05.2022).

9. Эсауленко, Е.В. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С / Е.В. Эсауленко [и др.] // Медицинский алфавит. — 2021. — № 1. — С. 66–70. — URL: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-66-70> (дата обращения: 01.05.2022).

10. Cooper, C., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. Cooper, C. Galanakis, J. Donelle, et al. // *BMC Infect Dis.* — 2019. — 19:712. — URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6> (дата обращения: 30.04.2022).

11. Chen, Y., Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. / Y. Chen, Ji. Shao, J. Jia, Y. Bao, Q. Zhu, J. Zhang, L. & Y. Shen. // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2020. — 65(7), P.1940-1950. — URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7> (дата обращения: 02.05.2022).

12. Labenz, C., Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. / C. Labenz, Y. Huber, E. Kalliga, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2018. — 48(10):1109-16. — URL: <https://doi.org/10.1111/apt.14976> (дата обращения: 02.05.2022).

13. Wen, D., Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. / D. Wen, X. Du, J.Z. Dong, C.S. Ma. // *Eur J Intern Med.* — 2019. — May;63:69-73. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.004> (дата обращения: 02.05.2022).

14. Garrido-Esteba, M, Co-infections, comorbidities, and alcohol o other substances abuses in chronic hepatitis C-related hospitalisations in Spain/ M. Garrido-Esteba , R. Herruzo , J. Flores-Herrera. // *Gastroenterol Hepatol.* — 2022. — Jan 19; S0210-5705(22)00005-X. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.01.002> (дата обращения: 02.05.2022).

15. Salamat, A. , Impact of HIV and chronic kidney disease comorbidities on hepatitis C treatment choices, drug-drug interactions and hepatitis C cure / A. Salamat , T. Ur-Rehman, E.

Lougher , D. Mutimer , A.Mashhood , V. Paudyal // *Int.J.Clin. Pharm.* — 2020. — Apr;42(2):515-526. — URL: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00994-6>. (дата обращения: 02.05.2022).

16. Никонорова, М.А. Варианты патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С / М.А. Никонорова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — № 22 (4). — P. 172–177. — URL: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-4-172-177> (дата обращения: 02.05.2022).

17. Petta, S., Extrahepatic manifestations of chronic viral C hepatitis / S. Petta, A. Craxi // *Gastroenterol Clin.* — 2020. — N49: P. 347–360. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.012> (дата обращения: 02.05.2022).

References

1. Drapkina, O.M. Komorbidnost', mul'timorbidnost', dvojnnoj diagnoz — sinonimy ili raznye ponjatija? / O.M. Drapkina, A.M. Shutov, E.V. Efremova // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* — 2019. — 18(2):65-69. — URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69> (data obrashhenija: 29.04.2022).

2. Tarlovskaja, E.I. Komorbidnost' i polimorbidnost' -sovremennaja traktovka i nasushhnye zadachi, stojashhie pered terapevticheskim soobshhestvom. / E.I. Tarlovskaja // *Kardiologija.* — 2018. — 58(9S):29-38. — URL: <https://doi.org/10.18087/cardio.2562> (data obrashhenija: 29.04.2022).

3. Pimenov, N.N. Gepatit S i ego ishody v Rossii: analiz zabolevaemosti rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy jeliminacii infekcii / N.N. Pimenov, S.V. Komarova, I.V. Karandashova, N.N. Capkova, E.V. Volchkova, V.P. Chulanov // *Infekcionnye bolezni.* — 2018. — 16 (3) — S. 37–45. — URL: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45> (data obrashhenija: 29.04.2022).

4. Cooper, C. L., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. L. Cooper., C. Galanakis, J. Donelle, J. C. Kwong, R. Boyd, L. Boucher, C. E. Kendall. // *BMC Infect Dis.* — 2019. — 19 (1): 712. — URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6> (дата обращения: 30.04.2022).

5. Chen, Y. Different hepatitis C virus infection status show a significant risk of developing type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. / Y. Chen, Ji. Hanzhen, Shao Jianguo et al. // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2020. — Jul;65(7):1940-1950. — URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7> (дата обращения: 30.04.2022).

6. Ciancio, A. Long-term follow-up of diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis C successfully treated direct-acting antiviral agents / A. Ciancio, D.G. Ribaldone, A. Dotta et al. // *Liver international* — 2021. — Vol. 41 №2 — P. 276–287. — URL: <https://doi.org/10.1111/liv.14676> (дата обращения: 30.04.2022).

7. Wen, D. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis / D. Wen, X. Du, J.-Z. Dong, et al. // *European Journal of Internal Medicine.* — 2019. — May;63:69–73. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.004> (дата обращения: 01.05.2022).

8. Zhdanov, K. V., Jeliminacija HCV-infekcii: istorija s prodolzheniem / K. V. Zhdanov, K. V. Kozlov, V. S. Sukachev, S. M. Zaharenko, S. S. Karjakin, A. V. Saulevich, D. Ju. Lobzin, M. V. Jaremenko, K. S. Ivanov, Ju. I. Ljashenko, V. E. Karev, Ju. F. Zaharkiv, Ju. I. Bulan'kov // *Zhurnal infektologii.* — 2018. — 10 (4): 6–13. — URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13> (data obrashhenija: 01.05.2022).

9. Jesaulenko, E.V., Rasprostranennost' komorbidnosti pri hronicheskom virusnom gepatite S. / E.V. Jesaulenko, K. E. Novak,

V. V. Basina, A. A. Dzemova, R. A. Ganchenko // *Medicinskij alfa-vit.* — 2021. — (1):66-70. — URL: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-66-70> (дата обращения: 01.05.2022).

10. Cooper, C., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. Cooper, C. Galanakis, J. Donelle, et al. // *BMC Infect Dis.* — 2019. — 19:712. — URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6> (дата обращения: 02.05.2022).

11. Chen, Y., Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. / Y. Chen, Ji. Shao, J. Jia, Y. Bao, Q. Zhu, J. Zhang, L. & Y. Shen. // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2020. — 65(7), P.1940-1950. — URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7> (дата обращения: 02.05.2022).

12. Labenz, C., Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. / C. Labenz, Y. Huber, E. Kalliga, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2018. — 48(10):1109-16. — URL: <https://doi.org/10.1111/apt.14976> (дата обращения: 02.05.2022).

13. Wen, D., Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. / D. Wen, X. Du, JZ. Dong, CS. Ma. // *Eur J Intern Med.* — 2019. — May;63:69-73. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.004> (дата обращения: 02.05.2022).

14. Garrido-Esteba, M, Co-infections, comorbidities, and alcohol o other substances abuses in chronic hepatitis C-related hospitalisations in Spain/ M. Garrido-Esteba , R. Herruzo , J. Flores-Herrera. // *Gastroenterol Hepatol.* — 2022. — Jan 19; S0210-5705(22)00005-X. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.01.002> (дата обращения: 02.05.2022).

15. Salamat, A. , Impact of HIV and chronic kidney disease comorbidities on hepatitis C treatment choices, drug-drug interactions and hepatitis C cure / A. Salamat , T. Ur-Rehman, E. Lougher , D. Mutimer , A.Mashhood , V. Paudyal // *Int.J.Clin. Pharm.* — 2020. — Apr;42(2):515-526. — URL: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00994-6>. (дата обращения: 02.05.2022).

16. Nikonorova, M.A., Varianty patologii shhitovidnoj zhelezy u pacientov s hronicheskim gepatitom C. / M.A. Nikonorova, N. S. Lubskaia, E. V. Volchkova, E. A. Nemilostiva, O. I. Matros // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* — 2017. — 22 (4): P. 172–177. — URL: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-4-172-177> (дата обращения: 02.05.2022).

17. Petta, S., Extrahepatic manifestations of chronic viral C hepatitis . / S. Petta, A. Craxi // *Gastroenterol Clin.* — 2020. — N49: P. 347–360. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.012> (дата обращения: 02.05.2022).

Авторский коллектив:

Саранская Яна Евгеньевна — ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней Ульяновского государственного университета; тел.: +7-996-642-51-99, e-mail: ms.saranskaya@mail.ru

Киселева Любовь Михайловна — профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней Ульяновского государственного университета, д.м.н.; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru

Сачек Анна Александровна — студентка 6 курса лечебного дела Ульяновского государственного университета, e-mail: sachek.a.15@mail.ru

ОЦЕНКА ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДО НАЧАЛА АРТ

Д.М. Урунова¹, З.И. Ахмеджанова²

¹Республиканский специализированный научно-практический центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

²Институт иммунологии и геномики человека, Ташкент, Узбекистан

Assessment of the comorbidity index in HIV-infected patients before ART

D.M. Urunova¹, Z.I. Akhmedzhanova²

¹Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Institute of Immunology and Human Genomics, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: оценить коморбидные состояния у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование были включены 779 ВИЧ-инфицированных пациентов старше 18 лет, выявленных в разные годы до начала антиретровирусной терапии, находящихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД. Проведен анализ возрастной структуры пациентов и стадии ВИЧ-инфекции, анализ индекса коморбидности в зависимости от возраста и количества CD4-лимфоцитов до начала антиретровирусной терапии, выявлены основные преобладающие вторичные и сопутствующие заболевания. Индексом коморбидности пациентов оценивали с помощью индекса Charlson для оценки отдаленного прогноза больных.

В результате исследования было выявлено, что большинство пациентов имели коморбидные заболевания (82%), что ассоциировано с высоким индексом коморбидности. Высокий индекс коморбидности был выявлен по мере повышения возраста пациентов (индекс коморбидности 6 и более у 85% пациентов старше 60 лет). Среди пациентов младше 40 лет у 59,25% был также выявлен индекс коморбидности 6 и более баллов, что ассоциировалось с плохим прогнозом жизни.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, индекс коморбидности, антиретровирусная терапия, CD4-лимфоциты.

Введение

Несмотря на многолетний опыт изучения ВИЧ/СПИД учеными всего мира, ВИЧ-инфекция по-прежнему остается серьезной мировой проблемой, которая влияет на все стороны жизни общества, увеличивая смертность, качество, продолжительность жизни и трудоспособность населения [1]. По данным ВОЗ, на сегодняшний день этот вирус унес 36,3 млн [27,2–47,8 млн] человеческих жизней. По состоянию на 2020 г. в мире, согласно оценкам, насчитывалось 37,7 млн [30,2–45,1 млн] человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. В 2020 г.

Abstract

The purpose of the study: To evaluate comorbid conditions in patients with HIV-infection.

Materials and methods. The study included 779 HIV-infected patients, over 18 years old, identified in different years before the start of ART, who are on dispensary registration at the republican center for combating AIDS, were examined. The analysis of the age structure, the stage of HIV infection of patients and the analysis of the comorbidity index (CI) depending on the age and the number of CD4 lymphocytes before the start of antiretroviral therapy (ART) were conducted. The main predominant secondary and concomitant diseases were identified. CI of patients were evaluated by using the Charlson index to assess the long-term prognosis of patients.

As a result of the study, it was revealed that the majority of patients had comorbid diseases (82%), which is associated with high CI. High CI was detected as increasing patients' age (CI 6 or more in 85% of patients over 60 years of age). However, 59.25% of patients under 40 years had CI 6 or more points, which was associated with a poor prognosis of life.

Key words: HIV infection, comorbidity index, antiretroviral therapy, CD4 lymphocytes.

от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 680 000 [480 000–1,0 млн] человек и еще 1,5 млн [1,0–2,0 млн] человек заразились ВИЧ.

В связи с появлением антиретровирусной терапии (АРТ) данное заболевание перешло в разряд хронических контролируемых инфекций [2, 3]. Увеличение продолжительности жизни увеличило и количество заболеваний, сопровождающих данное заболевание и отягощающих его течение. По данным ряда исследователей, в последние годы ВИЧ-инфекция приобретает новое качество, при котором увеличиваются коморбидные заболевания,

отягощённые различными оппортунистическими инфекциями и хроническими заболеваниями со стороны различных систем организма [4–11], растет количество пациентов на продвинутых стадиях инфекции, требующих назначения АРТ [12, 13].

Коморбидные состояния — это сочетание двух или нескольких протекающих одновременно заболеваний, характерных для многих хронических патологических процессов, которые оказывают негативное влияние на качество жизни и увеличивают вероятность летального исхода, ухудшая прогноз заболевания. Отсутствие специфической профилактики при ВИЧ-инфекции, дорогостоящее лечение, социально-экономические последствия дают право отнести это заболевание к глобальным проблемам человечества.

Цель исследования — оценить коморбидные состояния у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Задачи исследования:

1. Анализ возрастной структуры ВИЧ-инфицированных пациентов.
2. Анализ индекса коморбидности (ИК) Charlson у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ.
3. Оценка ИК в зависимости от количества CD4 лимфоцитов.
4. Выявление основных преобладающих сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы амбулаторные карты 779 ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных в разные годы до начала АРТ и находящихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД. Диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен с учетом результатов исследований методами ИФА и иммуноблота, диагноз сопутствующей патологии устанавливался по результатам клинических, лабораторных, инструментальных исследований. В исследовании анализировали структуру и частоту конкурирующих, сопутствующих перенесенных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. В исследование включались пациенты методом случайной выборки старше 18 лет, с различными сроками заболевания. Распределение пациентов по возрасту производилось с использованием классификации ВОЗ: 18 лет — молодой, 45–59 лет — средний, 60 лет — 74 года — пожилой, 75–90 лет — старческий. Стадия ВИЧ-инфекции установлена на основании утвержденных Министерством здравоохранения Республики Узбекистан адаптированных национальных клинических протоколов ВОЗ [14]. Учитывались стадии ВИЧ-инфекции, число CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка, СПИД-индикаторные и сопутствующие

заболевания, коморбидный индекс. ИК пациентов оценивали с помощью индекса Charlson, который используется для оценки отдаленного прогноза больных с длительными сроками наблюдения, который позволяет рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие 10 лет. Расчет ИК производится по суммированию баллов определенных заболеваний и добавляется по 1 баллу на каждую декаду жизни после 40-летнего возраста [15, 16].

В зависимости от наличия или отсутствия коморбидных заболеваний пациенты были разделены на следующие группы: 1) пациенты без коморбидных заболеваний; 2) пациенты с коморбидными заболеваниями: ИК 1–4 балл, ИК 6 и более баллов. Для статистической обработки данных использовали методы описательной и сравнительной статистики при помощи программ Microsoft Excel 2010. При формировании вариационного ряда считывалось наименьшее и наибольшее значение, определялись средние величины, а также ошибка. Для графического представления полученных при обработке данных использовались программные продукты Microsoft. При сравнении независимых выборок для определения достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни (при распределении, отличном от нормального). Отклонение нулевой гипотезы происходило при пороговом уровне статистической значимости $p = 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Среди исследуемых пациентов большинство составили мужчины (87%), по сравнению с женщинами (13%). Средний возраст составил $42,13 \pm 0,34$ года.

При анализе возрастной структуры было выявлено, что 71% пациентов были в группе самого трудоспособного возраста: 30–49 лет (35% в группе 30–39 и 36% в группе 40–49 лет соответственно) (рис. 1). Аналогичные исследования различных авторов также показывают, что большинство боль-

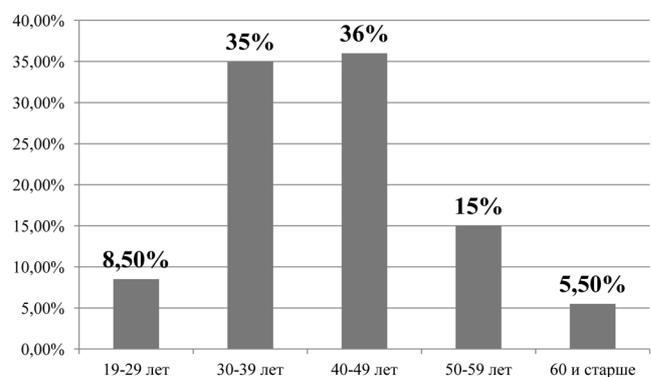


Рис. 1. Возрастная структура анализируемых ВИЧ-инфицированных пациентов

ных ВИЧ-инфекцией находятся в трудоспособном возрасте [1].

Нами была оценена тяжесть ВИЧ-инфекции до антиретровирусной терапии. До начала АРТ 89% (n = 692) пациентов находились на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (рис. 2) и нуждались в оказании высокоспециализированной медицинской помощи (из них 62% в третьей и 27% в четвертой стадии ВИЧ-инфекции). Нужно принять во внимание, что увеличение количества пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ инфекции приводит к росту государственных расходов на медикаментозное лечение и социальную поддержку [17]. На ранних стадиях заболевания было всего 11,2% (n = 87) пациентов, из них у 7,5% (n = 57) первая стадия и 3,5% (n = 30) вторая стадия), что достоверно меньше ($P < 0,001$) количества пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, что указывает на необходимость оптимизации диагностики ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания. Необходимо обследовать на ВИЧ-инфекцию всех пациентов с неясным диагнозом, обратившихся к

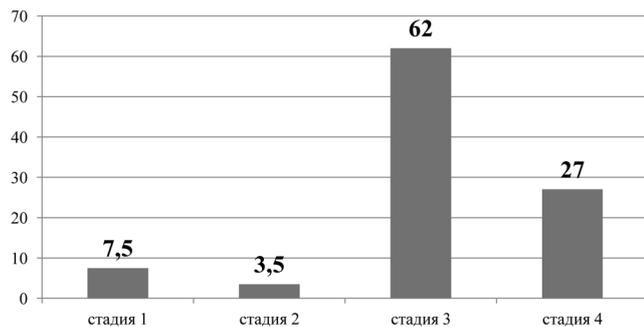


Рис. 2. Клинические стадии у ВИЧ-инфицированных пациентов

любому специалисту, также обратить внимание на ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции.

Среднее значение CD4-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов составило $212,9 \pm 5,8$ кл/мкл. Глубокая иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток в 1 мкл крови) до начала АРТ наблюдалась у 404 пациентов (52%), что было достоверно больше количества пациентов (239) с уровнем CD4 лимфоцитов от 202 до 349 клеток в 1 мкл крови ($P < 0,001$), которые составили 31% от общего числа исследованных (рис. 3). Среди пациентов с глубокой иммуносупрессией у 320 (79%) пациентов обнаружены более низкие показатели CD4-лимфоцитов (CD4-лимфоциты меньше 100 клеток в 1 мл крови), что ассоциировано с тяжёлыми оппортунистическими инфекциями.

Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции — это 2 и более заболевания у 1 пациента, которые оказывают отрицательное влияние друг на друга. В разные периоды заболевания «взаимовлияние

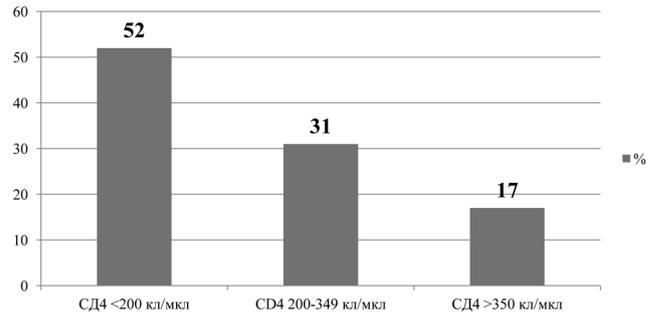


Рис. 3. Доля пациентов с различными уровнями CD4-лимфоцитов до начала АРТ (n = 779)

сочетанных заболеваний друг на друга может быть различным» [8]. При ВИЧ-инфекции развивается хроническое воспаление с поражением иммунокомпетентных клеток. Поэтому для ВИЧ-инфекции присущи различные коморбидные состояния, как при многих хронических заболеваниях [9, 10].

Анализ индекса коморбидности Charlson у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ, показал, что количество пациентов с наличием коморбидных заболеваний составило 82,3% (n = 641), что было достоверно больше, по сравнению с пациентами без коморбидных заболеваний 17,7% (n = 138) (рис. 4).

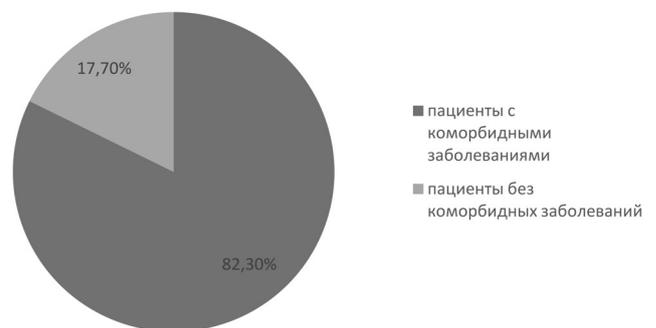


Рис. 4. Частота коморбидных заболеваний у пациентов ВИЧ-инфекцией (n = 779)

У 73,7% (n = 574) пациентов ИК составил 6 и более баллов, у 0,2% (2) — 4 балла, у 0,4% (3) — 3 балла у 1,6% (13) — 2 балла, у 6,1% (48) — 1 балл, у 17,7% (138) коморбидных состояний не выявлено.

Анализ возрастного состава в зависимости от индекса коморбидности показал, что среди пациентов младше 40 лет (339 пациента) у 201 (59,2%) ИК был 6 и более баллов.

У всех пациентов в возрасте 60 лет и старше были выявлены коморбидные заболевания, причем у 29 (85%) ИК составил 6 и более баллов.

Таким образом, рост индекса коморбидности был выявлен по мере повышения возраста пациентов, однако даже в молодом возрасте у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ обнаружен высокий ИК (рис. 5).

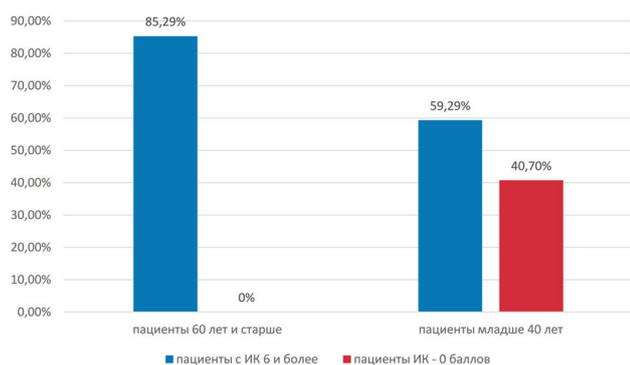


Рис. 5. Сравнительный анализ индекса коморбидности в зависимости от возраста пациентов

Среднее значение ИК у пациентов старше 60 лет составило $9,1 \pm 0,003$ балла, а у пациентов младше 40 лет — $6,0 \pm 0,004$ балла.

Анализ ВИЧ-ассоциированных заболеваний, которые развиваются на фоне иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ инфекцией (табл.) выявил, что наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями и вторичными заболеваниями являются: заболевания полости рта и языка у 81% (631) пациентов (в том числе кандидоз полости рта и глотки в 52% (406) случаев, ангулярный хейлит — у 19,3% (150), рецидивирующие язвенные стоматиты — у 7,3% (57), волосистая лейкоплакия полости

рта и языка — у 2,1% (17). Потеря массы тела выявлена у 40% пациентов, из них потеря массы тела более 10% была выявлена в 37% случаев (289), ВИЧ-кахекия — в 4,4% (33) случаев. Хроническая диарея была установлена в 44,3% (345) случаев. Заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ) 1/2 типа, были выявлены у 232 пациентов (29,7%), пневмоцистная пневмония (ПЦП) — у 19 пациентов (2,4%), онкологические заболевания (саркома Капоши, лимфомы, рак шейки матки, опухоль мозга) установлены у 60 пациентов, что составило 7,7% от общего числа исследуемых, цитомегаловирусный (ЦМВ) ретинит — у 10 пациентов (1,2%), ВИЧ-энцефалопатия — у 144 пациентов (18,5%), туберкулез — у 126 пациентов (16,2%). По данным исследователей Армении, Киргизии, показатели ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов выявлялись в 14,6–17,1%, как и в Узбекистане [19]. Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ у 75,4% (95) установлен легочной туберкулез, у 24,6% (31) — внелегочной туберкулез, у 3,9% (5) — диссеминированный туберкулез легких, у 0,8% (1) — туберкулез периферических лимфатических узлов, у 1,6% — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 1,5% (2) — генерализованный туберкулез, у 2,3% (3) — с вовлечением мочеполовой системы и кишечника.

Таблица

Наиболее распространенные оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=779)

Оппортунистические инфекции	Количество пациентов	%
Потеря массы тела (ПМТ)	313	40,1
Потеря массы тела до 10% (из 779/из 313)	24	3,08 / 7,6
Потеря массы тела более 10% (из 779/из 313)	289	37,0/ 92,33
ВИЧ-кахекия (из 313)	35	11,2
Заболевания полости рта и глотки	631	81,0
Рецидивирующие язвенные стоматиты	57	7,3
Волосатая лейкоплакия языка	17	2,1
Кандидоз полости рта и глотки	406	52,1
Ангулярный хейлит	150	19,25
Хроническая диарея	345	44,28
Кандидоз пищевода	8	1,0
Рак ротоглотки	1	0,12
Опоясывающий лишай	192	24,6
Папулезная зудящая сыпь	68	8,7
Себорейный дерматит	38	4,8
Заболевания, связанные с ВПГ 1–2 типа	232	29,8
Вирус папилломы человека (бородавки)	7	0,8
Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей	160	20,5
Пневмонии	127	16,3
Пневмонии, осложненные плевритом (из 127)	15	11,8

Окончание таблицы

Опportunистические инфекции	Количество пациентов	%
Пневмоцистная пневмония (из 779/из 127)	19	2,4/13,0
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	0,2
Туберкулез	126	16,2
Легочной туберкулез (из 126)	95	75,4
Внелегочной туберкулез (из 126)	31	24,6
Саркома Капоши	54	6,9
Лимфомы	4	0,5
Опухоль головного мозга	1	0,1
Рак шейки матки	2	0,2
Рак молочной железы	1	0,1
Рак ротоглотки	1	0,1

В исследованиях ряда авторов проведена оценка заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ) среди основного населения и больных ВИЧ-инфекцией в 6 странах СНГ в 2014–2018 гг. и выявлено, что среди ВИЧ-инфицированных пациентов часто встречается туберкулез, и пациенты с ко-инфекцией являются источниками развития лекарственно-устойчивых форм микобактериальной инфекции. Кроме того, заболеваемость туберкулезом среди больных с ВИЧ-инфекцией превышала показатели основного заболевания и была причиной смерти (49,2–54,2%) почти у половины пациентов [20]. По данным ряда авторов [21], установлено, что туберкулез в структуре вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов занимает второе место. Удельный вес впервые выявленного туберкулеза за 2011–2014 гг. составил 15,5%, 16,3%, 22,7 и 13,6% соответственно [21]. У ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией возникает быстрое прогрессирование, присоединяется высокий риск лекарственных поражений на фоне АРТ и противотуберкулезного лечения. Иммуносупрессивное состояние при ВИЧ-инфекции способствует генерализации туберкулезного процесса и других оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у ВИЧ-инфицированных пациентов явились: заболевания ЖКТ 73% (568), вирусные гепатиты 23,36% (182), анемия и тромбоцитопения 21% (171), аллергодерматиты 1,5% (10), псориаз 0,1% (1).

Хронические вирусные гепатиты были выявлены у 182 пациентов, что составило 23,3%, из них наибольшее количество пришлось на ВГС — 21,3% (170 пациентов), ВГВ был выявлен всего у 27 пациентов, из них у 62,9% (17) — вирусный гепатит В + Д. Заболевания мочеполовой системы наблюдались в 11,5% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта — в 6,6% случаев, нервно-пси-

хической сферы — в 2,2%, кожные заболевания были выявлены в 1,5% случаев.

Патология сердечно-сосудистой системы была выявлена в 5,5% случаев. Спектр сердечно-сосудистых заболеваний был разнообразен. Из 43 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями у 25% выявлена артериальная гипертония, стенокардия напряжения — у 16,3%, острый инфаркт миокарда — у 6,9%, постинфарктный кардиосклероз — у 6,9%, недостаточность митрального клапана и недостаточность трикуспидального клапана — у 6,9%, перикардит туберкулезной этиологии — у 1 пациента. Обнаружено, что дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), миокардит являются наиболее частыми осложнениями ВИЧ-инфекции. У 25% наблюдаемых пациентов выявлено ДКМП, в 16,3% — миокардиты. На ЭХОКГ выявлены изменения, такие как снижение систолической функции левого желудочка в 9,3% случаев, диастолическая дисфункция левого желудочка — в 4,6%, дилатация левого желудочка — в 20,9%, дилатация правых отделов сердца — в 6,9%, склероз аорты — в 11,62%, гипертрофия левого желудочка — в 13,9% пациентов.

При анализе ИК в зависимости от иммуносупрессии (рис. 6) было выявлено, что при показателях CD4 ниже 100 клеток/мкл были наиболее высокие показатели индекса коморбидности, однако при сравнении с другими показателями CD4-клеток достоверных различий в показателях не обнаружено. При умеренной иммуносупрессии и при показателях CD4 выше 500 клеток/мкл ИК был в пределах 4 баллов.

Таким образом, по результатам исследований последних лет выявлены тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции [6–11]. Сам вирус иммунодефицита человека вносит основной вклад в коморбидную патологию состояния у ВИЧ-инфицированных больных [8, 9], при этом коморбидные заболевания могут иметь различную

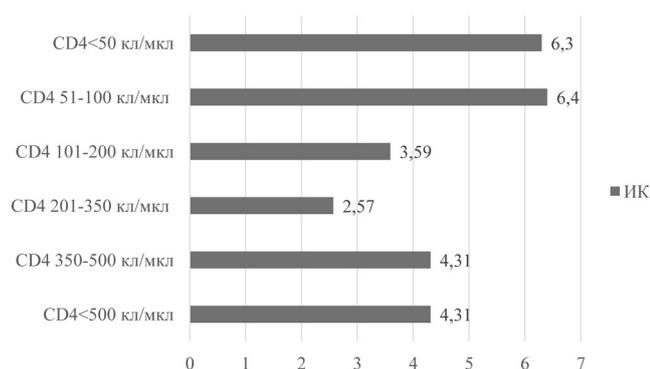


Рис. 6. Индекс коморбидности в зависимости от уровня иммунодефицита

степень выраженности [18]. Результаты наших исследований также показали, что большинство пациентов (404) 51,86%, до начала АРТ находятся в глубоком иммуносупрессивном состоянии, что обуславливало коморбидные состояния. Коморбидные заболевания (82%) ассоциировались с высоким ИК. Высокий ИК выявлялся по мере повышения возраста пациентов (ИК 6 и более у 85% пациентов старше 60 лет). Однако среди пациентов младше 40 лет у 59,25% ИК был 6 и более баллов, что ассоциировалось с плохим прогнозом жизни.

Выводы

1. Большинство (85%) пациентов с ВИЧ-инфекцией имели высокий ИК, который увеличивается по мере повышения возраста пациентов, однако 59,3% пациентов младше 40 лет также имели высокий ИК.

2. Оценка индекса коморбидности показала его зависимость от иммуносупрессии: чем ниже количество CD4-лимфоцитов, тем выше ИК, однако не всегда выявлялась взаимосвязь между уровнем CD4-лимфоцитов и высоким ИК.

3. У ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных в разные годы до начала АРТ, определены следующие оппортунистические инфекции: заболевания полости рта и глотки — у 81% пациентов, в том числе кандидоз полости рта и глотки — у 52%, хроническая диарея — у 45%; заболевания, связанные в ВПГ 1–2 типа, — у 30%; опоясывающий лишай — у 25%; рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей — у 20,5%; ангулярный хейлит — у 19%; пневмонии — у 16%; туберкулез — у 16%, из них легочной туберкулез — у 75%; папулезная зудящая сыпь — у 9%; рецидивирующие язвенные стоматиты — у 7%; саркома Капоши — у 7%.

4. Среди сопутствующих заболеваний лидировали хронические вирусные гепатиты, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания ЖКТ.

5. Оценка индекса коморбидности является одним из важных прогностических критериев течения ВИЧ-инфекции и диктует необходимость

раннего начала коррекции коморбидных состояний.

6. Большое количество пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции указывает на необходимость оптимизации диагностики ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания.

Литература

1. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. — 2017. — № 1. — С. 65–82. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vich-spид-sokraschaet-chislo-rossiyan-i-prodolzhitelnost-ih-zhizni> (дата обращения: 13.02.2022).

2. Ладная, Н.Н. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т. 10, № 3. — С. 17–26. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17-26>

3. Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2018 May;3(3):317-324. doi: 10.1097/HCO.0000000000000513.

4. Kaplan-Lewis E, Aberg JA, Lee M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and AntiRetroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(5):297-308. doi:10.1007/s11904-016-0331-y.

5. Чукаева, И.И. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию / И.И. Чукаева [и др.] // Кардиосомастика. — 2014. — № 5 (2). — С. 36–40.

6. Беляков, Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 9–25

7. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова // Медицинский тематический архив. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2014. — № 8. — С. 368.

8. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин // СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2018. — С.184, илл.

9. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин // СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2019. — С. 252, илл.

10. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 55–64.

11. Рассохин, В.В., Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 106–110.

12. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 7–12.

13. Рахманова, А.Г. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. По материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А.Г. Рахманова [и др.] // Казанский мед. ж. — 2012. — № 3. — С. 522–526. — URL: <https://cyberleninka.ru/>

article/n/analiz-prichin-smerti-vich-infitsirovannyh-v-2008-010-gg-po-materialam-klinicheskoy-infekcionnoy-bolnitsy-im-s-p-botkina-g-sankt-peterburg

14. Приказ Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан «О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции» от 30 апреля 2018 г. — <https://ssv.uz/ru/documentation/o-vnedrenii-v-praktiku-natsionalnyh-klinicheskikh-protokolov-po-vich-infektsii>

15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83

16. Deyá R.A Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45 (6): 613–9

17. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — С. 266

18. Белялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Белялов // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 69–71.

19. Кравченко, А.В. Динамика развития туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией в странах СНГ в 2014-2018 гг. / А.В.Кравченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т. 10, № 3. — С. 47–53

20. Фролова, О.П. Организационно-методические проблемы профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и наркоманией / О.П. Фролова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. — Т. 58, № 5. — С. 22–25.

21. Халдарова, Х.М. Система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированными заболеваниями / Халдарова Х.М [и др.] // Евразийский Союз Ученых 2016. — № 29-1. — С. 71–74.

22. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-epidemiologicheskogo-nadzora-za-vich-infektsiy-i-vich-assotsirovannyimi-zabolevaniyami>

References

1. Pokrovsky, V.V., HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy // V.V. Pokrovsky, N.N. Ladnaya, A.V. Pokrovskaya // Demograficheskoe obozrenie. - 2017-№1.-S.65-82. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/vich-spud-sokraschaet-chislo-rossiyan-i-prodolzhitelnost-ih-zhizni> (дата обращения: 13.02.2022).

2. Ladnaya, N.N., Epidemicheskaya situatsiya po VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii v 2019 g / N.N.Ladnaya, V.V. Pokrovsky, L.A. Dement'eva, E.V. Sokolova // Epidemiologiya I infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. -2020.-T.10.- №3.-S.17-26 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17-26>

3. Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018 May;33(3):317-324. doi: 10.1097/HCO.0000000000000513.

4. Kaplan-Lewis E, Aberg JA, Lee M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and AntiRetroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016; 13(5):297-308. doi:10.1007/s11904-016-0331-y.

5. Chukaeva, I.I., The role of HIV infection in the development of risk factors for cardiovascular diseases in people with a natural course of HIV infection and receiving antiretroviral therapy/ I.I. Chukaeva, I.V. Komarova, A.V. Kravchenko [et al.] // *Cardiosomatica*. -2014-5(2).-P.36-40. (In Russ.)

6. Belyakov, N.A., Komorbidnye i tyazhiolye formy VICH-infekcii / N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, T.N. Trofimova, E.V.

Stepanova, A.M. Pantelev [i dr.] // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2016. — Т.8. -№3. — С. 9-25.42.

7. Belyakov, N.A., VICH-infekciya, vtorychnye I soputstvuyushchie zabolevaniya / N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova // Medicinskij tematiceskij arkhiv. SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr — 2014. -№ 8. — С.368

8. Belyakov, N.A., Komorbidnye sostoyaniya pri VICH-infekcii. Chast' I. Osnovy problemy/ N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin // SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr — 2018. — С.184., ill.

9. Belyakov, N.A., Komorbidnye sostoyaniya pri VICH-infekcii. Chast' II. Vtorychnye i soputstvuyushchie infekcii / N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin // SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr — 2019. — С. 252 с., ill.

10. Leonova, O.N., Tyazhiolye I komorbidnye sostoyaniya u bol'nykh s VICH-infekciej: analiz neblagopriyatnykh isxodov/ O.N. Leonova, E.V. Stepanova, N.A. Belyakov // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2017. -Т.9. -№1. -S.55-64.

11. Rassokhin, V.V., Epidemiologiya, klinika I sovremennye strategii. Tyazhiolye I komorbidnye formy VICH-infekcii / V.V. Rassokhin, A.S. // VICH-infekciya i immunosupressii. -2017. -Т.9.- № 4. -S. 106–110.

12. Ladnaya, N.N., Razvitie epidemii VICH-infekcii v regionakh Rossijskoj Federacii v 2007 g./ N.N. Ladnaya, E. V. Sokolova, O.G. Yurin [i dr.] // Epidemiologiya I infekcionnye bolezni — 2008. -№3. — С. 7-12.

13. Rakhmanova, A.G., Analiz prichin smerti VICH-infitsirovannykh v 2008–2010 gg. Po materialam klinicheskoy infekcionnoj bol'nicy im. S.P. Botkina, g.Sankt-Peterburg/ A.G. Rakhmanova [i dr.] // Kazanskij med.zh... -2012.- №3.-S.522-526 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-prichin-smerti-vich-infitsirovannyh-v-2008-2010-gg-po-materialam-klinicheskoy-infekcionnoy-bolnitsy-im-s-p-botkina-g-sankt-peterburg>

14. Prikaz Ministerstvo Zdravookhraneniya Respubliki Uzbekistan «O vnedrenii v praktiku nacional'nykh klinicheskikh protokolov po VICH-infekcii » ot 30 aprelya 2018 g. <https://ssv.uz/ru/documentation/o-vnedrenii-v-praktiku-natsionalnyh-klinicheskikh-protokolov-po-vich-infektsii>

15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83

16. Deyá R.A Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45 (6): 613–9

17. Yunkerov, V.I., Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh medicinskih issledovanij / V.I. Yunkerov, S.G. Grigor'ev. — SPb.: VMedA- 2002. — С.266

18. Belyalov, F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti / F.I. Belyalov // Klinicheskaya medicina. -2009. — № 12. — С. 69–71

19. Kravchenko, A.V., Dinamika razvitiya tuberkuleza u bol'nykh VICH infekciej v stranax SNG v 2014-2018 gg./ A.V. Kravchenko // Epidemiologiya I infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. - 2020. -Т.10. -№3. -S.47-53

20. Frolova, O. P., Organizacionno-metodicheskie problem profilaktiki tuberkuleza u bol'nykh VICH infekciej I narkomaney / O.P. Frolova [i dr.] // Zdravookhranenie Rossijskoj Federacii. — 2014. — Т. 58. — № 5. — С. 22-25

21. Khaldarova, X.M., Sistema epidemiologicheskogo nadzora za VICH-infekciej i VICH-associirovannyimi zabolevaniyami/ Khaldarova X. M. [i dr.] // Evrazijskij Soyuz Uchenykh. -2016.-№29-1.-S.71-74

22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-epidemiologicheskogo-nadzora-za-vich-infektsiy-i-vich-assotsirovannyimi-zabolevaniyami>

Авторский коллектив:

Урунова Дилбар Махмудовна — заведующая лабораторией «Эпидемиология инфекционных заболеваний» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998(71)243-18-22, e-mail: d.urunova@yandex.com

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна — старший научный сотрудник лаборатории физиологии Института иммунологии и геномики человека, д.м.н.; тел.: +998(71)233-08-55, e-mail: doc.zulfiya@bk.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

С.Т. Аглиуллина¹, Ж.Г. Еремеева^{1,2}, И.К. Минуллин², А.Я. Наумова¹, Ф.Н. Сабаева³,
И.М. Фазулзянова³

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора А.Г. Ге, Казань, Россия

³Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

Epidemiological characteristics of papillomavirus infection of anogenital localization in Tatarstan republic

S.T. Agliullina¹, Zh.G. Eremeeva^{1,2}, I.K. Minullin², A.Ya. Naumova¹, F.N. Sabaeva³, I.M. Fazulzyanova³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republican Clinical Skin and Venereological Dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic named after Professor A.G.Ge, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Резюме

В силу высокой распространенности аногенитальных бородавок, их существенного экономического и психосоциального бремени, отсутствия плановой вакцинации против папилломавирусной инфекции представляется актуальным проведение мониторинга эпидемиологической ситуации за одной из распространенных форм папилломавирусной инфекции – аногенитальными бородавками.

Цель: установить закономерности проявлений эпидемиологического процесса аногенитальных бородавок в Республике Татарстан за период с 2011 по 2020 г.

Материалы и методы. Дизайн исследования – обсервационное описательное эпидемиологическое исследование. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости аногенитальными бородавками в Республике Татарстан за 2011–2020 гг. Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости населения в целом и в возрастных и половых группах. Проведена оценка структуры заболеваемости аногенитальными бородавками. Рассчитаны интенсивные (на 100 000) и экстенсивные показатели заболеваемости (%).

Результаты. Отмечается снижение заболеваемости аногенитальными бородавками в Республике Татарстан с 123,8⁰/10000 в 2011 г. до 68,8⁰/10000 в 2020 г. Динамика годовых показателей заболеваемости аногенитальными бородавками среди женского и мужского населения имела односторонний характер – снижение заболеваемости. При сравнении интенсивных показателей заболеваемости женщин была выше заболеваемости мужчин (80,4⁰/10000 против 55,8⁰/10000 соответственно, по данным 2020 г.). Наибольшие показатели заболеваемости аногенитальными бородавками отмечаются в группе 18–29 лет в течение всего периода наблюдения. Среднемноголетний показатель заболеваемости аногенитальными бородавками женщин 18–29 лет составил 535,6⁰/100000, мужчин той же возрастной группы – 233,0⁰/100000.

Abstract

Due to the high prevalence of anogenital warts, their significant economic and psychosocial burden, the lack of routine vaccination against papillomavirus infection, monitoring of the epidemiological situation for one of the common forms of papillomavirus infection – anogenital warts is relevant.

The aim is to assess the epidemiological situation of anogenital warts in Tatarstan Republic for 2011–2020.

Materials and methods. The study design is an observational descriptive epidemiological study. A retrospective epidemiological analysis of the incidence of anogenital warts in Tatarstan Republic for 2011–2020 was carried out. The analysis of long-term dynamics of incidence of the population as a whole and in age and sex groups is carried out. The structure of the incidence of anogenital warts was assessed. Intensive (per 100,000) and extensive morbidity rates (%) were calculated.

Results. There is a decrease in the incidence of anogenital warts in Republic Tatarstan from 123,8⁰/10000 in 2011 to 68,8⁰/10000 in 2020. The dynamics of the incidence of anogenital warts among the female and male population had a unidirectional character – a decrease in the incidence. A comparison of incidence levels showed that the incidence of women was higher than that of men (80,4⁰/10000 versus 55,8⁰/10000, respectively, in 2020). The greatest incidence of anogenital warts was observed in the 18–29 age group during the observation period. The average annual incidence of anogenital warts in women aged 18–29 was 535,6⁰/100000, in men of the same age group – 233,0⁰/100000.

Conclusion. Despite the decrease in the incidence of anogenital warts in Tatarstan Republic as a whole and in certain age and gender groups, high levels of incidence among people aged 18–29 years remain. The data obtained from the results of a retrospective analysis of the incidence of anogenital warts indicate the need to introduce routine vaccination against HPV infection, which will prevent large treatment

Заключение. Несмотря на снижение заболеваемости аногенитальными бородавками, в Республике Татарстан в целом и в отдельных половозрастных группах сохраняются высокие показатели заболеваемости среди лиц 18–29 лет. Данные, полученные по результатам ретроспективного анализа заболеваемости аногенитальными бородавками, свидетельствуют о необходимости внедрения плановой вакцинации против ВПЧ-инфекции (четырёхвалентной вакциной), что предотвратит не только большие затраты на лечение, но и окажет положительное влияние на показатели общественного здоровья.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, эпидемиология, инцидентность.

Введение

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) — самая распространенная в мире инфекция, передаваемая половым путем (ИППП), оказывающая сильное негативное влияние на социальную жизнь человека [1]. По оценкам, в течение жизни среди лиц, имеющих хотя бы одного партнера противоположного пола, средняя вероятность заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) для женщин составляет 84,6%, для мужчин — 91,3% [2]. Наиболее распространенной доброкачественной генитальной формой ВПЧ-инфекции являются аногенитальные бородавки (АГБ) [1], вызываемые в большинстве случаев неонкогенными типами ВПЧ, такими как 6 и 11 [3]. И хотя АГБ относится к ПВИ низкого онкогенного риска, расчеты прямых затрат на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Российской Федерации (РФ) показали, что большая часть затрат приходится на лечение АГБ (3,5 из 9,1 млрд руб. по данным 2014 г.) [4]. Кроме того, аногенитальные бородавки имеют психологическое воздействие, трудно поддаются лечению и часто приводят к рецидивам, что ухудшает качество жизни [5].

Республика Татарстан (РТ) является субъектом РФ и включена в состав Приволжского федерального округа (ПФО). Согласно официальной статистике, показатели заболеваемости АГБ в Республике Татарстан являются одними из самых высоких как по ПФО, так и по РФ. 50% вновь выявленных случаев АГБ в Приволжском федеральном округе приходятся на жителей Республики Татарстан [6]. Следовательно, актуально проведение анализа эпидемиологической ситуации, что позволит прогнозировать заболеваемость и в случае ухудшения обстановки разработать или скорректировать мероприятия по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Цель исследования — установить закономерности проявлений эпидемического процесса ано-

costs, and will have a positive impact on public health indicators.

Key words: *papillomavirus infection, anogenital warts, condylomata acuminata, human papillomavirus, epidemiology, incidence.*

генитальных бородавок в Республике Татарстан за период с 2011 по 2020 г.

Материалы и методы исследования

Данные по заболеваемости АГБ были получены из статистических форм № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» (утверждена Приказом Росстата № 520 от 29.12.2011 г.) и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой» (утверждена Приказом Минздрава России № 651 от 31.12.2003 г.) в Республиканском клиническом кожно-венерологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора А.Г. Ге за период 2011–2020 гг. Для расчета интенсивных показателей заболеваемости также были использованы сведения о численности населения Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан.

Дизайн исследования — наблюдательное описательное эпидемиологическое исследование. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости аногенитальными бородавками в РТ за 2011–2020 гг. На начало 2020 г. в Татарстане проживали 3 902 888 человек, среди которых 46,3% — мужское население, 53,7% — женское. Доля населения в возрасте до 14 лет составляет 18,6%, 15–19 лет — 4,8%, 20–29 лет — 11,7%, 30–39 лет — 16,7%, 40–49 лет — 13%, 50–59 лет — 13,5%, старше 60 лет — 21,7% [7].

Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости населения РТ в целом и в группах. Рассчитаны интенсивные показатели заболеваемости АГБ на 100 тысяч населения РТ в целом и в разных возрастных и половых группах. Оценка статистической значимости тенденции многолетней динамики проведена с помощью коэффициента монотонности — ранговой корреляции Спирмена (ρ), также для характеристики тенденции рассчитаны

темпа роста (Тр) и темпа прироста (Тпр) [8]. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$. Проведена оценка структуры заболеваемости АГБ в РТ, рассчитаны экстенсивные показатели заболеваемости АГБ в процентах (%).

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Jamovi.

Результаты исследования

Для многолетней динамики годовых показателей заболеваемости аногенитальными бородавками в Республике Татарстан в 2011 – 2020 гг. характерна статистически значимая тенденция к снижению ($\rho = -1,000$, $p < 0,001$) со скоростью $5,8 \text{ }^0/_{0000}$ в год. Указанная скорость тенденции снизила частоту заболеваний АГБ в РТ за 9 лет с $121,8 \text{ }^0/_{0000}$ до $69,6 \text{ }^0/_{0000}$ (по данным теоретических показателей заболеваемости), т.е. на $52,2 \text{ }^0/_{0000}$, или в 1,75 раза. Темп роста составил 94%, темп прироста – -6% (рис. 1). В 2021 г. ожидается снижение заболеваемости АГБ, при этом пороговые величины заболеваемости должны составить: минимальная – $61,9 \text{ }^0/_{0000}$, максимальная – $65,6 \text{ }^0/_{0000}$.

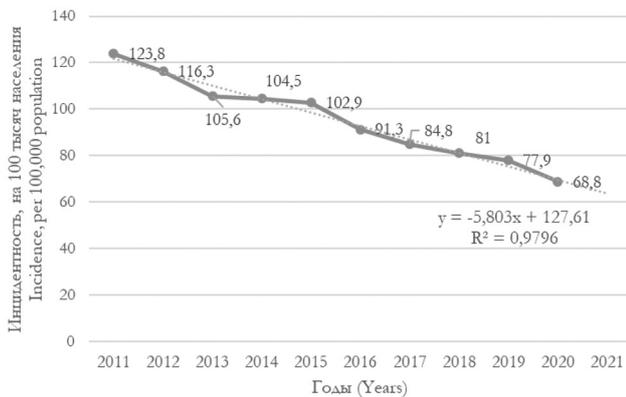


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости аногенитальными бородавками населения Республики Татарстан за период 2011 – 2020 гг.

При анализе структуры заболеваемости АГБ по полу было выявлено, что за весь период наблюдения в структуре преобладали женщины (суммарная доля женщин – 68,2%, мужчин – 31,8%). В динамике отмечается увеличение доли мужчин в структуре заболеваемости и, соответственно, снижение доли женщин (рис. 2).

При анализе интенсивных показателей было выявлено, что заболеваемость мужчин сохраняется примерно на одном уровне, а у женщин отмечается снижение заболеваемости. Заболеваемость женщин значительно преобладает над показателями мужского населения (рис. 3).

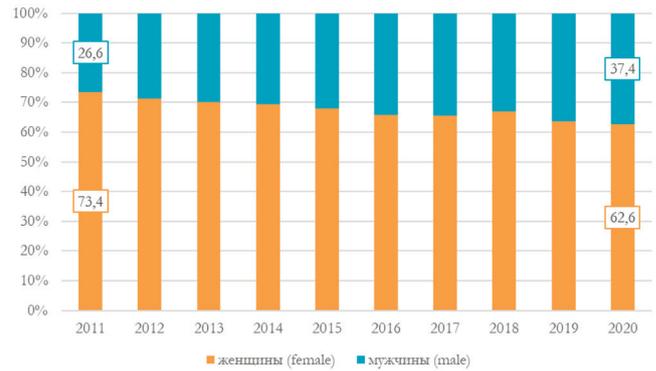


Рис. 2. Динамика половой структуры заболеваемости аногенитальными бородавками населения Республики Татарстан за период 2011 – 2020 гг.

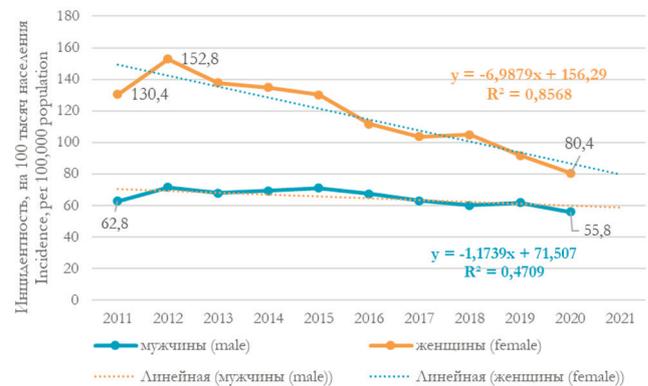


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости аногенитальными бородавками мужского и женского населения Республики Татарстан за период 2011 – 2020 гг.

Динамика годовых показателей заболеваемости АГБ среди женского и мужского населения имела однонаправленный характер. Для многолетней динамики показателей заболеваемости аногенитальными бородавками женского населения РТ в 2011 – 2020 гг. характерна статистически значимая тенденция к снижению ($\rho = -0,915$, $p = 0,0005$) со скоростью $7,0 \text{ }^0/_{0000}$ в год. Заболеваемость женщин АГБ снизилась, по данным тенденции, в 1,7 раза; показатели темпа роста и темпа прироста линии тенденции аналогичны показателям тенденции общих показателей заболеваемости (Тр = 94,1%, Тпр = -5,9%). Многолетняя динамика годовых показателей заболеваемости аногенитальными бородавками мужского населения РТ в 2011 – 2020 гг. характеризуется значимой тенденцией к снижению ($\rho = -0,685$, $p = 0,035$) со скоростью $1,2 \text{ }^0/_{0000}$ в год. Инцидентность АГБ у мужчин снизилась в 1,2 раза. Темп роста линии тенденции динамики заболеваемости АГБ мужского населения составил 98,2%, темп прироста – -1,8%. Наибольшее влияние на тенденцию общих показателей заболеваемости аногенитальными бородавками населения РТ в 2011 – 2020 гг. оказало женское население – его вклад составил

89,1%. Вклад мужского населения в общую тенденцию, соответственно, составил 10,9%.

За исследуемый период в структуре заболеваемости преобладали лица 18–29 лет (суммарная доля 69,6%). Лица 30–39 лет составили 19,3%, лица 40 лет и старше – 8,1%, дети (0–17 лет) – 3%, в том числе 2,7% подростков 15–17 лет. В динамике отмечается снижение доли лиц 18–29 лет и увеличение доли лиц 30–39 лет и доли лиц 40 лет и старше (рис. 4).

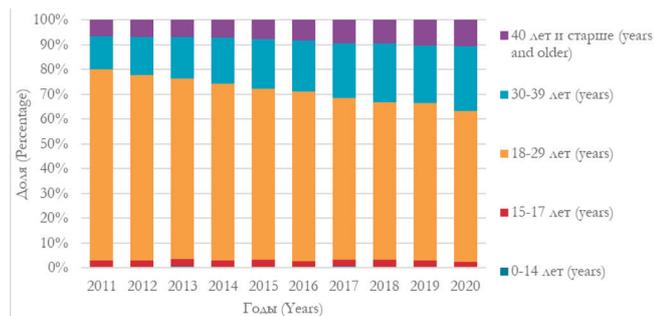


Рис. 4. Динамика возрастной структуры заболеваемости аногенитальными бородавками населения Республики Татарстан за период 2011–2020 гг.

При анализе интенсивных показателей заболеваемости АГБ в РТ в вышеуказанных возрастных группах было выявлено, что наибольшие показатели отмечаются в группе 18–29 лет в течение всего периода наблюдения (табл.). Оценка динамики показателей заболеваемости АГБ во всех возрастных

группах показала, что статистически значимые тенденции к снижению имели кривые заболеваемости населения АГБ в группах 15–17 лет и 18–29 лет. В других возрастных группах отмечается относительно стабильная эпидемиологическая ситуация. Наибольшее влияние на тенденцию общих показателей заболеваемости аногенитальными бородавками населения РТ в 2011–2020 гг. оказала группа населения 18–29 лет – их вклад составил 90,6%. Показатели заболеваемости в динамике и основные характеристики линий тенденций заболеваемости в разных возрастных группах представлены в таблице.

Анализ среднескользящих показателей заболеваемости аногенитальными бородавками в разных половозрастных группах населения РТ продемонстрировал, что наибольшие показатели инцидентности отмечаются среди лиц 18–29 лет, при этом показатели заболеваемости женского населения в 2,3 раза больше, чем показатели мужского (535,6⁰/₀₀₀₀ против 233⁰/₀₀₀₀ соответственно). В других возрастных группах показатели заболеваемости женщин также преобладали над показателями мужского населения (рис. 5).

Обсуждение

Аногенитальные бородавки являются наиболее распространенной доброкачественной генитальной формой ВПЧ-инфекции [1], которая приводит к снижению качества жизни человека за счет сложностей в лечении и частых рецидивов [5].

Таблица

Многолетняя динамика заболеваемости аногенитальными бородавками населения Республики Татарстан за период 2011–2020 гг. в разных возрастных группах (‰/0000)

Годы	0–14 лет	15–17 лет	18–29 лет	30–39 лет	40 лет и старше)
2011	1,5	100	478,6	116,2	17,4
2012	1,5	92,1	443,5	123,8	16,9
2013	3,2	102,4	403,6	122,7	15,3
2014	1,6	94,4	404,0	132,4	15,9
2015	2,4	95,9	403,1	136,9	16,8
2016	1,2	76,7	371,6	122,7	16,2
2017	2,4	80,4	348,4	120,0	16,9
2018	0,8	84,9	343,8	120,8	16,0
2019	1,5	67,3	347,1	109,9	16,7
2020	0,8	51,3	311,6	107,4	15,1
Формула линии тенденции	$y = -0,1036x + 2,26$	$y = -4,6097x + 109,89$	$y = -16,213x + 474,7$	$y = -1,4388x + 129,19$	$y = -0,0982x + 16,86$
Коэффициент монотонности Спирмена ρ (rho)	-0,463	-0,842	-0,976	-0,523	-0,450
p	0,180	0,004*	<0,001*	0,121	0,192
Тр, %	93,9%	94,6%	95,8%	98,8%	99,4%
Тпр, %	-6,1%	-5,4%	-4,2%	-1,2%	-0,6%

* – для динамики годовых показателей характерна статистически значимая тенденция к снижению ($p < 0,05$).

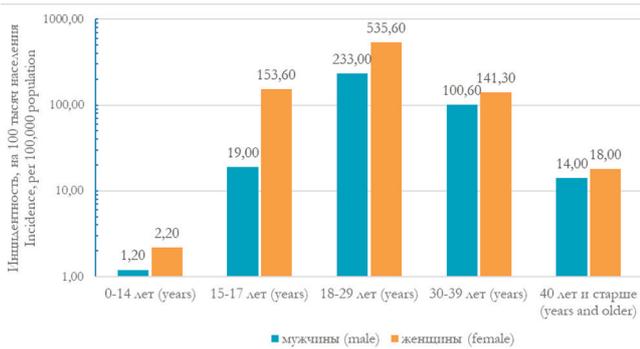


Рис. 5. Среднегодовые показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в разных половозрастных группах населения Республики Татарстан (логарифмическая шкала)

В Республике Татарстан в 2011 – 2020 гг. отмечается снижение заболеваемости аногенитальными бородавками ($p < 0,001$) со скоростью 5,8 случаев на 100 тысяч населения в год. Указанная скорость тенденции снизила частоту заболеваний АГБ в РТ за 9 лет в 1,75 раза. В целом по Российской Федерации также отмечается снижение заболеваемости аногенитальными бородавками с $29,2^{0/0000}$ в 2011 г. до $21,7^{0/0000}$ в 2019 г. [9].

Устойчивая тенденция к снижению заболеваемости АГБ в РТ при отсутствии массовой широкомасштабной вакцинации против ВПЧ-инфекции может быть обусловлена проведением профилактических мероприятий с активной пропагандой здорового образа жизни и безопасного сексуального поведения среди населения. В пользу этой гипотезы может выступать также снижение заболеваемости практически всеми нозологическими формами ИППП [10]. Также повышение грамотности населения по вопросам эпидемиологии, клиники и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний могло побудить людей прививаться за счет собственных средств. Поскольку вакцинация против ВПЧ-инфекции проводится в частных клиниках, сведения об охвате вакцинацией и структуре привитых лиц, к сожалению, отсутствуют. Одной из версий, почему отмечается снижение заболеваемости АГБ, является неполный учет заболевших. Не исключено, что люди стали больше обращаться с АГБ в частные центры или к врачам гинекологам/урологам государственных медицинских организаций, которые также могут заниматься лечением АГБ, при этом информация о новых случаях АГБ не всегда регистрируется и передается в кожно-венерологические диспансеры. Эти вопросы, касающиеся охвата вакцинацией против ВПЧ и регистрации АГБ в медицинских организациях, требуют дальнейшего изучения.

По показателю заболеваемости аногенитальными бородавками занимают в России 3-е ранго-

вое место среди нозологий ИППП [9]. Однако в Республике Татарстан АГБ занимают лидирующие позиции как в экстенсивных ($53,3\%$ в 2017 г.), так и в интенсивных ($84,8$ на 100 тысяч в 2017 г.) показателях заболеваемости [10].

В структуре заболеваемости АГБ в РТ за весь период наблюдения преобладали женщины (суммарная доля женщин – $68,2\%$, мужчин – $31,8\%$). В динамике отмечается увеличение доли мужчин в структуре заболеваемости и, соответственно, снижение доли женщин. При сравнении интенсивных показателей заболеваемость женщин была выше заболеваемости мужчин ($80,4^{0/0000}$ против $55,8^{0/0000}$ соответственно, по данным 2020 г.), тогда как в РФ, по данным за 2019 г., показатели заболеваемости женщин и мужчин за 2019 г. были на одном уровне ($21,8^{0/0000}$ и $21,5^{0/0000}$ соответственно) [9]. Наибольшие показатели заболеваемости АГБ отмечаются в группе 18–29 лет в течение всего периода наблюдения, что сопоставимо с данными по заболеваемости в РФ [9].

Группой риска заболевания аногенитальными бородавками в Республике Татарстан являются женщины 18–29 лет. При этом предполагаемыми факторами риска являются отсутствие вакцинации против ВПЧ-инфекции и активный поиск спутника жизни, что может сопровождаться регулярной половой жизнью и сменой половых партнеров.

Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости АГБ в Республике Татарстан в сравнении с общероссийскими данными, вероятно, связаны с отсутствием плановой вакцинации против папилломавирусной инфекции в регионе. Для первичной специфической профилактики ВПЧ-инфекции существуют 3 вакцины – бивалентная, квадριвалентная, нонавалентная [11], две последние направлены не только на профилактику заражения ВПЧ высокого онкогенного риска, но и на возбудителей аногенитальных бородавок. К сожалению, для профилактики АГБ в РФ сертифицирована только квадριвалентная вакцина.

Результаты фармакоэкономических исследований затрат на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний продемонстрировали, что почти половина затрат ($46,7\%$) приходится на аногенитальные бородавки (на рак шейки матки – $19,5\%$, анальный рак – $15,6\%$, дисплазию шейки матки – $15,5\%$, рак вульвы – $2,3\%$, рак влагалища – $0,5\%$) [4]. Высокая частота АГБ, существенное экономическое и психосоциальное бремя данной формы ВПЧ-инфекции и ее лечения указывают на то, что выгоднее предотвращать заболевание, а не лечить [12]. Так, по оценкам, вакцинация в России 12-летних девочек квадριвалентной вакциной против ВПЧ позволит предотвратить 293 случая АГБ на 10 000 вакцинированных [13].

Ограничением проведенного нами исследования является отсутствие данных об этиологической расшифровке АГБ. Эти данные позволили бы получить полную картину о преобладающем генотипе вируса папилломы человека у пациентов с АГБ в Республике Татарстан, а также о частоте коинфекции высокоонкогенными типами ВПЧ.

Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости аногенитальными бородавками населения Республики Татарстан в целом и в разных половозрастных группах, сохраняются высокие показатели заболеваемости АГБ среди лиц 18–29 лет. Группой риска заболевания АГБ в РТ являются женщины 18–29 лет. Предполагаемыми факторами риска являются отсутствие вакцинации против ВПЧ-инфекции и активный поиск спутника жизни, что может сопровождаться регулярной половой жизнью и сменой половых партнеров. Данные, полученные по результатам ретроспективного анализа заболеваемости АГБ, свидетельствуют о необходимости внедрения плановой вакцинации против ВПЧ-инфекции (четырёхвалентной вакциной), что не только позволит предотвратить большие затраты на лечение, но и окажет положительное влияние на показатели общественного здоровья.

Источник финансирования

Исследования не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Литература

1. Kombe Kombe, A.J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H.M., Bounda, G.-A., Zhou, Y., Jin, T., 2021. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health* 8, 552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
2. Chesson, H.W., Dunne, E.F., Hariri, S., Markowitz, L.E., 2014. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases* 41, 660–664. <https://doi.org/10.1097/OLQ.000000000000193>
3. Garland, S.M., Steben, M., Sings, H.L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R.M., Joura, E.A., 2009. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *J INFECT DIS* 199, 805–814. <https://doi.org/10.1086/597071>
4. Брико, Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16, № 2(93). — С. 10–15. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15>
5. Mortensen, G.L., Larsen, H.K., 2010. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. *BMC Public Health* 10, 113. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-113>

6. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2019–2020 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2021.

7. Возрастно-половой состав населения городских округов и муниципальных районов Республики Татарстан: статистический сборник / Татарстанстат — Казань, 2020. — 132 с.

8. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.

9. Кубанов, А.А. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18, № 4. — С. 58–73. — DOI 10.20953/1729-9225-2020-4-58-73.

10. Еремеева, Ж.Г. Эпидемиологические особенности инфекций, передаваемых половым путем, в Республике Татарстан / Ж.Г. Еремеева, Р.З. Ибрагимов, С.Т. Аглиуллина // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2020. — Т. 19, № 4. — С. 84–90. — DOI 10.31631/2073-3046-2020-19-4-84-90.

11. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций / А.А. Баранов [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16, № 2. — С. 107–117. — doi: 10.15690/vsp.v16i2.1711

12. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S., 2013. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 13, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-39>

13. Оценка эффективности затрат на вакцинацию девочек против папилломавирусной инфекции с использованием 4-валентной вакцины / А.В. Рудакова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 116–121.

References

1. Kombe Kombe, A.J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H.M., Bounda, G.-A., Zhou, Y., Jin, T., 2021. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health* 8, 552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
2. Chesson, H.W., Dunne, E.F., Hariri, S., Markowitz, L.E., 2014. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases* 41, 660–664. <https://doi.org/10.1097/OLQ.000000000000193>
3. Garland, S.M., Steben, M., Sings, H.L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R.M., Joura, E.A., 2009. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *J INFECT DIS* 199, 805–814. <https://doi.org/10.1086/597071>
4. Brico, N.I., Lopukhov, P.D., 2017. Need to Control HPV-Associated Diseases. *Epidemiology and Vaccine Prevention* 16, 10–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-10-15> (In Russ.)
5. Mortensen, G.L., Larsen, H.K., 2010. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. *BMC Public Health* 10, 113. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-113>

6. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2019 – 2020. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.).

7. Age and gender composition of the population of urban districts and municipal districts of the Republic of Tatarstan: Statistical collection. Tatarstanstat. Kazan, 2020. 132 p. (In Russ.)

8. Savilov, E.D., Astafyev, V.A., Zhdanova, S.N., Zarudnev, E.A. Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of the material. Novosibirsk: Nauka-Centr. 2011. 156 p. (In Russ.)

9. Kubanov, A.A., Bogdanova, E.V., 2020. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in different groups of the adult population in the Russian Federation in 2011 – 2019. *Infekc. bolezni* 18, 58 – 73. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-4-58-73> (In Russ.)

10. Eremeeva, Zh.G., Ibragimova, R.Z., Agliullina, S.T., 2020. Epidemiological Features of Sexually Transmitted Infections in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 19, 84 – 90. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-84-90> (In Russ.)

11. Baranov, A.A., Namazova-Baranova, L.S., Tatochenko, V.K., Vishneva, E.A., Fedoseenko, M.V., Selimzianova, L.R., Chermakina, D.S., Lobzin, Yu.V., Kharit, S.M., Briko, N.I., Lopukhov, P.D., Sukhikh, G.T., Uvarova, E.V., Prilepskaya, V.N., Polyakov, V.G., Gomberg, M.A., Krasnopolskiy, V.I., Zarochentseva, N.V., Kostinov, M.P., Belotserkovtseva, L.D., Melnikova, A.A., Batyrshina, L.R., 2017. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines. *Vopr. sovr. pediatri*. 16, 107 – 117. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1711> (In Russ.)

12. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., Kothari, S., 2013. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 13, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-39>

13. Rudakova A.V., Kharit S.M., Lisianskaya A.S., Uskov A.N., Lobzin Yu.V. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in adolescent girls. *Journal Infectology*. 2016;8(3):116-121. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Аглиуллина Саида Тахировна – старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(843)236-68-9, +7-927-244-42-12, e-mail: saida.agliullina@kazangmu.ru

Еремеева Жанна Григорьевна – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, врач-эпидемиолог Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора А.Г. Ге, к.м.н.; тел.: 8(843)236-68-92, e-mail: Z.Eremeeva@tatar.ru

Минуллин Искангэр Кагапович – главный врач Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора А.Г. Ге; тел.: 8(843)236-27-64, e-mail: Iskander.Minullin@tatar.ru

Наумова Асель Явдатовна – студент лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета; e-mail: vahitovaasel@gmail.com

Сабаева Фарига Нязифовна – доцент кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; e-mail: sfn60@mail.ru

Фазулзянова Ильсия Мансуровна – доцент кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; e-mail: I.fazulzyanova@tatar.ru

СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕПТОСПИРОЗА И COVID-19

Е.Л. Красавцев¹, В.И. Майсеенко¹, О.А. Козел², Е.А. Кучун²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

² Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Республика Беларусь

A case of combined course of leptospirosis and coronavirus infection COVID-19

E.L. Krasavtsev¹, V.I. Maiseenko¹, O.A. Kozel², E.A. Kuchun²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

Резюме

Представлен клинический случай сочетанного течения лептоспироза и коронавирусной инфекции у пациента 71 года. Одной из особенностей данного случая стала сложность подтверждения клинического диагноза лептоспироза из-за отсутствия типичной клинической картины этого заболевания. Только данные эпидемиологического анамнеза и проявления болезни, нетипичные для коронавирусной инфекции, позволили заподозрить лептоспироз и подтвердить его методами специфической лабораторной диагностики. Описаны этапы дифференциально-диагностического поиска в практике врача-инфекциониста.

Ключевые слова: лептоспироз, коронавирусная инфекция COVID-19, сочетанное течение.

Введение

В последнее время естественная эпидемическая ситуация сочетается с пандемией COVID-19 с неизбежным возникновением ко-инфекций и суперинфицированием новым коронавирусом (SARS-CoV-2) [1]. При этом возникает совместная циркуляция SARS-CoV-2 с уже известными инфекционными агентами, что приводит к развитию микст-инфекций. В то же время в доступной литературе практически отсутствуют сведения об эпидемиологии и клинических проявлениях коинфекций, вызванных SARS-CoV-2 совместно с другими патогенами [2].

Истинная причинно-следственная связь между тяжестью течения заболевания и суперинфекцией не определена [3]. Как известно, вирусы вызывают нарушения работы иммунной системы, что делает людей более восприимчивыми к другим патогенам [4, 5]. По данным мета-анализа североамериканских исследователей, бактериальная коинфекция была выявлена у 3,5%, а вторичная суперинфекция — у 14,3% всех пациентов с COVID-19 [6].

Так как для лептоспироза характерен полиморфизм клинических проявлений и в большом количестве случаев отсутствуют патогномичные симптомы болезни, диагностика этого заболева-

Abstract

A clinical case of a combined course of leptospirosis and coronavirus infection in a 71-year-old patient is presented. One of the features of this case was the difficulty of confirming the clinical diagnosis of leptospirosis in the absence of a typical clinical picture of this disease. Only the data of the epidemiological history and manifestations of the disease atypical for coronavirus infection allowed to suspect leptospirosis and confirm it by methods of specific laboratory diagnostics. The stages of differential diagnostic search in the practice of an infectious disease doctor are described.

Key words: leptospirosis; COVID-19 coronavirus infection; combined course.

ния затруднена, поэтому часто встречается поздняя диагностика, нерациональное лечение, что является одной из причин высокой летальности при этой инфекции, достигающей на некоторых территориях Российской Федерации 20% [7].

Клинические проявления лептоспироза у пациентов с сопутствующими заболеваниями изучены недостаточно. Научная литература располагает единичными публикациями о лептоспирозе на фоне острого холецистита, панкреатита, транзиторной HBs-антигемии, аспергиллеза, ВИЧ-инфекции [8]. В последнее время описывается, что при лептоспирозе чаще стали регистрировать тяжелые поражения органов дыхания, которые могут сопровождаться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или легочного кровотечения, приводящие к летальному исходу в течение 24–72 ч от начала болезни [9]. Поражение органов дыхания различной степени выраженности (от слабых проявлений катара верхних дыхательных путей до тяжелых форм геморрагических пневмоний) отмечают у 20–70% больных лептоспирозом. Пациенты с этими проявлениями нередко госпитализируются в непрофильные стационары («не по адресу») с ошибочными диагнозами: грипп, бронхит, пневмония, ОРЗ, псевдо-

туберкулез, лихорадка неясного генеза [10], что становится очень актуальным в период пандемии COVID-19.

При лептоспирозе, как и при некоторых других инфекционных заболеваниях (гриппе, менингите), может развиваться острое состояние, характеризующееся тяжелой дыхательной недостаточностью вследствие отека легких на фоне повреждения микроциркуляторного русла и являющееся следствием системного воспалительного ответа организма на микроорганизмы (лептоспиры) и продукты их жизнедеятельности [10].

Иммунная система распознает эндотоксины лептоспир, прежде всего, через Toll-like рецепторы (TLRs) и фермент N/K-АТФазу, что сопровождается активацией экспрессии биологически активных веществ – выработкой ФНО и IL-1, IL-2, IL-6 (провоспалительных цитокинов), экспрессией молекул адгезии CD69, простагландинов, лейкотриенов, белков острой фазы и оксида азота, являющегося одним из важнейших медиаторов воспаления [11]. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов является необходимым для контроля любой инфекции, однако их избыток вызывает повреждение тканей, что является, в частности, одной из причин развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания при лептоспирозе и COVID-19 [11].

Клинический случай

Мы приводим клинический случай одновременного течения лептоспироза и коронавирусной инфекции, диагностированный в Гомельской областной туберкулезной клинической больнице (УГОТКБ). Данные лабораторных исследований приведены с указанием референсных значений в скобках (при необходимости).

Пациент К. (мужчина), 71 год. Поступил в пульмонологическое отделение, специализированное для лечения инфекции COVID-19, с жалобами на слабость, фебрильную лихорадку (гипертермия до 38,5 – 39°C), одышку при физической нагрузке, пожелтение кожных покровов. Отмечал повышение температуры тела до 39°C в течение 5 дней, лечился амбулаторно (ибупрофен, парацетамол). На фоне проводимого лечения стал отмечать ухудшение самочувствия: появилась и стала нарастать одышка, накануне госпитализации в УГОТКБ отметил постепенное пожелтение кожных покровов. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в Ветковскую центральную районную больницу, осмотрен дежурным врачом приемного покоя, выполнен экспресс-тест на иммуноглобулины к SARS CoV-2 (выявлен IgM), выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19. Двусторонняя полисегментарная пневмония? ДН-2 (SpO₂ 93%)». По показаниям доставлен в УГОТКБ, выполнена

компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), госпитализирован по клиническим показаниям.

В течение многих лет страдает ИБС (постоянная форма фибрилляции предсердий), артериальной гипертензией, сахарным диабетом (тип 2). Постоянно принимает метопролол 50 мг 1 таблетке 2 раза в день, амлодипин 10 мг/сут, варфарин 2,5 мг 3 таблетки в сутки.

Проживает в сельской местности, централизованного водоснабжения не имеет. Имеет домашнее хозяйство (свиньи, собаки). Алкоголь употребляет умеренно. Инвалид 3 группы (сердечно-сосудистая патология).

При поступлении: состояние средней степени тяжести за счет проявлений интоксикации и астенизации. Температура тела 36,7°C. Масса тела 105 кг, рост 165 см (индекс массы тела 38,6). Сознание ясное, менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы желтушные, склеры инъецированы, видимые слизистые иктеричные. На коже голеней и стоп – геморрагическая сыпь. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Частота дыхания 20 в минуту, SpO₂ 92% (по данным пульсоксиметрии) без оксигенотерапии. Аускультативно – ослаблено везикулярное дыхание над всей поверхностью аускультации, крепитация в нижних отделах обеих легких с двух сторон. Пульс около 110 ударов в минуту, аритмичный, частота сердечных сокращений около 90 ударов в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Аускультативно – сердечные тоны приглушены, аритмичны. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме (асцит?), слегка болезненный при пальпации в правом подреберье. Нижний край печени плотный, чувствительный при пальпации, выступает из-под реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Стул послабляющий, 2 раза в день, без примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеки стоп, голеней.

КТ ОГК: в обоих легких, преимущественно справа, многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, преимущественно округлой формы до 13 мм по максимальному диаметру, без консолидации. Плевральные полости и полость перикарда свободны. Заключение: высокая вероятность инфекции COVID-19, средняя степень с объемом поражения легочной ткани 35%.

ЭКГ: фибрилляция предсердий. ЧСС – 75 – 130 ударов в минуту. ЭОС – норма.

Общий анализ крови: эритроциты 3,17×10¹²/л, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты 15,75×10⁹/л, нейтрофилы – 85%, лимфоциты 9% (1,42×10⁹/л), моноциты 6%, эозинофилы 2%, тромбоциты 25×10⁹/л. Общий анализ мочи: темно-желтая, мут-

ная, реакция кислая, относительная плотность 1012 г/л, белок 0,087 г/л, глюкоза — положительная, лейкоциты 8–10 в поле зрения, эритроциты — 8–10 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 1–3 в поле зрения, плоский эпителий 0–1 в поле зрения, ураты ++. Биохимический анализ крови: общий белок 64,8 г/л, альбумин 30,4 г/л, мочевины 21,1 ммоль/л, креатинин 131,1 мкмоль/л, билирубин общий — 469,1 ммоль/л, билирубин прямой — 95 ммоль/л, АлАТ — 136,9 (0–40) Ед/л, АсАТ — 139,5 (0–40) Ед/л, ферритин — 583,0 (20–250) мг/л, ЛДГ — 600,1 (225–450) Ед/л, ЩФ — 291 (98–279) Ед/л, ГГТ — 67 (11–50) Ед/л, амилаза — 54,1 (28–100) Ед/л, КК — 53 (0–200) Ед/л, КК МВ — 9,68 Ед/л, СРБ — 140 (0–6) мг/л, фибриноген 5,6 г/л, D-димер — 2787,6 (< 250) нг/мл, тропонин — 0,1 (< 0,8) нг/мл, миоглобин — 157,0 (0–80) нг/мл, прокальцитонин 44,4 (< 0,05) нг/мл. Экспресс-тест на ВИЧ — отрицательный.

Учитывая усиление болевого синдрома в животе, нарастание уровня общего билирубина (519 ммоль/л) в течение 12 ч, пациент для дальнейшего лечения был переведен в ОАРИТ. На основании клинико-anamnestических, лабораторных, рентгенологических данных был установлен предварительный диагноз: «COVID-19 (КТ ОГК + экспресс-тест IgM+). Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной (вирусно-бактериальной) этиологии, средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность I-0 степени. Паренхиматозная желтуха? Обтурационная желтуха? ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. H2A-B. Сахарный диабет, тип 2, субкомпенсация. Тромбоцитопения неуточненная».

Пациенту было назначено лечение в соответствии с действующими рекомендациями по лечению инфекции COVID-19 и клиническими протоколами лечения сопутствующих заболеваний (оксигенотерапия при снижении показателя оксигенации крови по данным пульсоксиметрии, преднизолон, цефепим, фрагмин, регидратационно-инфузионная терапия, метопролол, урсоклин, спиронолактон, фуросемид, омепразол).

В связи с наличием у пациента жалоб на боли в животе, желтушность кожных покровов, изменения в биохимическом анализе крови (значительное увеличение уровней билирубина, АлАТ, АсАТ) выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): гепатомегалия. Киста правой доли печени. Хронический калькулезный холецистит (отключенный желчный пузырь?). Синусная киста левой почки. Умеренная нефропатия.

Пациент консультирован хирургом, инфекционистом. Выставлен предварительный диагноз:

гепатит неуточненной этиологии. Рекомендовано дообследование: маркеры вирусных гепатитов, консультация гематолога, кровь на лептоспироз (РМА), посев крови на стерильность № 3.

На 6-й день болезни у пациента обнаружен положительный титр антител со штаммом *Leptospira Wolfii* в титре 1:800 (РМА). Учитывая проживание в сельской местности, рекомендовано повторить исследование сыворотки крови на лептоспироз, несмотря на отсутствие болей в икроножных мышцах и выраженных изменений в общем анализе мочи, отсутствие холестаза и преобладание непрямого билирубина. В повторной реакции микроагглютинации (на 15-й день от начала заболевания) выявлен титр антител со штаммом *Leptospira Wolfii* в титре 1:1600. Выставлен окончательный диагноз: «Лептоспироз, желтушная форма, тяжелой степени тяжести. COVID-19 (КТ ОГК + экспресс-тест IgM+): средней степени тяжести. Двусторонняя полисегментарная пневмония, средне-тяжелое течение, вирусно-бактериальная. ДН-0. (SPO₂ — 98%). ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. H2A-B. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 4. Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсация. Хронический калькулезный холецистит. Киста правой доли печени. Синусная киста левой почки. Нефропатия. Анемия средней степени тяжести».

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, нормализовалась температура тела, сохранялись слабость и одышка при умеренной физической нагрузке. Ниже приведены общеклинические анализы на 14-й день заболевания. ЭКГ: фибрилляция предсердий. ЧСС — 71–111 ударов в мин. ЭОС — горизонтальная. Общий анализ крови: эритроциты $2,86 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 91 г/л, лейкоциты $7,56 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 74%, лимфоциты 16% ($1,22 \times 10^9$ /л), моноциты 9%, эозинофилы 1%, тромбоциты 349×10^9 /л. Общий анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, реакция кислая, относительная плотность 1018 г/л, белок отсутствует, глюкоза — положительная, лейкоциты 3–4 в поле зрения, эритроциты — 3–4 в поле зрения, плоский эпителий 0–1 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, альбумин 32 г/л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 121 мкмоль/л, билирубин общий — 47 ммоль/л, билирубин прямой — 25 ммоль/л, АлАТ — 40 (0–40) Ед/л, АсАТ — 96 (0–40) Ед/л, ЛДГ — 442 (225–450) Ед/л, ЩФ — 213 (98–279) Ед/л, СРБ — 7,7 (0–6) мг/л, фибриноген 3,6 г/л. Кровь на маркеры вирусных гепатитов — отрицательная.

После проведенного лечения, учитывая положительную клинико-лабораторную динамику, повышение пневматизации легочной ткани с двух сторон по данным рентгенологического исследо-

вания органов грудной клетки, пациент был выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии, были даны рекомендации по дальнейшему ведению пациента (наблюдение у инфекциониста, эндокринолога, терапевта по месту жительства, консультация нефролога).

Заключение

Особенность приведенного клинического случая — сочетанное развитие двух заболеваний одновременно (COVID-19 и лептоспироз).

Заподозрить лептоспироз при развитии COVID-19 в дебюте болезни на основании только клинических симптомов затруднительно в связи с неспецифичностью проявлений обоих заболеваний (интоксикационный синдром, симптомы поражения легких), и только нетипичные для COVID-19 желтуха и симптомы почечного повреждения (изменения в общем анализе мочи, повышение уровня мочевины в крови), жалобы на боли в животе, значительное увеличение уровней билирубина, результаты УЗИ ОБП (гепатомегалия, умеренная нефропатия) позволили подумать о сочетании коронавирусной инфекции COVID-19 с другим заболеванием. Данные эпидемиологического анамнеза (проживание в сельской местности, контакт с животными (свиньи, собаки)), заставили назначить среди прочих обследований и обследование на лептоспироз, что позволило подтвердить этот диагноз.

В связи с этим представляется целесообразным считать подозрительными в отношении других заболеваний нетипичные для COVID-19 клинические симптомы и лабораторные изменения и обследовать пациентов в соответствии с ними, принимая во внимание, что COVID-19 также может маскировать и изменять типичные проявления этих заболеваний.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Наблюдение и лечение пациента — Майсеенко В.И., Козел О.А., Кучун Е.А., оформление статьи — Красавцев Е.Л., Майсеенко В.И., консультирование пациента, оформление статьи, правка статьи — Красавцев Е.Л.

Литература

1. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350

2. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности / Т.В. Соломай [и др.] // *Вопросы вирусологии.* — 2021. — № 6(2) — С. 152–161. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>

3. Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения / Л.М. Калмансон [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2021. — Т. 18, № 6. — С. 15–21. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-15-21.

4. Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей / Н.Н. Зверева [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* — 2021. — №6. — С. 81-87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87> URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchai-ko-infektsii-covid-19-i-kori-u-detey> (дата обращения: 03.04.2022).

5. Du Toit A. Measles increases the risk of other infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 18(1):2. DOI: 10.1038/s41579-019-0301-7

6. Bacterial infections in hospitalized COVID-19 patients — what we know so far. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2020

7. Жукова, Л.И. Особенности клинической симптоматики лептоспироза у больных с сопутствующими заболеваниями / Л. И. Жукова, А. А. Ванюков // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2009. — № 1. — С. 33–37. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskoy-simptomatiki-leptospiroza-u-bolnyh-s-soputstvuyuschimi-zabolevaniyami> (дата обращения: 04.04.2022).

8. Аспергиллез сердца и печени при лептоспирозе / Ю. Н. Анисимова, В. И. Матяш // *Врач. дело.* — 2000. — № 1. — С. 56–60.

9. Хайтович, А.Б. Динамика заболеваемости лептоспирозом на современном этапе / А.Б. Хайтович, А.Л. Павленко // *Профілактична медицина.* — 2010. — № 4. — С. 14–19.

10. Саруханова, Л.Е. Поражение органов дыхания при лептоспирозе / Л.Е. Саруханова, Е.Г. Волина, Я.Р. Саруханова // *Земский врач.* — 2014. — № 2 (23). — С. 10–14. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-organov-dyhaniya-pri-leptospiroze> (дата обращения: 04.04.2022).

11. Содержание некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных лептоспирозом / О.А. Петрова [и др.] // *Журн. микробиол.* — 2014. — № 5. — С. 60–64.

References

1. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350

2. Reaktivaciya infekcii, vyzvannoj virusom Epshtejna–Barr (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), na fone COVID-19: epidemiologicheskie osobennosti / T.V. Solomaj, T.A.Semenenko, N.N. Filatov [i dr.] // *Voprosy virusologii.* — 2021. — № 6(2) — S.152–161. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>

3. Vliyanie nozokomial'noj infekcii na tyazhest' techeniya i iskhod zabolevaniya u pacientov s COVID-19 tyazhelogo i krayne tyazhelogo techeniya / L. M. Kalmanson, I. V. SHlyk, YU. S. Polushin [i dr.] // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* — 2021. — Т. 18, № 6. — С. 15-21. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-15-21.

4. Sluchai ko-infekcii COVID-19 i kori u detej / N.N. Zve-reva, M.A. Sajfullin, E.R. Samitova [i dr.] // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika – 2021. – №6. – S. 81-87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87> URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchai-ko-infektsii-covid-19-i-kori-u-detey> (data obrashcheniya: 03.04.2022).
5. Du Toit A. Measles increases the risk of other infections. Nat. Rev. Microbiol. 2019; 18(1):2. DOI: 10.1038/s41579-019-0301-7
6. Bacterial infections in hospitalized COVID-19 patients – what we know so far. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2020
7. Zhukova, L. I., Vanyukov, A. A. Osobennosti klinicheskoy simptomatiki leptospiroza u bol'nyh s soputstvuyushchimi zabolovaniyami / L. I. Zhukova, A. A. Vanyukov // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – 2009. – №1. – S.33-37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskoy-simptomatiki-leptospiroza-u-bolnyh-s-soputstvuyushchimi-zabolovaniyami> (data obrashcheniya: 04.04.2022).
8. Aspergillez serdca i pecheni pri leptospiroze / YU. N. Anisimova, V. I. Matyash // Vrach. delo. – 2000. – № 1. – S. 56 – 60.
9. Hajtovich, A.B., Pavlenko, A.L. Dinamika zaboлеваemosti leptospirozom na sovremennom etape / A.B. Hajtovich, A.L. Pavlenko // Profilaktichna medicina. – 2010. – № 4. – S. 14 – 19.
10. Saruhanova, L. E., Volina, E. G., Saruhanova, YA. R. Porazhenie organov dyhaniya pri leptospiroze / L. E. Saruhanova, E. G. Volina, YA. R. Saruhanova // Zemskij vrach. – 2014. – №2 (23). – S.10-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-organov-dyhaniya-pri-leptospiroze> (data obrashcheniya: 04.04.2022)
11. Soderzhanie nekotoryh pro- i potivovospalitel'nyh citokinov v syvoroke krovi bol'nyh leptospirozom / O.A. Petrova, N.A. Stoyanova, N.K. Tokarevich [i dr.] // Zhurn. mikrobiol. – 2014. – № 5. – S. 60 – 64.

Авторский коллектив:

Красавцев Евгений Львович – заведующий кафедрой инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; +375(23)2 35-79-36, e-mail: e_krasavtsev@mail.ru

Майсеенко Виктория Игоревна – ассистент кафедры фтизиопульмонлогии Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(23)220-01-13, e-mail: tb_pulm@gsmu.by

Козел Олег Александрович – заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Гомельской областной туберкулезной клинической больницы; тел.: +375(23)231-55-91

Кучун Егор Анатольевич – заместитель главного врача по медицинской части Гомельской областной туберкулезной клинической больницы; тел.: +375(23)231-54-42, e-mail: ugotkb@mail.gomel.by

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ НОРВЕЖСКОЙ ЧЕСОТКИ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.Х. Булатова^{1,2}, Х.С. Хаертынов³, И.Г. Идрисов², Н.М. Гильфанов³, А.С. Кузнецов⁴

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

²Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁴ООО «Инновационная Медицина», Казань, Россия

Clinical case of Norwegian scabies in a patient with HIV infection

A.Kh. Bulatova^{1,2}, Kh.S. Khaertynov³, I.G. Idrisov², N.M. Gilfanov³, A.S. Kuznetsov⁴

¹ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

² Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ LLC «Innovative Medicine», Kazan, Russia

Резюме

Норвежская чесотка – редко встречающийся вариант чесотки, имеющий клинические отличия от классического представляющий поэтому диагностические сложности. Факторами риска развития норвежской чесотки являются различные иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, лепра). Представлен клинический случай развития норвежской чесотки у пациента 22 лет с ВИЧ-инфекцией со стадией 4B, с уровнем CD4-лимфоцитов в крови 8 клеток/мкл. Пациент госпитализирован с жалобами на слабость, кожные высыпания, зуд и повышение температуры тела до 40°C. При осмотре отмечались сухость кожных покровов с эритематозными участками на руках, ногах, туловище, а также массивные корки грязно-серого цвета на коже волосистой части головы, туловища, ладоней, локтей, тыльной поверхности стоп. На локтях визуализировались гнойные корочки (симптом Арди).

Лечение чесотки проводилось обработкой пораженных участков кожи раствором бензилбензоата. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде исчезновения кожного зуда, неприятного запаха, полного отпадения корочек на 7-й день лечения.

Ключевые слова: норвежская чесотка, ВИЧ-инфекция, кожные поражения.

Введение

Норвежская, или корковая чесотка (crusted scabies) – редкое кожное заболевание, которое было впервые описано С. Воеску и D. Danieleessen в Норвегии в 1841 г. [1]. Норвежская чесотка – высококонтагиозное заболевание. В отличие от классической чесотки, характеризующейся фолликулярными папулами на туловище и конеч-

Abstract

Norwegian scabies is a rare variant of scabies, which has clinical differences from the classical variant, which can cause diagnostic errors. Risk factors for developing the disease are various immunodeficiency states (HIV infection, malignant neoplasms, leprosy). A clinical case of the development of Norwegian scabies in a 22-year-old patient with HIV-infection stage 4B, with a level of CD4-lymphocytes in the blood of 8 cells/ μ l, is presented. The patient was hospitalized with complaints of weakness, skin rashes, itching and fever up to 40°C. On examination, there was dryness of the skin with erythematous areas on the arms, legs, and torso, as well as massive dirty-gray crusts on the skin of the scalp, torso, palms, elbows, dorsal surface of the feet. Purulent crusts were visualized on the elbows (Ardy's symptom).

Treatment of scabies was carried out by treating the skin with a solution of benzyl benzoate. Against the background of the therapy, there was a positive trend in the form of the disappearance of skin itching, unpleasant odor, and complete disappearance of crusts on the 7th day of treatment.

Key words: Norwegian scabies, HIV-infection, skin lesions.

ностям, невоспалительными везикулами вблизи чесоточных ходов, расчесами и кровянистыми корочками, при норвежской чесотке отмечается поражение обширных участков кожных покровов в виде эритемы, пятен, чешуек и корок, под которыми могут скрываться тысячи клещей. Возможно появление трещин и зловонного запаха. Кожный зуд при норвежской чесотке вследствие повреж-

дения нервных окончаний выражен минимально или отсутствует. В анализах крови отмечаются эозинофилия и увеличение уровня IgE [2].

Распространенность обыкновенной чесотки в Российской Федерации в 2018 г. составила 15,0 на 100 000 населения, в 2017 г. — 15,5 [3,4]. Распространенность норвежской чесотки неизвестна вследствие редкости данной патологии.

Факторами риска развития заболевания являются различные иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, лепра) [5].

Клинический случай

Приводим клинический случай норвежской чесотки у пациента с ВИЧ-инфекцией. Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в 2018 г.

Пациент К. обратился в Республиканскую клиническую инфекционную больницу им. профессора А.Ф. Агафонова 20.01.2022 г. с жалобами на слабость, кожные высыпания, зуд и повышение температуры тела до 40°C.

Состояние при госпитализации средней тяжести за счет интоксикационного, астено-вегетативного, анемического синдромов, кожного процесса, кахексии. Обращало на себя внимание наличие неприятного запаха, исходящего от пациента. Температура тела 38,3°C. Рост 185 см, вес 41 кг, ИМТ 11,9 кг/м². Сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы бледные, на руках, ногах, туловище отмечалась сухость и эритематозные участки, на коже волосистой части головы, туловища, ладоней, локтей, тыльной поверхности стоп — массивные корки грязно-серого цвета толщиной от 2 мм до 1 см (рис. 1–3). На локтях визуализировались гнойные корочки (симптом Арди) (рис. 2). В зеве отмечалась умеренно выраженная гиперемия миндалин, задней стенки глотки. Периферические лимфатические узлы увеличены: подчелюстные до 0,5 см, заднешейные — до 0,8 см. Дыхание проводилось по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту, SpO₂ — 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Частота сердечных сокращений 104 в минуту, артериальное давление — 110/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень плотно-эластичной консистенции, выступала из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка — на 0,5 см.

В общем анализе крови (ОАК) при госпитализации: эритроцитов — $2,67 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 71 г/л, гематокрит — 21,7%, тромбоцитов — $46 \times 10^9/л$, лейкоцитов — $7,6 \times 10^9$, из них нейтрофилов — 93,4%, лимфоцитов — 2,2%, эозинофилов — 1,30%.

В биохимическом анализе крови: общий белок — 67,8 г/л, альбумин — 29,6 г/л, общий би-



Рис. 1. Корковые наслоения у больного норвежской чесоткой в области кистей



Рис. 2. Корковые наслоения у больного норвежской чесоткой в области локтей (симптом Арди)



Рис. 3. Корковые наслоения у больного норвежской чесоткой в области тыльной поверхности стоп и проекции голеностопного сустава

лирубин — 6,7 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 9,2 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза — 27,7 ЕД/л, мочевина — 4,9 ммоль/л, креатинин — 74 мкмоль/л, глюкоза — 7,8 ммоль/л, ферритин — 621,5 мкг/л, С-реактивный белок — 121,08 мг/л.

В общем анализе мочи (ОАМ): относительная плотность — 1020, рН — 6,5, лейкоцитов 0 — 1 в поле зрения, белок не обнаружен.

Проведено исследование крови на маркеры герпес-вирусных инфекций и вирусных гепатитов: HBsAg, антитела к HCV, ДНК вируса Эпштейн — Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6 типа (ВГЧ-6), вирусов простого герпеса 1 и 2 типов не обнаружены, выявлена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ).

Бактериологическое исследование крови на стерильность роста микрофлоры не выявило.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ) выявлено увеличение размеров печени (правая доля 142 мм, левая доля 52 мм, хвостатая доля 18 мм), эхогенность однородная, очаговых изменений не выявлено, внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь — 136×49 мм, контуры ровные, четкие. Стенки уплотнены, содержимое однородное, конкременты не визуализируются. Селезенка увеличена, размеры 136×49 мм, эхоструктура однородная, мелкозернистая.

На рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

По данным СПИД-центра от января 2022 г., уровень CD4-лимфоцитов в крови составил 8 клеток/мкл, вирусная нагрузка — 459 000 копий/мл. С момента установления диагноза ВИЧ-инфекции пациент АРВТ не получал.

С учетом продолжительности кожного процесса в виде эритематозных пятен и корочек, сопровождающегося зудом, неприятным запахом, диагностированной ВИЧ-инфекции, низкого уровня CD4-лимфоцитов, применения ранее гормональных препаратов, возникло предположение о течении у пациента норвежской чесотки. Пациент был осмотрен дерматологом. Был произведен соскоб пораженных участков кожи, в результате которого были обнаружены особи чесоточного клеща (рис. 4). Было назначено лечение: обработка кожных покровов раствором бензилбензоата. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде исчезновения кожного зуда, неприятного запаха, полного отпадения корочек на 7-й день лечения.

Из анамнеза заболевания было установлено, что первые элементы сыпи и кожный зуд у пациента появились в августе 2021 г. В ноябре 2021 г. он был осмотрен дерматологом, выставлен диагноз «Многоформная экссудативная эритема», назначено лечение: преднизолон внутривенно, растворы 10% глюконат кальция и хлорпирамина

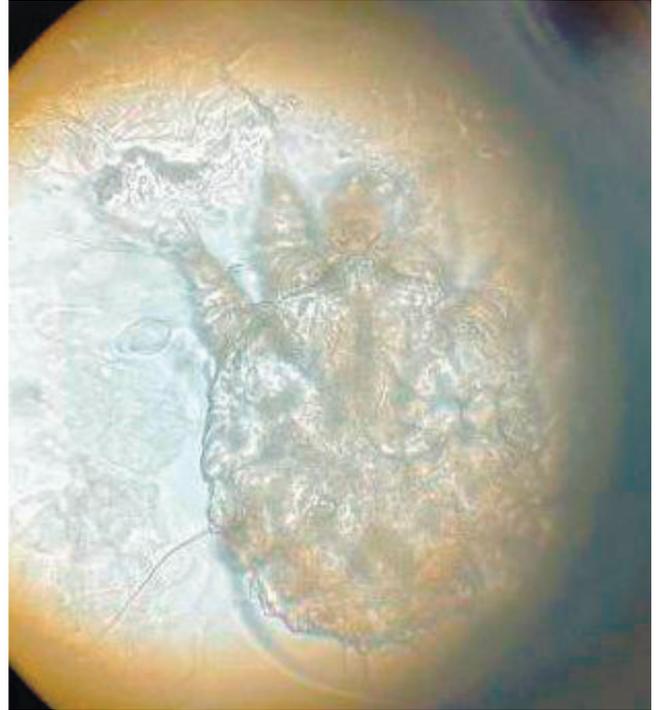


Рис. 4. Зрелые формы *Sacroptes scabiei hominis*

внутримышечно, преднизолон и аспаркам *per os*, преднизолоновая мазь. На фоне проводимой терапии заметного улучшения кожного процесса не отмечалось. С 10.01.2022 г. отмечалось появление выраженной слабости, усиление кожного зуда и повышение температуры тела до 40°C.

Эпидемиологический анамнез: у родителей и бабушки пациента в течение последнего месяца отмечался кожный зуд, который был купирован после применения раствора бензилбензоата.

Заключение

Кожные поражения — частые проявления ВИЧ-инфекции, которые включают кожную форму саркомы Капоши, импетиго, эктиму, фолликулит, целлюлит, абсцессы, бациллярный ангиоматоз, опоясывающий герпес, грибковые поражения и паразитарные инвазии [6]. Одним из кожных заболеваний, регистрируемых при ВИЧ-инфекции, является чесотка. Как известно, основными клиническими проявлениями чесотки являются кожный зуд и формирование чесоточных ходов. В приводимом клиническом случае у пациента при госпитализации не выявлено характерных для чесотки кожных проявлений. В то же время у больного отмечались эритематозные участки кожи, корочки, зуд, неприятный запах, исходивший от кожных покровов, что в сочетании с эозинофилией в общем анализе крови, а также отмечавшимся у членов семьи кожным зудом, купированным после

применения раствора бензилбензоата, позволило предположить развитие у пациента норвежской чесотки. Диагноз был подтвержден обнаружением в соскобах из пораженных участков кожи чесоточного клеща. Учитывая развитие норвежской чесотки преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов, при несвоевременном начале терапии возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиодермии, сепсиса [7]. Редкость норвежской чесотки, низкая осведомленность врачей об этом заболевании обуславливают сложности в ее диагностике и назначении необходимой терапии.

Согласно клиническим рекомендациям, основным направлением лечения норвежской чесотки является топический перметрин. В приводимом клиническом случае были использованы раствор бензилбензоата и серная мазь. Лечение этими препаратами сопровождалось быстрым терапевтическим эффектом, что позволяет использовать их при лечении норвежской чесотки. Прогноз для норвежской чесотки при своевременной диагностике и начале терапии благоприятный.

Литература

1. Scabies, lice, and myiasis GentianeMonsel Olivier Chosidow Clinical Infectious Disease, Second Edition (2015) Cambridge University Press, (2015), 162-166 DOI: 10.1017/SBO9781139855952.029
2. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *Journal of infection*. 2005; 50(5), 375–381. doi:10.1016/j.jinf.2004.08.033
3. ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ: официальный сайт.- Москва. – URL: <https://mednet.ru/> (дата обращения – 02.09.2019). – Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 годы. Статистический материал. – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст: электронный

4. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Eltsova NV, Khamitsaeva IR, Yuryeva EO, Travkina IA. Norwegian scabies: the realities of our time. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(1):64-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderm20201901164>

5. Gloster HM, Gebauer LE, Mistur RL. *Absolute Dermatology Review*. Springer. 2016; doi:10.1007/978-3-319-03218-4

6. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: An update. 2004; 87(3), 146–151. doi:10.1002/jso.20090

7. Lin S, Farber J, Lado L. A Case Report of Crusted Scabies with Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bacteremia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009; 57(9), 1713–1714. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02412.x

References

1. Scabies, lice, and myiasis GentianeMonsel Olivier Chosidow Clinical Infectious Disease, Second Edition (2015) Cambridge University Press, (2015), 162-166 DOI: 10.1017/SBO9781139855952.029
2. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *Journal of infection*. 2005; 50(5), 375–381. doi:10.1016/j.jinf.2004.08.033
3. Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare "of the Ministry of Health of the Russian Federation: official website. – Moscow. – URL: <https://mednet.ru/> (date of access – 09/02/2019). – Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases for 2017-2018. Statistical materials. – Access mode: for registered users. – Text: electronic
4. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Eltsova NV, Khamitsaeva IR, Yuryeva EO, Travkina IA. Norwegian scabies: the realities of our time. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(1):64-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderm20201901164>
5. Gloster HM, Gebauer LE, Mistur RL. *Absolute Dermatology Review*. Springer. 2016; doi:10.1007/978-3-319-03218-4
6. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: An update. 2004; 87(3), 146–151. doi:10.1002/jso.20090
7. Lin S, Farber J, Lado L. A Case Report of Crusted Scabies with Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bacteremia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009; 57(9), 1713–1714. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02412.x

Авторский коллектив:

Булатова Асия Халитовна – аспирант кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: +7-909-308-12-51, e-mail: Asiyakhaertynova@gmail.com

Хаертынов Халит Саубанович – доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; e-mail: khalit65@yandex.ru

Идрисов Ильдар Газимович – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: +7-986-906-61-26, e-mail: Funtikkkk@rambler.ru

Гильфанов Нафис Минегусманович – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, e-mail: nafis9@yandex.ru

Кузнецов Андрей Сергеевич – врач-дерматовенеролог ООО «Инновационная Медицина», andrewka.smith@gmail.com

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И КАТАМНЕЗ ПО ДАННЫМ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Е.В. Анциферова^{1,2}, Т.Е. Таранушенко¹, Д.Г. Генинова², Л.Н. Карпова^{1,2}, Л.А. Филиппова²,
К.И. Караганова², Л.С. Карпова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск,
Россия

Congenital cytomegalovirus infection: features of the clinical course and catamnesis according to own observations

E.V. Antsiferova^{1,2}, T.E. Taranushenko¹, D.G. Geninova², L.N. Karpova^{1,2}, L.A. Filippova², K.I. Karaganova², L.S. Karpova¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Врожденная цитомегаловирусная инфекция является наиболее распространенной врожденной инфекцией, встречается у 0,6–5% новорожденных детей во всем мире и считается ведущей негенетической причиной нейросенсорной тугоухости у детей. У большей части новорожденных с манифестной формой заболевания развиваются психомоторные и когнитивные расстройства, примерно половина имеют нарушения зрения.

Цель: представить клинический случай тяжелой врожденной цитомегаловирусной инфекции в период манифестации с полисистемными проявлениями (геморрагический синдром, энцефалит, миокардит, гепатит, спленомегалия) и данные катамнеза в возрасте 1 года.

Заключение: данный клинический пример демонстрирует диагностические и лечебные сложности в остром периоде болезни и значительный перечень заболеваний, явившихся последствиями перенесенной инфекции. На основании представленных сведений актуализируется важность и необходимость пристального внимания к результатам серологического исследования беременных в течение всего срока гестации с оценкой титра антител к цитомегаловирусной инфекции в динамике. Специфическая противовирусная терапия, назначенная на основании жизнеугрожающего течения тяжелой манифестной формы заболевания, позволила достигнуть положительной динамики в острый период, эрадикаровать вирус и не допустить тяжелых исходов, в том числе летальности.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, новорожденный, тромбоцитопения, гепатит, миокардит, задержка внутриутробного развития, ганцикловир, валганцикловир, нейросенсорная тугоухость.

Abstract

Congenital cytomegalovirus infection is the most common congenital infection, occurs in 0.6-5% of newborns worldwide, and is considered the leading non-genetic cause of sensorineural hearing loss in children. Most newborns with a manifest form of the disease develop psychomotor and cognitive disorders, and about half of them develop visual impairment.

The purpose of publication: to present a clinical case of severe congenital cytomegalovirus infection in the manifest period with multisystem manifestations (hemorrhagic syndrome, encephalitis, myocarditis, hepatitis, splenomegaly) and follow-up data at the age of 1 year.

Conclusion. this clinical example demonstrates diagnostic and therapeutic difficulties in the acute period of the disease and a significant list of diseases resulting from infection. Based on the information presented, the importance and necessity of close attention to the results of a serological study of pregnant women during the entire gestation period with an assessment of the antibody titer to cytomegalovirus infection in dynamics are updated. Specific antiviral therapy, prescribed on the basis of a life-threatening course of a severe manifest form of the disease, made it possible to achieve positive dynamics in the acute period, eradicate the virus and prevent severe outcomes, including death.

Key words: cytomegalovirus infection, newborn, thrombocytopenia, hepatitis, myocarditis, intrauterine growth retardation, ganciclovir, valganciclovir, sensorineural hearing loss.

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к широко распространенным возбудителям во всех социально-экономических группах и представляет ДНК-вирус с высокой серопревалентностью. ЦМВ-инфекция является эндемичной и не имеет сезонных особенностей. В развитых странах распространенность ЦМВ среди женщин детородного возраста колеблется в пределах 50–85%, в то время как в развивающихся странах приближается к 100% [1].

Врожденная ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) относится к наиболее распространенным врожденным инфекциям, встречается у 0,6–5% новорожденных детей во всем мире, занимает ведущую негенетическую причину нейросенсорной тугоухости у детей и нередко вызывает задержку развития нервной системы [1–6].

Данная патология рассматривается как результат трансплацентарной передачи при первичной или рецидивирующей инфекции у матери, при этом риск передачи плоду составляет при первичной инфекции 30–35%, при повторном заражении — до 1,1–1,7% [1, 5–8]. Вертикальная передача возрастает с увеличением гестационного возраста, однако риск заражения плода выше при инфицировании на ранних сроках беременности [1, 5, 8].

Большинство инфицированных новорожденных (85–90%) рождаются без симптомов заболевания [1, 4, 5, 8, 9]. Клиническая картина весьма разнообразна, наиболее частыми проявлениями являются: внутриутробная задержка роста и развития, недоношенность, микроцефалия, желтуха, петехиальная сыпь, гепатоспленомегалия, пневмонит, гепатит, нейросенсорная тугоухость, различные неврологические симптомы (угнетение безусловно-рефлекторной деятельности, вплоть до комы, слабо вызываемые рефлексы, судороги) [2, 8, 11, 12]. Параклинические данные включают тромбоцитопению, анемию, лейкопению, изолированную нейтропению, повышение уровня трансаминаз, прямую гипербилирубинемия, хориоретинит, особенности нейровизуализации [2, 8, 11, 12]. Выделение вируса из мочи и/или слюны является золотым стандартом подтверждения инфекции, при этом диагноз врожденной ЦМВИ устанавливается на основании обнаружения вируса у ребенка в течение первых 3 недель жизни [4, 8, 9, 10, 13].

Независимо от формы заболевания врожденная, ЦМВИ имеет ряд последствий: у детей с клиническими проявлениями риск развития нарушения слуха, зрения или нервной системы составляет 17–90%, у бессимптомных — 5–15% [1, 5, 8–11]. Среди новорожденных с манифестной формой уровень смертности достигает 30% [10].

Из-за недостаточности научных данных противовирусная терапия, как правило, не рекоменду-

ется у новорожденных с легкими или единичными симптомами, а также детям с гестационным возрастом менее 32 недель или старше 30 дней постнатального возраста [11]. У детей с манифестной формой при тяжелом течении рекомендуется назначение терапии препаратами «off-label» длительностью до 6–12 месяцев (ганцикловир 6 мг/кг два раза в день, валганцикловир 16 мг/кг два раза в день) [4, 9–12, 14]. Только продолжительная терапия уменьшает выделение вируса у новорожденных при ЦМВИ, улучшает слух и результаты психомоторного развития в возрасте 12–24 месяцев [2, 4, 9, 14]. Данные противовирусные препараты обладают высокой токсичностью, могут вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении и тромбоцитопении, поэтому применяются только по жизненным показаниям и после получения информированного согласия от родителей. Валганцикловир является менее токсичным лекарственным средством, в меньшей степени вызывает побочные реакции и является препаратом выбора у детей, находящихся на энтеральном вскармливании.

Клинический случай

Ребенок А., поступил в Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства (КККЦОМД) в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) на 2-е сутки жизни.

Из анамнеза матери: возраст 19 лет. Хронические и наследственные заболевания отрицает. Беременность 1, роды 1. Течение настоящей беременности: беременность желанная, на учете в женской консультации состояла с 6 недель. I и III триместр протекали без особенностей. Во II триместре обследована на внутриутробные инфекции: ЦМВ иммуноглобулины (Ig) класса G положительно, герпес 1, 2 тип — IgG положительно, токсоплазмоз — IgG положительно. В 13 недель — трихомонадный кольпит, санирована. Роды срочные в 38 недель 1 день, через естественные родовые пути.

Родилась девочка с массой тела 2500 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 31 см, окружностью груди 31 см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 7 баллов, на пятой минуте — 9 баллов. Диагностирована задержка внутриутробного развития I степени, асимметричный вариант. Реанимационные мероприятия не проводились. Тяжелое состояние при рождении обусловлено проявлениями полиорганной недостаточности.

При поступлении ребенка в ОПННД реакция на осмотр снижена, крик тихий, гипотония, гипорефлексия, кожные покровы желтушные с зеленоватым оттенком и мелкоочечной геморрагической сыпью по всему телу (рис. 1). Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Шум систолический вдоль левого края грудины, на верхушке, с интенсивностью 2/6. Печень и селезенка выступают

на 5 см из-под края реберной дуги, плотные при пальпации (рис. 2). Гематурия.

В клиническом анализе крови выраженная тромбоцитопения ($21 \times 10^9/\text{л}$), анемия (97 г/л), нейтро-

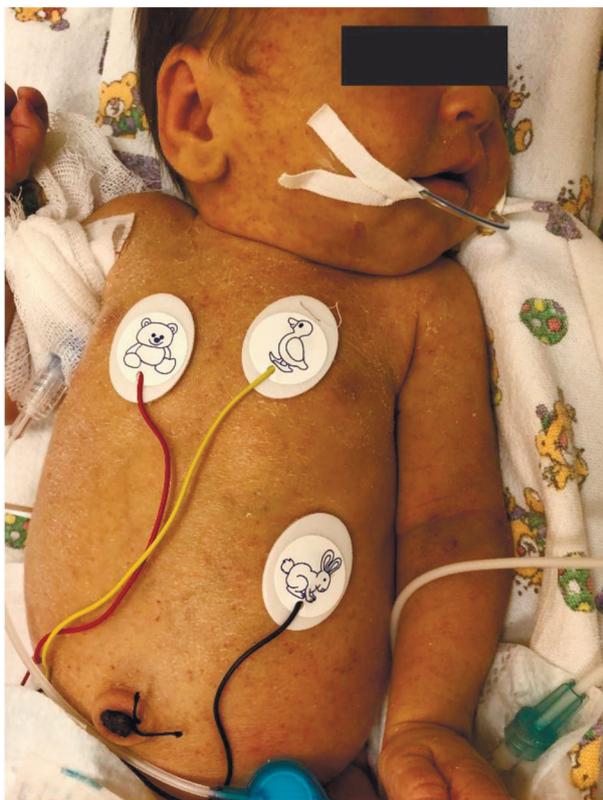


Рис. 1. Внешний вид ребенка



Рис. 2. Гепатоспленомегалия

фильный индекс 0,22. В биохимическом анализе крови повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) (11 норм), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (3 нормы), лактатдегидрогеназы (3 нормы), гипербилирубинемия (253,6 мкмоль/л) за счет прямой фракции (82%), незначительное повышение С-реактивного белка и креатинина (2 нормы), тропонин Т – 0,094 нг/мл (3 нормы). В гемостазе без существенных отклонений. Ребенок обследован на внутриутробные инфекции: антитела IgM к ЦМВ – отрицательные, антитела IgG к ЦМВ – 18,600 (коэффициент позитивности 0–0,900), ДНК в буккальном соскобе, моче, крови – положительно (исследование парных сывороток было невозможным в связи с отсутствием матери в стационаре). Люмбальная пункция не проведена из-за выраженной тромбоцитопении.

Нейросонограмма (НСГ): структурные изменения вещества головного мозга (множественные кальцинаты, единичные перивентрикулярные кисты). Неравномерное диффузное повышение эхогенности перивентрикулярной области. Дилатация боковых желудочков и субарахноидального пространства. Уплотненные стенки стриарных сосудов (рис. 3).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: размеры печени: на 5,0 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка: нижний полюс выступает на 5,0 см из-под реберной дуги. Эхопризнаки жидкостного анэхогенного содержимого в брюшной полости.

УЗИ мочевыделительной системы: диффузные изменения паренхимы почек (нечеткая кортикомедулярная дифференцировка, паренхима повышенной эхогенности). Эховзвесь в просвете мочевого пузыря.

Эхокардиография (ЭХО-КГ): функционирующий артериальный проток 5,0 мм (по ЦДК до 6,0 мм), сброс лево-правый. Дилатация всех отделов сердца. Систолическая функция левого желудочка не нарушена. Недостаточность аортального

клапана 2 степени, митральная регургитация 2 степени, регургитация на клапане легочной артерии 2 степени, трикуспидальная регургитация 2–3 степени. Межпредсердная перегородка перфорирована в центральной части двумя дефектами по 3,0 мм, сброс лево-правый. Хордальный левый желудочек. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 70 мм рт. ст. Фракция выброса 71%.

Электрокардиограмма: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 130 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена резко вправо. Элевация сегмента ST во II–III стандартных отведениях +1,0 мм, депрессия сегмента ST – 2 мм в V1–V2. Замедление внутрижелудочкового проведения.

Осмотр кардиолога: вирусный миокардит, ЦМВ-этиологии, острое течение, тяжелый. Открытый артериальный проток. Недостаточность клапанов сердца 2–3 степени. Межпредсердное сообщение. Легочная гипертензия. СН 2Б.

Осмотр офтальмолога: данных за хориоретинит нет. Ретинальные кровоизлияния обоих глаз.

Ребенку на основании клинических и лабораторных данных выставлен диагноз: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма, тяжелое течение». Назначена терапия:

- иммуноглобулин с высоким титром антител против возбудителя цитомегалии (в связи с выраженной тромбоцитопенией ганцикловир не рекомендован);
- урсодезоксихолиевая кислота (терапия холестаза);
- диуретики (лечение сердечной недостаточности);
- трансфузии препаратов крови (тяжелая анемия и тромбоцитопения с минимальным уровнем тромбоцитов на 3-е сутки жизни – $6 \times 10^9/\text{л}$ и 8-е сутки – $5 \times 10^9/\text{л}$);
- питание частичное парентеральное, энтеральное питание молочной смесью на основе пол-

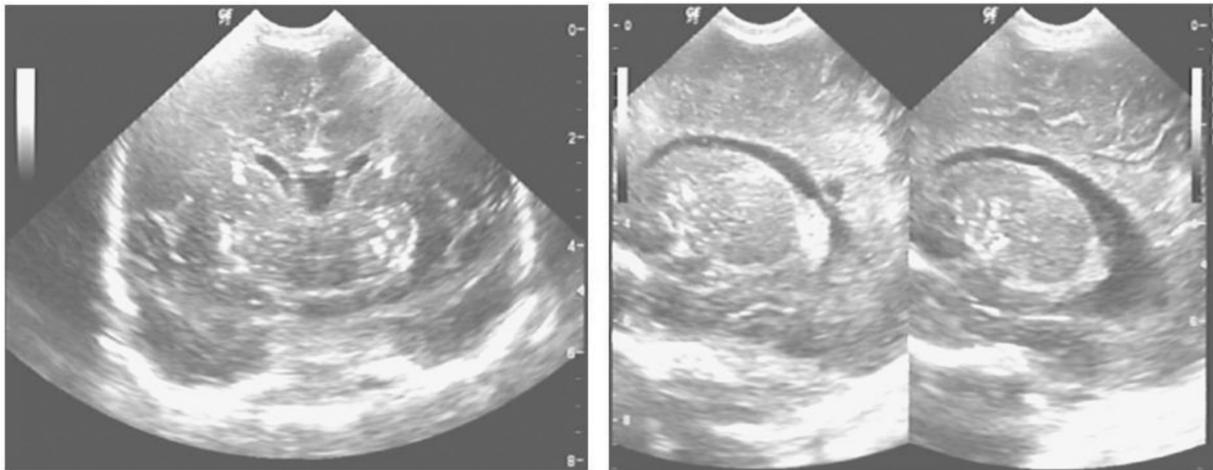


Рис. 3. Нейросонограмма пациента

ного гидролиза белка (мать по семейным обстоятельствам не госпитализирована).

Клинико-лабораторная динамика и дальнейшая терапия.

На 4-е и 15-е сутки жизни диагностирована дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде вздутия живота, отхождения по желудочному зонду геморрагического содержимого. Проведена трансфузия свежезамороженной плазмы, перевод на полное парентеральное питание. К 10-м суткам жизни повышение уровня тромбоцитов до $25 \times 10^9/\text{л}$, к терапии по жизненным показаниям добавлен ганцикловир из расчета 6 мг/кг каждые 12 ч в течение 3 недель [12]. По завершении курса терапии ганцикловиром повышение уровня тромбоцитов до $36 \times 10^9/\text{л}$ с дальнейшим снижением до $15 \times 10^9/\text{л}$ после отмены препарата. С учетом отрицательной динамики уровня тромбоцитов, а также в связи с невозможностью назначения этиотропной терапии перорально ребенок консультирован специалистами Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова: рекомендовано возобновить терапию ганцикловиром в течение 2 недель. Учитывая миелотоксичность препарата, проводился динамический контроль уровня нейтрофилов (нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ не зафиксировано). На фоне второго курса ганцикловира отмечена положительная динамика с повышением тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$, снижение печеночных трансаминаз и билирубина (рис. 4).

Полное энтеральное питание назначено с 32-х суток жизни, возобновлена терапия сердечной недостаточности, холестаза, по окончании второго курса ганцикловира ребенок переведен на энтеральную форму – валганцикловир из расчета 16 мг/кг 2 раза в сутки.

По результатам параклинических методов исследований на 33-е сутки жизни:

НСГ: структурные изменения вещества головного мозга (множественные петрификаты, единичные кальцинированные перивентрикулярные

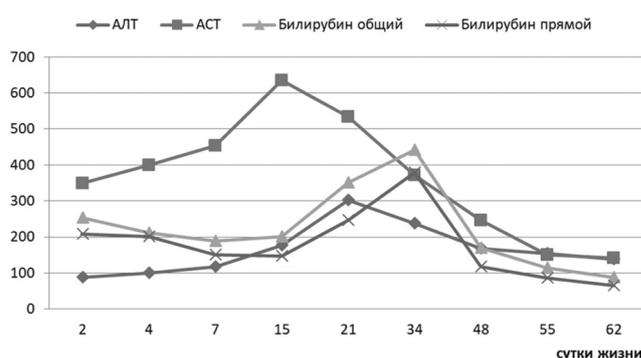


Рис. 4. Динамика биохимических показателей (уровня АЛТ (Ед/л), АСТ (Ед/л), общего и прямого билирубина (мкмоль/л)) на фоне терапии

кисты), мозжечка (усиление эхосигнала в проекции намета). Диффузное повышение эхогенности вещества головного мозга. Уплотненные стенки стриарных сосудов.

ЭХО-КГ: дилатация всех полостей сердца. Систолическая функция левого желудочка сохранена, ФВ 66%. Открытый артериальный проток 2,0 мм, сброс лево-правый. На уровне межпредсердной перегородки лоцируется сброс в правое предсердие на уровне открытого овального окна 3,0 мм, второй дефект не лоцируется. Хордальный левый желудочек. СДЛА 36 мм рт ст.

УЗИ мочевыделительной системы: диффузные изменения паренхимы почек.

УЗИ брюшной полости: значительное увеличение размеров печени (+ 4 см) и селезенки (в малом тазу). Диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Компьютерная томография головного мозга. К отклонениям от нормы отнесено: расширение боковых желудочков, снижение плотности вещества головного мозга в перивентрикулярных отделах, наличие разнокалиберных кальцинатов в лобных, теменных и затылочных долях, кистозно-атрофические изменения в правой теменной доле и обеих височных долях (рис. 5).

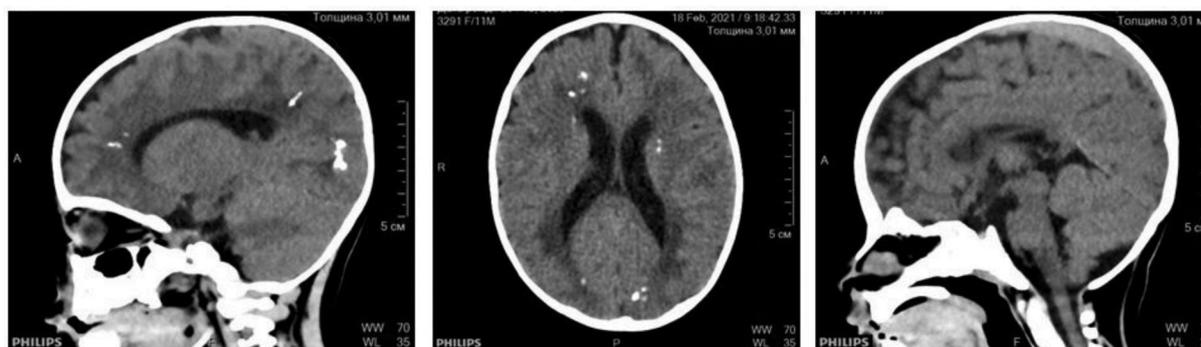


Рис. 5. Компьютерная томограмма головного мозга

Отоакустическая эмиссия не зарегистрирована на оба уха.

Неврологический статус соответствует постконцептуальному возрасту ребенка.

Окончательный клинический диагноз:

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ДНК в буккальном соскобе, моче, крови от 27.02), манифестная форма, тяжелая: геморрагический синдром (тромбоцитопения, геморрагическая сыпь, гематурия, желудочно-кишечное кровотечение, анемический синдром тяжелый), энцефалит с исходом в множественные кальцинаты и атрофию головного мозга, миокардит тяжелый, гепатит, спленомегалия).

Задержка внутриутробного развития I степени, асимметричный вариант.

Интенсивная терапия: гемотрансфузии № 2. Трансфузии свежезамороженной плазмы № 2, тромбоконцентратом № 19.

Сопутствующий диагноз: функционирующий артериальный проток. Открытое овальное окно. Ретинальные кровоизлияния обоих глаз. Группа риска по тугоухости.

После стабилизации состояния по достижении положительной динамики в клиническом и лабораторном статусе ребенок переведен в стационар по месту жительства для долечивания со следующими рекомендациями: продолжить терапию валганцикловиром в течение 6 месяцев, терапию холестаза, сердечной недостаточности.

Катамнестическое наблюдение: в возрасте 7 месяцев ребенок осмотрен неврологом (задержка нервно-психического развития), детским кардиологом (рекомендовано продолжить терапию сердечной недостаточности каптоприлом, спиронолактоном с последующей консультацией через 1 месяц, далее повторный осмотр в 10 месяцев с отменой терапии по результатам контрольной ЭХО-КГ).

В возрасте 12 месяцев повторная госпитализация в КККЦОМД в отделение патологии раннего возраста для дообследования по поводу осложненных ЦМВИ. На основании комплексного исследования сделано следующее заключение: последствия внутриутробной ЦМВ-инфекции с исходом в множественные кальцинаты и постатрофическую гидроцефалию, спастический тетрапарез. Косоглазие сходящееся неаккомодационное альтернирующее. Неврогенная приводящая контрактура бедер. Эквинусная установка стоп. Задержка моторного и психопреречевого развития. Сенсоневральная тугоухость 3–4 ст. слева. Спленомегалия.

Реабилитация:

– вайта-терапия (общий массаж, лечебная гимнастика (пассивная));

– парафино-озокеритовые аппликации на область конечностей (чередующая), тазобедренных суставов;

– фотохромотерапия на шейный отдел позвоночника;

– корпоральная акупунктура методом поверхностного укалывания пучком игл с использованием локально-сегментарного подхода, по ходу канала.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует диагностические и лечебные сложности ведения новорожденных с ЦМВИ.

К основным диагностическим проблемам отнесены:

1. Трудности интерпретации однократных серологических показателей ИФА с положительным результатом IgG у матери во II триместре беременности, которые традиционно снижают настороженность по развитию данной внутриутробной инфекции, но в данном случае (развитие врожденной манифестной формы ЦМВИ у ребенка) свидетельствуют о супер- или реинфекции у женщины в более поздние сроки гестации.

2. Отсутствие важного серологического критерия врожденной ЦМВИ (отрицательный анализ на IgM) также указывает на заражение ребенка в поздние сроки беременности и состоявшееся переключение иммунного ответа на IgG в антенатальном периоде.

К основным терапевтическим проблемам отнесены:

1. Невозможность своевременной стартовой терапии специфическими противовирусными препаратами, соответствующими тяжести заболевания (производные Ганцикловира), вследствие тромбоцитопении менее $25 \times 10^9/\text{л}$.

2. Клинические противопоказания к назначению пероральной формы Валганцикловира в связи с поражением желудочно-кишечного тракта, сопровождающимся эпизодами кишечных кровотечений и отменой энтерального питания.

3. Необходимость продолжительного курса Ганцикловира (более 3 недель) ввиду длительного полного парентерального питания.

Заключение

На основании представленных сведений актуализируется важность и необходимость пристального внимания к результатам серологического исследования в течение всего периода беременности с оценкой титра антител к ЦМВ.

Данное наблюдение демонстрирует тяжелый случай врожденной цитомегаловирусной инфекции с манифестацией, сопровождающейся полисистемными проявлениями (геморрагический синдром, энцефалит, миокардит, гепатит, спленомегалия) и последствиями с исходом в множественные кальцинаты и постатрофическую гидроцефалию, спастический тетрапарез, задержку моторного и

психопредречевого развития, сенсоневральную тугоухость 3–4 ст. слева в возрасте 1 года.

Специфическая противовирусная терапия в данном клиническом случае, назначенная на основании жизнеугрожающего течения тяжелой манифестной формы заболевания, позволила достигнуть положительной динамики в острый период, элиминировать вирус и не допустить летального исхода.

Наиболее эффективной стратегией является профилактика ЦМВИ: информирование женщин репродуктивного возраста о передаче инфекции, а также меры гигиены для снижения риска заражения и реинфекции во время беременности.

Литература

- Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi:10.1186/s13052-017-0358-8.
- Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi: 10.1542/neo.22-9-e606. PMID: 34470762.
- Tol I, Heath PT, Khalil A. Prevention strategies for congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):546-551. doi: 10.1097/QCO.0000000000000777. PMID: 34334662.
- Ross SA, Kimberlin D. Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.* 2021;191:105083. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105083. Epub 2021 May 5. PMID: 33964331.
- Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosemoli P, Lucaccioni L, Berardi A, Genovese E. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(1):40-45. doi: 10.14639/0392-100X-2020. PMID: 30936577; PMCID: PMC6444162.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095. PMID: 31266824.
- Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, Augurio MR, Bravaccio C, Ferrara T, Capasso L, Raimondi F. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol.* 2017;96:32-36. doi: 10.1016/j.jcv.2017.09.006. PMID: 28938230.
- Thigpen J. Congenital Cytomegalovirus-History, Current Practice, and Future Opportunities. *Neonatal Netw.* 2020;39(5):293-298. doi: 10.1891/0730-0832.39.5.293. PMID: 32879045.
- Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr.* 2020;27(3):160-165. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.006. PMID: 32127242.
- Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S89-S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4. PMID: 28646968.
- Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020;8(10):1516. doi:10.3390/microorganisms8101516.
- Клинические рекомендации [проект] Врожденная цитомегаловирусная инфекция / Е.Н. Балашова [и др.]. — б/и, 2019. — <http://www.raspm.ru/files/CMVII.pdf>
- Xia W, Yan H, Zhang Y, et al. Congenital Human Cytomegalovirus Infection Inducing Sensorineural Hearing Loss. *Front Microbiol.* 2021;12:649690. doi:10.3389/fmicb.2021.649690.
- Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17):e19765. doi: 10.1097/MD.00000000000019765. PMID: 32332615; PMCID: PMC7220768.

References

- Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi:10.1186/s13052-017-0358-8.
- Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi: 10.1542/neo.22-9-e606. PMID: 34470762.
- Tol I, Heath PT, Khalil A. Prevention strategies for congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):546-551. doi: 10.1097/QCO.0000000000000777. PMID: 34334662.
- Ross SA, Kimberlin D. Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.* 2021;191:105083. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105083. Epub 2021 May 5. PMID: 33964331.
- Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosemoli P, Lucaccioni L, Berardi A, Genovese E. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(1):40-45. doi: 10.14639/0392-100X-2020. PMID: 30936577; PMCID: PMC6444162.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095. PMID: 31266824.
- Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, Augurio MR, Bravaccio C, Ferrara T, Capasso L, Raimondi F. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol.* 2017;96:32-36. doi: 10.1016/j.jcv.2017.09.006. PMID: 28938230.
- Thigpen J. Congenital Cytomegalovirus-History, Current Practice, and Future Opportunities. *Neonatal Netw.* 2020;39(5):293-298. doi: 10.1891/0730-0832.39.5.293. PMID: 32879045.
- Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr.* 2020;27(3):160-165. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.006. PMID: 32127242.
- Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S89-S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4. PMID: 28646968.
- Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020;8(10):1516. doi:10.3390/microorganisms8101516.
- Klinicheskie rekomendacii [proekt] Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya / Balashova E.N. [i dr.]. — б/и, 2019. — <http://www.raspm.ru/files/CMVII.pdf>

13. Xia W, Yan H, Zhang Y, et al. Congenital Human Cytomegalovirus Infection Inducing Sensorineural Hearing Loss. *Front Microbiol.* 2021;12:649690. doi:10.3389/fmicb.2021.649690.

14. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A. Efficacy and safety of

valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19765. doi:10.1097/MD.00000000000019765. PMID: 32332615; PMCID: PMC7220768).

Авторский коллектив:

Анциферова Екатерина Владимировна — доцент кафедры педиатрии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, к.м.н.; тел.: 8(391)243-39-52, 8(391)222-02-73, e-mail: anciferova_ekate@mail.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна — заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: 8(391)243-39-52, e-mail: tetar@rambler.ru

Генинова Дарима Гэнгэновна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; тел.: 8(391) 222-02-73, e-mail: darima_geninova@mail.ru

Карпова Людмила Николаевна — ассистент кафедры педиатрии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, заместитель главного врача по медицинской части (неонатология) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, к.м.н.; тел.: 8(391)243-39-52, 8(391)222-02-73, e-mail: lu68@bk.ru

Филиппова Лилия Анатольевна — врач функциональной диагностики, врач — детский кардиолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; тел.: 8(391)222-02-73, e-mail: filippova.lili@yandex.ru

Караганова Ксения Игоревна — врач акушер-гинеколог консультативной поликлиники перинатального центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; тел.: 8(391)222-02-66, e-mail: karaganova2207@mail.ru

Карпова Лика Сергеевна — студент педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: 8(391)228-08-76, e-mail: likins_cool@bk.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ COVID-19

К. Илиева¹, Е.Ю. Карнаухова¹, О.Е. Побегалова¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

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

Clinical cases of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection and underlying COVID-19

K. Ilieva¹, E.Yu. Karnaukhova¹, O.E. Pobegalova¹, D.A. Lioznov^{1,2}

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

Резюме

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 появились дополнительные трудности в дифференциальной диагностике интерстициальных изменений в легких, особенно у больных ВИЧ-инфекцией, у которых такое поражение может быть обусловлено широким спектром патогенов, включая оппортунистические заболевания. Высокая вероятность неблагоприятного исхода поражения легких у пациентов с глубоким иммунодефицитом требует неотложного выбора эффективной терапии.

В статье приводится описание клинических случаев пневмоцистной пневмонии у 2 больных COVID-19 с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, иллюстрирующих сложности дифференциальной диагностики подобных состояний.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, COVID-19, ВИЧ-инфекция, дифференциальный диагноз.

Введение

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) является одним из распространенных оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции. В мире регистрируют около 400 000 новых случаев в год [1]. Благодаря применению эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) и химиопрофилактики оппортунистических инфекций, в последние годы наблюдается снижение заболеваемости ПЦП среди больных ВИЧ-инфекцией [2]. Однако летальность при ПЦП по-прежнему остается высокой, составляя 10–20% [3]. К факторам риска, повышающим вероятность летального исхода, относят пожилой возраст, перенесенную ПЦП в прошлом, низкий уровень гемоглобина, низкий уровень PaO₂ при госпитализации, легочную форму саркомы Капоши, наличие других сопутствующих заболеваний [4].

Pneumocystis jirovecii поражает интерстициальную ткань легких, как и некоторые респираторные вирусы, в том числе новый коронавирус SARS-CoV-2. В условиях его пандемического распространения возникают дополнительные трудности в дифференциальной диагностике таких пневмоний. Клинические проявления в виде сухого кашля, фебрильной лихорадки, слабости и нарастающей дыхательной недостаточности (ДН), а также лимфопения и радиологический симптом «матового стекла» характерны для обоих заболеваний, что усложняет процесс постановки диагноза. Кроме того, около 5–10% больных COVID-19 требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом повышается риск развития госпитальных осложнений, в том числе вторичной бактериальной пневмонии [5]. Учитывая неспецифичные клинические признаки COVID-19 и осторожность врачей, прежде всего, в отношении новой коронавирусной инфекции, существует риск недообследования пациентов, вследствие чего по-

Abstract

During the COVID-19 pandemic, additional difficulties have emerged in the differential diagnosis of interstitial pulmonary abnormalities, especially in patients with HIV infection, in whom this kind of injury can be caused by a wide range of pathogens, including opportunistic diseases. The high probability of an adverse outcome of pulmonary disease in patients with severe immunodeficiency requires an urgent choice of effective therapy.

The article describes clinical cases of pneumocystis pneumonia in two COVID-19 patients with newly diagnosed HIV infection, illustrating the difficulties of differential diagnosis in these conditions.

Key words: pneumocystis pneumonia, COVID-19, HIV infection, differential diagnosis.

ражение легких другой этиологии остается не выявленным [6]. Решение, какой патоген играет ведущую роль в прогрессии заболевания и развитии осложнений, представляет собой сложную клиническую задачу у пациентов с иммунодефицитом. В статье представлены 2 клинических случая ПЦП у больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией на фоне COVID-19.

Клинический случай 1

Пациент А., 35 лет, о наличии ВИЧ-инфекции не знал. Предполагаемый путь заражения — половой (практиковал половые контакты с мужчинами). Из анамнеза известно, что в 2020 г. пациент перенес пневмонию неустановленной этиологии. С февраля 2021 г. отмечал постоянный жидкий стул, в последующие 5 месяцев (с мая по сентябрь 2021 г.) похудел на 20 кг. В июле 2021 г. у пациента развился эпизод опоясывающего лишая. На ухудшение самочувствия обратил внимание в начале сентября 2021 г.: отмечал прогрессирующую слабость, повышение температуры тела до 38°C и нарастающую одышку, в связи с чем был госпитализирован с подозрением на COVID-19.

При госпитализации выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), выявившая субтотальное уплотнение паренхимы обоих лёгких (до 75%) по типу «матового стекла» с резко выраженным утолщением и деформацией междолькового интерстиция (степень поражения КТ 3–4). Уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 12,0 мг/л (референсный диапазон 0,0–5,0 мг/л). Неоднократные исследования нозофарингеального мазка на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР показали отрицательный результат. На фоне антибактериальной терапии (фторхинолоны и ванкомицин), применения глюкокортикостероидов (ГКС) и антикоагулянтов по схеме для лечения COVID-19 наблюдалась отрицательная динамика. Данные повторной КТ ОГК демонстрировали нарастание изменений до 90% поражения паренхимы легких (КТ 4).

В ходе обследования методом ИФА в крови обнаружены антитела к ВИЧ, и спустя 4 недели от начала заболевания пациент переведен в инфекционный стационар (Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина (КИБ)) с подозрением на ПЦП. При поступлении в КИБ предъявлял жалобы на выраженную слабость, одышку в покое (4-й степени по шкале Modified Medical Research Council — mMRC), чувство нехватки воздуха, повышение температуры тела до 38°C, сатурация снизилась до 56% при дыхании атмосферным воздухом (по данным пульсоксиметрии). Пациент был госпитализирован в ОРИТ. В клиническом анализе крови отмечалась лимфопения, выявлены лабораторные признаки гипоксии, тканевой деструкции,

на фоне истощения пула CD4+ лимфоцитов. Данные основных лабораторных показателей при госпитализации в КИБ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациента А. при поступлении в КИБ через 4 недели от начала заболевания

Показатель	Значение	Референсный диапазон
Абс. количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,06	1,18 – 3,74
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1222	225 – 450
pO ₂ в венозной крови, мм рт.ст.	36,6	37 – 42
CD4+ лимфоциты, кл/мкл (%)	3,93 (5%)	>500
Вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл	82269	<40

В КИБ установлен диагноз ВИЧ-инфекции, а также лабораторно подтверждена COVID-19 (положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в нозофарингеальном мазке), однако обращали на себя внимание относительно низкие значения лабораторных маркеров воспаления при развернутой клинической картине пневмонии с поражением 90% паренхимы легких, осложненной дыхательной недостаточностью: уровень СРБ составлял 66,9 мг/л, интерлейкин-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови был в пределах референсных значений (9,9 пг/мл при норме < 10 пг/мл).

На фоне противовирусной терапии фавипиравиром, а также патогенетической терапии в соответствии с протоколом лечения COVID-19 (доза дексаметазона — 24–32 мг/сут; эноксапарина натрия — 40–60 мг/сут) и оксигенотерапии отмечалось снижение СРБ до 10,9 мг/л (0,0–5,0 мг/л) при отсутствии клинико-рентгенологической динамики пневмонии. На рентгеновском снимке ОГК определялась инфильтрация и снижение прозрачности легочной ткани, более выраженные в центральных полях (рис.), в отличие от типичного для COVID-19 вовлечения в патологический процесс периферических отделов легких [7–9].

У пациента также были выявлены афтозный стоматит, эзофагит, ретинит. На основании данного симптомокомплекса, учитывая прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции, заподозрена генерализованная CMV-инфекция, в крови методом ПЦР обнаружена ДНК CMV. Также имели место признаки орофарингеального кандидоза, кахексия, на коже определялись единичные папулезные элементы, подозрительные на саркому Капоши (по данным биопсии кожного лоскута — фиброэпителиальный полип). При обследовании для уточнения этиологии пневмонии при бактериологическом исследовании мокроты обнаружен рост *Enterococcus faecalis* <10³ КОЕ/мл, результаты

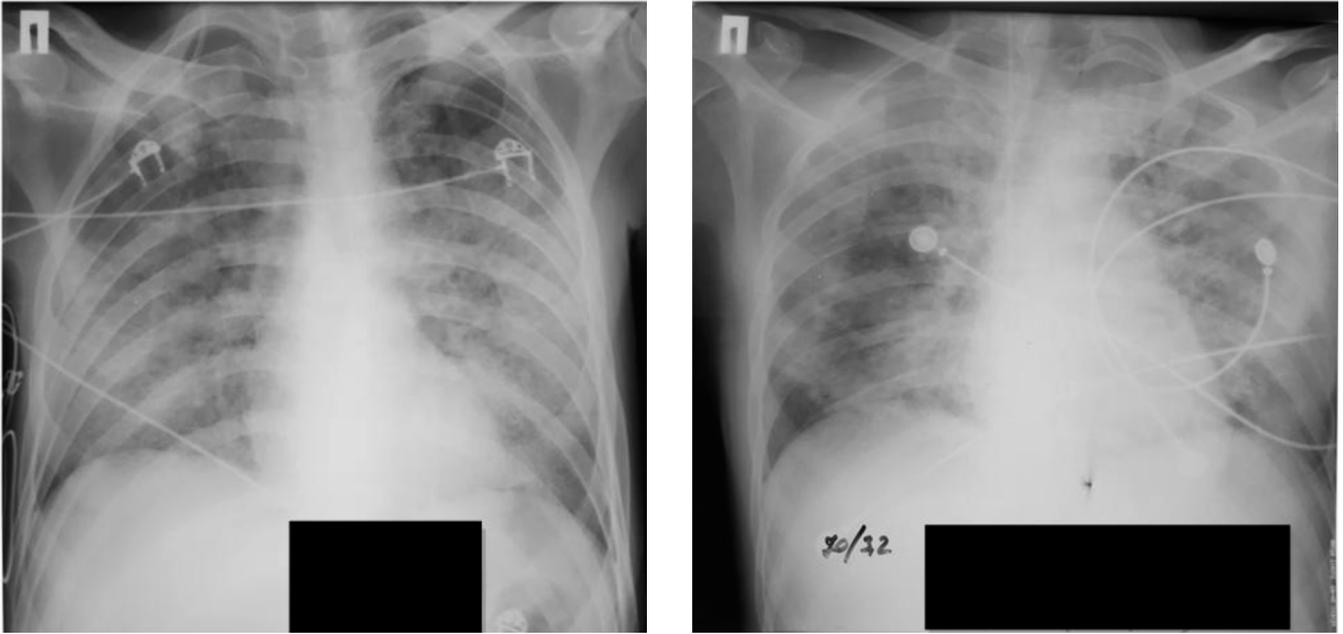


Рис. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента А. (слева) и пациента Б. (справа)

микроскопии мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий и ИФА крови для выявления галактоманна грибов рода *Aspergillus* — отрицательные.

Анамнестические, клинические, лабораторные и рентгенологические данные в сочетании с выявленным иммунодефицитом свидетельствовали в пользу наличия у пациента ПЦП. Подтвердить диагноз лабораторно не представлялось возможным (фибробронхоскопия с забором материала для ПЦР была противопоказана вследствие тяжести ДН, определение в крови (1–3)- β -D-глюкана было недоступно).

Проводилась эмпирическая терапия комбинированным противомикробным препаратом «Котримоксазол» (суточная доза — сульфаметоксазол 100 мг/кг + триметоприм 20 мг/кг), антимикотическая терапия, комплексная патогенетическая и симптоматическая терапия.

Несмотря на проводимое лечение, ДН прогрессировала, в связи с чем пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Смерть от острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности наступила на 10-е сутки лечения в КИБ. При посмертном гистологическом исследовании в ткани легких были обнаружены морфологически изменения, характерные для ПЦП. Подтвержденная при жизни COVID-19 не определяла тяжесть состояния и не повлияла на исход.

Клинический случай 2

Пациент Б., 38 лет, о наличии ВИЧ-инфекции не знал. Предполагаемый путь заражения — вну-

тривенный при употреблении инъекционных психоактивных веществ. Из анамнеза известно, что в сентябре 2021 г. у больного появились симптомы ОРВИ. Через 2 недели пациент был госпитализирован, верифицирован COVID-19 (методом ПЦР в назофарингеальном мазке обнаружена РНК SARS-CoV-2). КТ ОГК выявила в легких двусторонние множественные участки инфильтрации (общим объемом до 75%) с характерными проявлениями интерстициальной пневмонии в виде зон «матового стекла» и ретикулярными изменениями по типу «бульжной мостовой» (КТ 3). Уровень СРБ составил 40,4 мг/л (0,0–5,0 мг/л). На фоне лечения противовирусными (фавипиравир) и антибактериальными (фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды) препаратами, ГКС и антикоагулянтами наблюдалась отрицательная динамика. Повторная КТ ОГК демонстрировала нарастание изменений до 80% поражения паренхимы легких (КТ 3–4).

После обнаружения в крови методом ИФА антител к ВИЧ пациент переведен в КИБ через три недели от ухудшения самочувствия. Состояние при поступлении в ОРИТ тяжелое, предъявлял жалобы на выраженную слабость, одышку в покое (одышка 4-й степени по шкале mMRC), малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38°C, сатурация — 65% при дыхании атмосферным воздухом (по данным пульсоксиметрии). Результаты лабораторного обследования характеризовались лимфопенией, истощением пула CD4+ лимфоцитов, повышением маркеров острого воспаления и клеточной деструкции, развитием цитокинового шторма (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты лабораторного обследования
пациента Б. при поступлении в КИБ через
3 недели от начала заболевания**

Показатель	Значение	Референсный диапазон
Абс. количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,61	1,18 – 3,74
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1340	225 – 450
pO ₂ в венозной крови, мм рт.ст.	38,9	37 – 42
CD4 + лимфоциты, кл/мкл (%)	18,32 (3,3%)	>500
C-реактивный белок, мг/л	195,6	0,0 – 5,0
Интерлейкин-6, пг/мл	330	<10

Рентгенологическое исследование ОГК выявило инфильтрацию и снижение прозрачности легочной ткани, более выраженные в центральных полях (см. рис.). В динамике отмечалось значительное снижение уровней провоспалительных маркеров на фоне лечения ГКС, поэтому генно-инженерные биологические препараты не применяли. Однако отсутствовала положительная клинкорентгенологическая динамика пневмонии, нарастала активность лактатдегидрогеназы в крови (до 1936 Ед/л), прогрессировала ДН.

Ввиду очевидного противоречия между снижением воспалительных маркеров и прогрессированием пневмонии была высказана гипотеза о наличии у больного ВИЧ-ассоциированного поражения легких. Лабораторная верификация диагноза ПЦП не представлялась возможной. Проводилась эмпирическая терапия комбинированным противомикробным препаратом «Ко-тримоксазол» (суточная доза – сульфаметоксазол 100 мг/кг + триметоприм 20 мг/кг), оксигенотерапия. При лабораторном обследовании исключены аспергиллез, туберкулез, атипичный микобактериоз легких. Методом ПЦР в крови обнаружена ДНК CMV (5,4×10³ копий ДНК/10⁵ клеток), однако ввиду отсутствия явных проявлений генерализованной инфекции и типичных органных поражений терапию ганцикловиром не проводили. В мокроте обнаружен рост *Klebsiella pneumoniae* 10³ КОЕ/мл, в связи с чем пациент получал антибактериальные препараты с учетом чувствительности микроорганизма.

Несмотря на комплексную интенсивную терапию, на 16-е сутки в КИБ наступил летальный исход вследствие прогрессии ДН и острой сердечно-сосудистой недостаточности. При посмертном гистологическом исследовании в ткани легких были обнаружены морфологические изменения, характерные для ПЦП, без существенного вклада COVID-19 в развитие неблагоприятного исхода.

Заключение

В работе представлены 2 схожих клинических случая. Мужчины молодого возраста с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в стадии глубокого иммунодефицита, не получавшие АРВТ, поступили в инфекционный стационар в тяжелом состоянии с выраженной ДН вследствие тотального поражения легких. У обоих прижизненно верифицирован COVID-19, однако летальный исход обусловлен прогрессированием ПЦП, что подтверждается морфологически по результатам аутопсии.

В обоих случаях прослеживаются признаки, характерные как для пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, так и для ПЦП: повышение уровней маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6) и ЛДГ, лимфопения, инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла», что требовало проведения дифференциальной диагностики между различными возбудителями пневмонии.

На фоне комплексного лечения, включавшего ГКС, антикоагулянты, фавипиравир, респираторную поддержку, наблюдалось снижение лабораторных показателей воспаления (СРБ) при отсутствии клинкорентгенологического улучшения, что существенно уменьшало вероятную значимость COVID-19 в генезе прогрессии поражения легких и ДН. В то же время высокая частота развития ПЦП при подобной депрессии иммунного статуса, объем и локализация поражения легочной ткани, отсутствие положительной динамики на фоне антибактериальной терапии в обоих случаях убеждали в необходимости рассматривать ПЦП как наиболее вероятный диагноз.

Несмотря на отсутствие возможности прижизненного подтверждения диагноза лабораторными методами (ПЦР на *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, определение (1–3)-β-D-глюкана в крови) [10], с первого дня в инфекционном стационаре оба пациента получали антимикробный препарат «Ко-тримоксазол» в дозе, рекомендуемой для лечения ПЦП. Однако ввиду большого объема поражения легких, глубины иммунодефицита, длительности заболевания, к моменту поступления в стационар ресурсы сопротивления у больных были исчерпаны, и оба случая за короткое время закончились летальным исходом. Клинический диагноз ПЦП у обоих больных был подтвержден посмертным гистологическим исследованием.

По данным литературы, у больных ВИЧ-инфекцией в трети случаев отмечают нетяжелое, но затяжное течение COVID-19, с длительной персистенцией SARS-CoV-2 [11, 12]. В представленных случаях COVID-19 не оказывал значимого влияния на течение и исход основного патологического процесса.

Представленные клинические случаи демонстрируют трудности дифференциальной диагностики ПЦП и COVID-пневмонии. В период пандемии COVID-19 необходимо сохранять настороженность в отношении других возбудителей, вызывающих поражение легких. При первичном обследовании пациента важно определить его иммунный статус, выявить инфекционные и неинфекционные заболевания, приводящие к иммуносупрессии, поскольку в этом случае этиологическая структура возбудителей пневмонии значительно изменяется. Также следует учитывать клинические проявления, динамику лабораторных маркеров воспаления на фоне проводимой терапии, применять комплексный подход к диагностике и лечению таких пациентов.

Ключевым моментом, определившим неблагоприятный исход в обоих представленных случаях, явилось позднее установление продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и, как следствие, несвоевременное включение в диагностический поиск возбудителей оппортунистических инфекций. Это еще раз подчеркивает необходимость расширения программ скрининга на ВИЧ-инфекцию.

Литература

1. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*. 2012 Dec 19;4(165):165rv13-. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404
2. Dunbar A, Schauwvlieghe A, Algoe S, Van Hellemond JJ, Reynders M, Vandecasteele S, Boelens J, Depuydt P, Rijnders B. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non-) use of Prophylaxis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020 May 15;10:224. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00224
3. Wu L, Zhang Z, Wang Y, Hao Y, Wang F, Gao G, Yang D, Xiao J, Zhao H. A model to predict in-hospital mortality in HIV/AIDS patients with pneumocystis pneumonia in China: the clinical practice in real world. *BioMed research international*. 2019 Feb 17;2019. DOI: 10.1155/2019/6057028
4. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, Miro JM. *Pneumocystis pneumonia* in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019 Oct 3;17(10):787-801. DOI: 10.1080/14787210.2019.1671823
5. Alanio A, Dellièrre S, Voicu S, Bretagne S, Mégarbane B. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2021 Apr 1;82(4):84-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.034>
6. Kelly S, Waters L, Cevik M, Collins S, Lewis J, Wu MS, Blanchard TJ, Geretti AM. *Pneumocystis pneumonia*, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19. *Clinical Medicine*. 2020 Nov;20(6):590. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0565
7. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimic. *Insights into imaging*. 2020 Dec;11(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00933-z>
8. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020 Apr 1;20(4):425-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
9. Karacan A, Aksoy YE, Öztürk MH. The radiological findings of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3327-39. DOI: 10.3906/sag-2106-203
10. Szydłowicz M, Matos O. *Pneumocystis pneumonia* in the COVID-19 pandemic era: similarities and challenges. *Trends in parasitology*. 2021 Oct 1;37(10):859-62. DOI: 10.1016/j.pt.2021.07.010
11. Vizcarra P, Pérez-Eliás M, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. // *Lancet HIV*. 2020;7(8):554-564. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164.
12. Аверьянов, А.В. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 / А.Г. Сотникова, В.Н. Лесняк // *Клиническая практика*. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 87–92. — DOI: 10.17816/clinpract34995

References

1. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*. 2012 Dec 19;4(165):165rv13-. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404
2. Dunbar A, Schauwvlieghe A, Algoe S, Van Hellemond JJ, Reynders M, Vandecasteele S, Boelens J, Depuydt P, Rijnders B. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non-) use of Prophylaxis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020 May 15;10:224. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00224
3. Wu L, Zhang Z, Wang Y, Hao Y, Wang F, Gao G, Yang D, Xiao J, Zhao H. A model to predict in-hospital mortality in HIV/AIDS patients with pneumocystis pneumonia in China: the clinical practice in real world. *BioMed research international*. 2019 Feb 17;2019. DOI: 10.1155/2019/6057028
3. Wu L, Zhang Z, Wang Y, Hao Y, Wang F, Gao G, Yang D, Xiao J, Zhao H. A model to predict in-hospital mortality in HIV/AIDS patients with pneumocystis pneumonia in China: the clinical practice in real world. *BioMed research international*. 2019 Feb 17;2019. DOI: 10.1155/2019/6057028
4. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, Miro JM. *Pneumocystis pneumonia* in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019 Oct 3;17(10):787-801. DOI: 10.1080/14787210.2019.1671823
6. Kelly S, Waters L, Cevik M, Collins S, Lewis J, Wu MS, Blanchard TJ, Geretti AM. *Pneumocystis pneumonia*, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19. *Clinical Medicine*. 2020 Nov;20(6):590. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0565
7. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimic. *Insights into imaging*. 2020 Dec;11(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00933-z>
8. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020 Apr 1;20(4):425-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
9. Karacan A, Aksoy YE, Öztürk MH. The radiological findings of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3327-39. DOI: 10.3906/sag-2106-203
10. Szydłowicz M, Matos O. *Pneumocystis pneumonia* in the COVID-19 pandemic era: similarities and challenges. *Trends in parasitology*. 2021 Oct 1;37(10):859-62. DOI: 10.1016/j.pt.2021.07.010

11. Vizcarra P, Pérez-Elías M, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. // *Lancet HIV*. 2020;7(8):554-564. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164.

12. Averyanov AV, Sotnikova AG, Lesnyak VN. Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020 Aug 2;11(2):87-92. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract34995>

Авторский коллектив:

Илиева Кира — студентка 5 курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: kira.ilieva@gmail.com

Карнаухова Елена Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: elena_uk@list.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, 8(812)499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru

ХРОНИКА

ЛЕГЕНДА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ИНФЕКТОЛОГИИ

13 марта 2022 г. исполнилось 85 лет выдающемуся отечественному инфекционисту, ветерану академии и Вооруженных сил России, видному ученому и удивительному педагогу, генерал-майору медицинской службы в отставке, начальнику кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии (1985–1994 гг.), доктору медицинских наук, профессору **Константину Сергеевичу Иванову**.

Константин Сергеевич родился 13 марта 1937 г. в г. Очаков Николаевской области УССР. Окончил ВМедА в 1960 г., военную службу проходил в качестве начальника медицинского пункта войсковой части (до 1962 г.); затем врача-бактериолога в Тихоокеанском флоте в период с 1962 по 1966 г. С 1966 г. — начальник инфекционного отделения гарнизонного госпиталя, врач-инфекционист корабельной группы специализированной медицинской помощи в Черноморском флоте. В 1972 г. назначен преподавателем, затем старшим преподавателем и заместителем начальника кафедры инфекционных болезней ВМедА. Около 10 лет (1985–1994 гг.) осуществлял руководство деятельностью кафедрального коллектива, одновременно был главным инфекционистом МО СССР (затем РФ). Внес неоценимый вклад в организацию медицинской помощи инфекционным больным во время войны в Афганистане (1979–1989 гг.).

Как специалист формировался под влиянием таких ученых академии, как Е.Н. Павловский, К.М. Быков, Н.С. Молчанов, А.Н. Сененко, Ю.Ю. Джанелидзе, А.П. Колесов, В.С. Матковский и др. Константин Сергеевич начал свой путь ученого и клинициста в научном кружке кафедры паразитологии под руководством профессора В.Я. Подоляна. На 5-м курсе обучения участвовал в организованной Е.Н. Павловским 3-месячной научной экспедиции в Туркестанский военный округ по изучению кожного лейшманиоза.

В 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Кровососущие комары и мокрецы (*Diptera: Culicidae, Ceratopogonidae*) в Юго-Восточном Сихотэ-Алине в связи с их эпидемиологическим значением».

В 1983 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Менингококковая инфекция у лиц молодого возраста (клиника, диагностика, лечение)».



В 1984 г. ему было присвоено звание профессора, а в 1988 г. — генерал-майора медицинской службы.

Начало деятельности К.С. Иванова в качестве начальника кафедры совпало с двумя событиями, предопределившими особенности и условия работы кафедрального коллектива на последующие годы: разрушение собственной клинической базы — всех 6 павильонов первой в России клиники инфекционных болезней, и война в Афганистане, в которой участвовали все военные преподаватели кафедры.

Как главный инфекционист МО и руководитель кафедры Константин Сергеевич сумел мобилизовать коллектив на решение сложнейших задач по разработке и внедрению в практику системы оказания медицинской помощи инфекционным больным в военное время в условиях эпидемической заболеваемости полиинфекцией, выполнять это следовало на фоне увеличения объема повседневной учебной, клинической и научной работы в условиях резкого ухудшения материально-тех-

нической базы. Решение этих задач требовало от сотрудников кафедры чрезвычайного напряжения моральных и физических сил.

В июле 1985 г. павильонные здания кафедры и клиники инфекционных болезней были снесены для последующей постройки на этом месте корпуса для кафедр хирургического профиля. Необходимо было в короткие сроки заново организовать и создать учебную и лечебную базы клиники и кафедры к началу нового учебного года.

Персонал одного из лечебных отделений клиники заранее в ноябре 1984 г., еще по указанию В.С. Матковского, передислоцировался в 40-коечное боксовое отделение Городской инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Там было организовано 3 учебных тематических класса. Работа коллектива отделения на протяжении всех лет высоко оценивалась руководством кафедры и больницы им. С.П. Боткина. Перемещение других лечебных отделений и кафедры проводилось в июле – августе 1985 г.

Кафедральные помещения были размещены на втором этаже правого крыла корпуса кафедры нормальной физиологии.

В здании клиники психиатрии на 3-м этаже силами клиники инфекционных болезней был развернут лазарет на 40 коек для слушателей факультетов подготовки врачей, больных острыми респираторными заболеваниями и ангинами. Через 2 года это отделение было переведено на 4-й этаж клиники кожных болезней академии по ул. Академика Лебедева, д. 2, которое в 2019 г. было полностью реконструировано под инфекционный стационар. Здесь контингент больных был несколько расширен. Были выделены 2 полубокса для углубленного обследования военнослужащих с подозрением на ВИЧ-инфекцию, появилась возможность госпитализировать больных другими инфекционными болезнями (токсоплазмоз, бруцеллез и др.). Сотрудники лаборатории и рентгеновского отделения разместились совместно с соответствующими подразделениями клиники кожных болезней.

На базе инфекционных отделений 442-го окружного военного госпиталя за счет медицинского персонала кафедры и клиники инфекционных болезней был организован блок интенсивной терапии с кабинетами гипербарической оксигенации и экстракорпоральной детоксикации, медицинский пост в 30-м отделении и лабораторная иммунологическая группа в лабораторном корпусе госпиталя. По предложению К.С. Иванова, для организации блока интенсивной терапии воспитанник кафедры главный инфекционист ЛенВО В.П. Жданов (в последующем начальник 442-го ОВГ) провел специальную реконструкцию приемного отделения. В 30-м отделении госпиталя были развернуты 2 учебных класса.

Таким образом, с 1985/1986 учебного года кафедра инфекционных болезней впервые за свою историю и под руководством К.С. Иванова начала свою работу не в стенах собственной клиники.

В 1983 – 1989 гг. неизмеримо возрос объем клинической, учебной и научной работы преподавательского состава в связи с постоянной работой кафедрального коллектива по оказанию научно-практической помощи медицинской службе советских войск в Афганистане и Туркестанском военном округе. В Афганистане в эти годы одновременно находились 4 – 6 сотрудников кафедры, в то же время штатный состав кафедры не изменялся, и вся повседневная работа ложилась на плечи остававшихся 8 – 10 преподавателей.

Внедрение в практику принципов организации медицинской помощи инфекционным больным, комплексных схем обследования и лечения, в том числе интенсивной терапии, разработанных К.С. Ивановым и его учениками, способствовало снижению летальности от инфекционных заболеваний в Афганистане в 16 раз и Вооруженных силах РФ в 3 раза.

С 1988 г. было начато изучение новой и малоизвестной болезни Лайма. Группа исследователей (В.С. Антонов, клинические ординаторы А.Н. Усков, С.М. Прокопенко и др.) под руководством профессоров К.С. Иванова и Ю.В. Лобзина изучала различные клинические формы болезни, ее отдаленные последствия, разработала методы рациональной терапии и реабилитации.

В 1989 г. вышел новый учебник «Инфекционные болезни» (Иванов К.С., Казанцев А.П.), в котором материал был существенно обновлен, увеличен список инфекционных болезней до 62, в частности, дано краткое описание относительно новых болезней (лихорадка Ласса и Марбург, ротавирусные болезни, легионеллез, СПИД), освещены вопросы военно-врачебной экспертизы, диспансерного наблюдения, а также реабилитации переболевших.

В 1991 г. было выпущено уникальное пользующиеся популярностью по сей день руководство для врачей «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней» (авторы Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л.), в котором впервые использован клинико-синдромальный принцип диагностики и дифференциальной диагностики, разработанный на кафедре.

Опыт научно-практической работы кафедрального коллектива в военное время использован в изданных в этом же году «Руководстве по военной трансфузиологии» (с участием Иванова К.С. и Шведова А.К.), монографии «Энтеросорбция» (с участием Иванова К.С. и Шведова А.К.), в пособии по интенсивной терапии в военно-лечебных учреждениях СА и ВМФ (с участием Иванова К.С.

и Зубика Т.М.), в вышедшей в свет в 1992 г. Инструкции по неотложной помощи при острых заболеваниях, травмах и отравлениях (при участии Иванова К.С.), в 1993 г. — в пособии для военных врачей по экстркорпоральной сорбционной детоксикации при тяжелых инфекционных заболеваниях (Иванов К.С., Гуревич К.Я., Шведов А.К.), в 1990 г. — в пособии для врачей по медицинской реабилитации в лечебных учреждениях Советской армии и Военно-морского флота (с участием Лобзина Ю.В. и Иванова К.С.).

В 1994 г. вышло из печати «Руководство по клинике, диагностике и лечению опасных инфекционных болезней» под редакцией академика АМН В.И. Покровского и профессора К.С. Иванова, выполненное с участием профессоров кафедры инфекционных болезней академии (Зубик Т.М., Иванов А.И., Казанцев А.П., Кошиль О.И., Ляшенко Ю.И.). В руководстве впервые отражены не только современные клинические и терапевтические аспекты проблемы, но и организационные мероприятия гражданского здравоохранения в случаях возникновения в стране эпидемий опасных инфекций.

Для улучшения лечебно-диагностической работы в войсковых частях и военных лечебных учреждениях на основании результатов научно-исследовательской работы кафедрального коллектива под руководством Константина Сергеевича были подготовлены и изданы методические указания ГВМУ МО РФ по диагностике, лечению и профилактике актуальных для Вооруженных сил инфекционных заболеваний: ангины (1987 г.), менингококковой инфекции (1987 г.), дифтерии (1987 г.), малярии (1988 г.), брюшному тифу, паратифам А и В (1988 г.), ВИЧ-инфекции (1993 г.), клещевому энцефалиту (1993 г.), лептоспирозу (1994 г.), интенсивной терапии инфекционных больных (1991 г.), «Огнестрельные повреждения в сочетании с инфекционными болезнями» в учебнике «Военно-полевая хирургия», 1994 г. (Иванов К.С., Косачев Н.Д.).

В связи с возрастающей актуальностью проблемы СПИД в стране и Вооруженных силах при участии кафедры разработано и в 1992 г. издано «Руководство для военных врачей по диспансерному наблюдению при ВИЧ-инфекции» (Лобзин Ю.В., Иванов К.С., Жданов К.В.).

В этот период на кафедре защищено 6 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Были созданы оптимальные условия для завершения и защиты двух докторских диссертаций — Т.М. Зубика (1987) и Ю.В. Лобзина (1988), начатых под руководством В.С. Матковского. Профессор К.С. Иванов являлся научным консультантом и руководителем 4 докторских (А.К. Шведов, 1992; А.Ф. Никитин, 1990; И.Н. Бойко, 1993; А.И. Горелов, 1995) и 20 кандидатских диссертаций (Чинь Чонг Фунг, 1984; И.Н. Бойко, 1985; В.М. Волжанин, 1986; В.Б. Сбойчаков, 1986; А.А. Кучерявцев, 1989; А.Ю. Ковелев, 1989; А.И. Билык, 1989; В.П. Жданов, 1989; В.М. Капустин, 1990; А.А. Стулов, 1990; А.А. Наседкин, 1990; С.С. Козлов, 1991; О.Ю. Риль, 1991; А.И. Рыков, 1991; Ю.И. Буланьков, 1992; К.П. Плотников, 1992; С.В. Пономарев, 1992; Е.М. Катаева, 1993; А.Н. Усков, 1993; К.В. Жданов, 1994).

Из-под пера Константина Сергеевича вышло более 300 научных работ, 2 учебника, 3 руководства по инфекционным болезням, 15 учебно-методических пособий, указаний и рекомендаций по диагностике и лечению инфекционных заболеваний, справочник корабельного врача.

Награжден орденом Почета, орденом «За службу Родине» III степени, афганским орденом «Красное Знамя», знаком «Воину-интернационалисту», медалью «За воинскую доблесть к 100-летию рождения В.И. Ленина», 14 медалями, в том числе 2 «От благодарного афганского народа».

Профессор К.С. Иванов и по сей день продолжает плодотворно трудиться в стенах родной кафедры, передавая свой богатейший опыт и клиническое мастерство новому поколению военных и гражданских инфекционистов.

Коллектив кафедры, все профессиональное общество специалистов в области инфекционной патологии сердечно поздравляют глубокоуважаемого Константина Сергеевича с юбилеем, желают ему доброго здоровья, благополучия в семье, долгих лет жизни и счастья!

*Полковник медицинской службы К.В. ЖДАНОВ —
начальник кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии и тропических
заболеваний) — Главный инфекционист МО РФ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор*

ПАМЯТИ ЕВГЕНИИ АЛЕКСАНДРОВНЫ ЛАКОТКИНОЙ – ПРОФЕССОРА, ПОЧЕТНОГО ДОКТОРА ДЕТСКОГО НАУЧНО–КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В конце августа 2022 г. на 100-м году жизни ушла Евгения Александровна Лакоткина. Вот что написал один из ее учеников Рудольф Фурман:

«Мне крупно повезло в этой жизни встретить Евгению Александровну – человека исключительной порядочности, скромности, замечательного врача-педиатра, профессора, талантливого ученого, доктора медицинских наук и педагога, воспитавшего многих врачей-педиатров, ставших профессионалами в своем врачебном деле.

У Евгении Александровны было много друзей. Все ее коллеги, и я в их числе, высоко ценили дружбу с ней, ее неоценимую помощь и внимание. Она была в высшей степени петербургским интеллигентом, и все, кто ее знал, высоко ценили это ее замечательное человеческое качество. Она прожила долгую интересную жизнь. До конца жизни у нее сохранялась потрясающая память и ясный ум. Редкий книголюб и книгочей, она никогда не расставалась с книгами... и как высшей степени петербургский интеллигент была частым гостем музыкальных вечеров в Филармонии и художественных выставок.

В трудное для меня время она протянула мне руку помощи, и благодаря ее рекомендации я стал сотрудником Института детских инфекций, а спустя 4 года она стала руководителем моей диссертации. Все, что связано в моей жизни с Евгенией Александровной, – забыть невозможно. Добрая память о ней сохранится в сердцах ее коллег и друзей.

Евгения Александровна прожила большую, сложную и интересную жизнь. Со школьных лет ее интересовали история и литература, она училась играть на фортепиано (а ее мама окончила консерваторию в Санкт-Петербурге), и конечно, после окончания школы у ярко выраженного гуманитария путь был предопределен – Ленинградский университет. Евгения Александровна поступила туда в 1940 г., она училась и работала (давала уроки), дома были бабушка и маленькая сестра, жилось трудно (отец был расстрелян в период сталинских репрессий, мама арестована). Но молодость, интересные люди, преподаватели и студенты – казалось, все наладится, но началась Великая отечественная война. Евгения Александровна вспоминала, как все сидели в библиотеке и вдруг услышали громкоговоритель, выскочили из



за столов, слушают – война. Девушка пошла работать в госпиталь санитаркой и поступила учиться в Педиатрический институт. С институтом, его профессорами и студентами потом была эвакуирована, во время эвакуации заболела тифом и только благодаря подругам осталась жива. Еще с тех давних времен была у нее подруга, Ирина Песецкая, с которой они были очень близки и помогали всегда друг другу.

В Ташкенте, куда был эвакуирован не только педиатрический институт, но и другие медицинские институты страны, жили и учились, и Евгения Александровна с благодарностью вспоминала местных жителей. Жили в физкультурном зале, там, на столе стояли фрукты – ешь, сколько хочешь. Для приехавших из блокадного Ленинграда ребят это было очень важно и нужно. После войны, закончив институт и ординатуру, Евгения Александровна уехала работать в Мурманск, нужно было поддерживать младшую сестру и бабушку, оставшихся в Ленинграде. Там, как вспоми-

нала Евгения Александровна, она получила «педиатрическую закалку» — не бояться трудностей, тяжелых больных и уметь отстаивать свою точку зрения. Однако творческому характеру Евгении Александровны было мало работать врачом, заведующей отделением, ей хотелось создавать что-то новое. С анализом своих наблюдений она выступила на конференции, после которой ей предложили работать в Ленинградском научно-исследовательском педиатрическом институте. Это был 1957 г., семье уже не требовалась такая финансовая поддержка (вернулась из ссылки мама, подросла сестра), она не раздумывая согласилась, хотя, по словам Евгении Александровны, мурманские друзья не верили, что она уедет — зарплата в институте была значительно меньше, чем у заведующего отделением в Мурманске.

В институте Евгения Александровна работала у профессора Э.И. Фридмана, у которого они со своей коллегой, ставшей ее самой близкой подругой, Еленой Тимофеевной Коссовой, выполняли кандидатские диссертации по заболеваниям почек у детей. С Еленой Тимофеевной они не только дружно работали в течение десятилетий, но и много путешествовали, объехали всю страну. Евгения Александровна любила путешествия и, когда появилась возможность, старалась каждый отпуск выбраться в новое место, она не только побывала во многих странах, но помнила все мелочи, и смешные, и грустные, рассказывала сотрудникам замечательные истории. Немало было в ее жизни и командировок, в далеких уголках страны она бывала с другой своей подругой Марией Александровной Дадиомовой. Нужно сказать, что у Евгении Александровны было много друзей, и не только среди коллег, она сохранила дружеские связи со студентами и преподавателями университета, круг ее знакомых был очень широким: музыканты, актеры, историки, писатели, режиссеры, литературоведы и филологи. Она дружила с семьей Ю. Германа, с Д. Лихачевым и его коллегами. У многих лечила детей, внуков и правнуков. Всю жизнь Евгения Александровна сохраняла любовь к литературе, музыке, читала все новинки литературы, дома у нее была огромная библиотека. Правда, она не чужда была и «мыльной опере», с увлечением смотрела «Санта-Барбару» и любимую капризную кошку назвала Джина.

В 1961 г. на базе республиканского научно-исследовательского педиатрического института по инициативе профессора А.Л. Либова был создан первый, единственный в стране Научно-исследовательский институт детских инфекций. Евгения Александровна была заведующей отделением гепатитов, потом ученым секретарем института, а когда был создан отдел вакцинопрофилактики — младшим, старшим научным сотрудником, а затем

в течение трех десятилетий руководителем отдела. За эти годы Евгения Александровна создала школу специалистов, которых стали называть «вакцинологи». Она была ведущим специалистом в стране, по ее инициативе были сформированы в РСФСР кабинеты врачей по иммунопрофилактике, написано положение о кабинете, утвержденное МЗ РСФСР в 1981 г., создана система подготовки врачей для таких кабинетов, созданы Школы передового опыта на разных территориях страны, на базе которых МЗ РСФСР проводил семинары и конференции по вакцинопрофилактике. До 1980 г. основной задачей была ликвидация оспы, и внимание уделялось эффективности и безопасности оспенной вакцинации. Докторская диссертация Евгении Александровны была посвящена разработке щадящих методов вакцинации против оспы. Она работала в содружестве с ведущим мировым специалистом С.С. Маренниковой по вопросу осложнений оспенной вакцинации, оценке реактогенности оспенных вакцин. Евгения Александровна тогда же сформулировала основные направления работы отдела вакцинопрофилактики: оценка безопасности и эффективности вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья, разработка тактики их иммунизации и догоняющей вакцинации; изучение механизмов поствакцинальных осложнений, которые мы называем сейчас побочными проявлениями после иммунизации; клинические исследования вакцинных препаратов. В ходе работы Евгения Александровна встречалась с разными людьми, и многие становились ее друзьями на всю жизнь — это и руководитель отдела поствакцинальных осложнений ГИСК им. Тарасевича Николай Аркадьевич Озерецковский, и его сотрудница Эмма Борисовна Гурвич, профессор Майя Ованесовна Гаспарян и многие другие. Ее ученики разлетелись в разные страны, но все, кто жив, звонили ей, не забывали, даже с другой стороны планеты. Евгения Александровна вела учет поздравительным звонкам и говорила: «В этом году не 110, а уже 80, уходят мои друзья...»

Евгения Александровна дружила не только с коллегами, она знала проблемы их детей и внуков, и в последние годы уже дети ее коллег регулярно поздравляли ее с праздниками из разных стран. До последних дней жизни поддерживала связь она с детьми своих друзей, помнила, как кого зовут, у кого как зовут детей и внуков и чем они занимаются. Сын Марии Александровны прислал ей международный справочник по вакцинопрофилактике, который до сих пор хранится в отделе.

Учениками Евгении Александровны защищено 9 кандидатских и 2 докторские диссертации. Евгения Александровна была автором почти 300 печатных работ, разработала организационно-методические документы по вакцинопрофилактике, которыми

пользуются до сих пор. Она не оставалась в стороне от решения возникающих практических проблем: так, в эпидемию дифтерии в 1990-е гг. были решены вопросы вакцинации детей с хроническими заболеваниями, аллергией и неврологической патологией, после трагедии на Чернобыльской АЭС — вопросы вакцинации детей, оставшихся проживать в «зоне жесткого контроля». У Евгении Александровны было умение находить контакт с разными людьми, отдел работал не только с огромным числом учреждений в России, но и с коллегами из других республик и стран. За работу в рамках Глобальной программы ликвидации полиомиелита она награждена памятным значком и грамотой ВОЗ.

Обаяние Евгении Александровны, ее профессионализм, энциклопедические знания были так описаны одним из сотрудников института:

На небосклон научной сферы,
 Похоже, что не для карьеры —
 Для вдохновенного труда
 Взошла особая Звезда.
 Все нестандартно, нешаблонно,
 И потому вполне резонно
 Звезду такую описать.
 У ней спокойный, ровный свет
 (У звезд иных такого нет),
 И безо всякой перегрузки
 Немецкий слышно и французский.
 У ней еще бывает странность —
 Не терпит всякую туманность.
 И на Совете прочих Звезд,
 Когда вопрос совсем не прост,
 Метеоритами тогда
 Вонзает точные слова!
 Весь город знает ту Звезду —
 Ведь жизнь проходит на виду.

До конца своей жизни Евгения Александровна интересовалась делами института, радовалась тому, что он растет и развивается. В последние годы она не могла читать (плохо видела), но была в курсе всех новостей, постоянно слушала канал «Культура», читала наизусть огромное количество стихов, стыдила нас, когда мы не интересовались новинками литературы... Действительно никогда не вязалось с Евгенией Александровной слово «Старость», слово «Возраст» было абстрактным. Р.М. Фурман как-то написал ей стихи, кусочек из которых процитирую:

Нет, не про Вас слово странное «Старость»,
 Души молодой Вашей хватит на всех.
 И что от того, что бывает печально, —
 Душа Ваша верит еще в чудеса.
 И солнцу, и свету, и радостям мира
 Еще нараспашку открыта она.
 Она еще тянется к людям веселым.
 И хочет еще танцевать и летать.
 Она и способна еще и готова
 Стихи о любви и о вечном читать.
 Вы с ней проживаете в добром согласье,
 И как ни сложилась бы жизнь и судьба,
 Вы с ней понимаете: жить — это счастье,
 И в паспорте дата совсем не важна.

Всем, кто знал Евгению Александровну, она будет помниться обаятельной женщиной, интересным человеком, который до последних дней жизни был современен, реалистичен, сохранял чувство юмора, дух которого оставался молодым и с которым связана целая эпоха в развитии вакцинопрофилактики в нашей стране. Говорят, человек жив, пока его помнят. Давайте же те, кто знал Евгению Александровну, будем ее помнить.

В столице Республике Коми – Сыктывкаре 8–9 июня 2022 г. состоялась **XXII научно-практическая конференция «Социально-значимые и широко распространенные инфекционные болезни»**. Мероприятие проходило в отеле «Авалон» (Сыктывкар, Интернациональная ул., д. 133). Организацию мероприятия осуществляли Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней совместно с Министерством здравоохранения Республики Коми, Республиканская инфекционная больница и Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Образовательная цель конференции – освоение новых и совершенствование имеющихся знаний по вопросам этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики социально-значимых (парентеральные вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция) и широко распространенных (воздушно-капельные инфекции, включая грипп, корь, грипп, коронавирусную инфекцию COVID-19 и др.) инфекций.

Конференция прошла в очном формате с присутствием 300 специалистов из числа практикующих врачей различной специализации (инфекционистов, педиатров, терапевтов, эпидемиологов, гастроэнтерологов, врачей общей практики), оказывающих помощь на разных этапах – поликлиническом и стационарном.



Врачи, не имеющие возможность приехать из дальних регионов, приняли участие в режиме online.

Конференция собрала ведущих отечественных экспертов и специалистов по инфекционным болезням, руководителей медицинских и научных учреждений.



Конференцию открыл президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России академик РАН Ю.В. Лобзин и передал слово для приветствия участников конференции главе Республики Коми, заслуженному врачу РФ, заслуженному деятелю науки РФ Владимиру Уйба. Владимир Викторович отметил, что вопросы борьбы с инфекционными болезнями и с биотерроризмом – это вопросы безопасности нашей страны. Глава Республики Коми подчеркнул социальную значимость инфекционных болезней: перед здравоохранением страны стоят серьезные задачи по профилактике и борьбе с хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Владимир Викторович Уйба сделал акцент на участии общес-



тва в решении данной проблемы, особенно в сложившихся непростых социально-экономических условиях и пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Владимир Викторович Уйба пожелал участникам конференции плодотворной работы.

В рамках церемонии открытия Конференции состоялось вручение награды – медали в честь почетного президента Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академика РАН В.И. Покровского – Главе Республики Коми В.В. Уйба за значительный вклад в дело борьбы с инфекционными болезнями (решением Президиума Общества от 16 мая 2022 г.).



Со словами приветствия к врачам обратился и.о. министра здравоохранения Республики Коми И.В. Дягилев, подчеркнув необходимость проведения конференции, особенно в период пандемии. Игорь Владимирович отметил большое значение включения в постсекционное время дискуссионных площадок, позволяющих врачам не только задать вопросы, но и высказать свое мнение и сделать предложения для улучшения оказания помощи пациентам.



Проректор по национальным проектам и лечебной работе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, главный внештатный специалист неонатолог СЗФО к.м.н. Ю.В. Петренко Юрий Валентинович сообщил об активном сотрудничестве университета и Республики Коми, проходящего в рамках Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Педиатрия». Параллельно с конференцией специалисты НМИЦ по профилю «Педиатрия» посетили больницы и поликлиники Воркуты и Сыктывкара, в том числе Республиканскую детскую больницу и Перинатальный центр. Эксперты проанализировали работу стационарной и амбулаторной службы региона. Ю.В. Петренко подчеркнул научно-практическую значимость проведения конференции, посвященной инфекционным болезням и, конечно, отметил предстоящее обсуждение в рамках конференции вопросов инфекционных болезней у детей и подростков.

После церемонии открытия состоялись пленарные доклады:

- Лобзин Юрий Владимирович: «Менингококковая инфекция: решенные и нерешенные проблемы».
- Усков Александр Николаевич – директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.: «Биобезопасность – тренд XXI века».
- Эсауленко Елена Владимировна – заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор: «Пневмонии вирусной этиологии».
- Глушкова Людмила Ивановна – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Коми, главный государственный санитарный врач по Республике Коми, д.м.н., профессор: «Актуальные вопросы эпидемиологической ситуации в Республике Коми».



В программу Конгресса вошли доклады по наиболее актуальным проблемам инфекционных болезней современного периода — социально-значимые инфекции (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция COVID-19), острые респираторные вирусные инфекции, включая грипп и многие другие.

Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Республики Коми, заместитель главного врача Республиканской инфекционной больницы, заслуженный врач РФ Т.В. Безуглая подвела итоги пандемии COVID-19 в Республике Коми. Татьяна Владимировна подчеркнула, что республика оказалась среди первых субъектов Российской Федерации, где было зарегистрировано возникновение массовых очагов в лечебно-профилактических учреждениях, в связи с чем было одновременно выявлено большое число больных и зарегистрировано широкое распространение заболевания. Однако высокая квалификация врачей, не только инфекционистов, грамотно организованная помощь на всех этапах, быстрое внедрение эффективных вакцин и использование новых лекарственных препаратов позволили

большинству заболевших частично или полностью излечиться.

Докладчики акцентировали внимание слушателей на междисциплинарном подходе организации медицинской помощи инфекционным больным, что отражено в Федеральных клинических рекомендациях.

Конференция аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России (sovetnmo.ru) с присвоением 11 кредитных единиц по специальностям: «Инфекционные болезни», «Лечебное дело», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Педиатрия», «Терапия», «Эпидемиология».

Проведение следующей конференции — XXII научно-практической конференции «Социально-значимые, редкие и широко распространенные инфекционные болезни» планируется совместно с президентом Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского, Министерством здравоохранения Новгородской области, Новгородским государственным университетом им. Ярослава Мудрого 21 — 22 сентября 2022 г. в Великом Новгороде.



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 высылаются 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. Подрисуночные 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: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. 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. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-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, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

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 vzbuditeley 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://http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).