

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

140 лет

КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЕ ИМ. С.П. БОТКИНА

Том 14 №3 (спецвыпуск), 2022

СВОЕВРЕМЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕВИЛИМАБА
ПРИ COVID-19 НАПРАВЛЕНО НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА И НЕОБРАТИМОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ¹



РЕКОМЕНДОВАН К ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19^{1,2}



в **3,3** раза

снижает потребность перевода
пациентов в ОРИТ³



Показан пациентам
со среднетяжелым и тяжелым
течением COVID-19 в качестве
упреждающей терапии^{1,2}

в **1,5** раза

больше пациентов достигают
устойчивого клинического улучшения
и выписываются из стационара
с 13-го дня³



Согласно мнению экспертов
рассматривается как терапевтическая
опция для купирования цитокинового
шторма¹

RU.ILSIRA.00154_26.08.2021_V2

1. Согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). https://minzdrav.gov.ru/search?category_ids%5B%5D=915

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>

3. Итоговый отчет о результатах клинического исследования № BCD-089-4/CORONA «Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое с адаптивным дизайном клиническое исследование эффективности и безопасности препарата левилимаб (BCD-089) у пациентов с тяжелым течением COVID-19» от 20.10.2020

* ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Контакты: 198155 Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи 34А, тел. 8 (812) 380-49-33, www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

МАТЕРИАЛ СОДЕРЖИТ ИНФОРМАЦИЮ, ПРЕДНАЗНАЧЕННУЮ ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

140 лет

КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЕ ИМ. С.П. БОТКИНА

Том 14, №3 (спецвыпуск), 2022

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

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

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

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

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-кор. 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 Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

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

академик РАН

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

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

академик РАН

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

академик РАН

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

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. professor Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Belakov N.A.

M.D. Vilnits A.A.

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

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor 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 Google Scholar

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

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

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

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. 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

Вступительное слово главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина Д. Гусева.....	5
--	---

История

<i>Котлярова С.И.</i> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина: 140 лет служения людям.....	6
---	---

Передовая статья

<i>Гусев Д.А., Федуняк И.П., Васильева Ю.А., Климковецкий К.И., Романова Е.С.</i> Опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.....	21
--	----

Обзор

<i>Мусатов В.Б.</i> Препараты прямого противовирусного действия и блокирующие моноклональные антитела как основа этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции.....	25
---	----

Оригинальное исследование

<i>Капацина В.А., Вашукова М.А., Гусев Д.А.</i> Патогенетическая терапия у пациентов с COVID-19 ...	30
<i>Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Холин А.В., Сталевская А.В., Гордеева С.А., Раздьяконова И.В.</i> Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19.....	37
<i>Несвит Е.М., Медведев К.В., Ерофеев А.А., Протченков М.А.</i> Развитие спонтанных межмышечных кровотечений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в инфекционном стационаре	45
<i>Медведев К.В., Борта К.Е., Протченков М.А., Валух Е.И.</i> Особенности развития и клинического течения пневмоторакса у больных новой коронавирусной инфекцией.....	50
<i>Григорьева Т.Д., Белополюская М.А.</i> Проблемы ПЦР-диагностики COVID-19.....	55
<i>Павленко Ю.А.</i> Течение COVID-19 у новорожденных.....	61
<i>Сучков В.Н., Клиценко О.А., Уртаева К.К., Авдошина Д.Д.</i> Анализ влияния различных факторов риска на краткосрочные и отделенные исходы пациентов с COVID-19 на программном гемодиализе	66

CONTENTS

Opening speech chief physician's of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkina D. Guseva	5
--	---

History

<i>Kotlyarova S.I.</i> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin: 140 years of service to people	6
--	---

Editorial

<i>Gusev D.A., Feduniak I.P., Vasilyeva Yu.A., Klimkovetsky K.I., Romanova E.S.</i> Experience of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in the pandemic of a new coronavirus infection	21
---	----

Review

<i>Musatov V.B.</i> Direct antiviral drugs and blocking monoclonal antibodies as the basis of etiotropic therapy of a novel coronavirus infection	25
--	----

Original Research

<i>Kapatsina V.A., Vashukova M.A., Gusev D.A.</i> Pathogenetic therapy in patients with COVID-19	30
<i>Potapova T.V., Ermolenko K.D., Kholin A.V., Stalevskaya A.V., Gordeeva S.A., Razdyakonova I.V.</i> Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during COVID-19 pandemic	37
<i>Nesvit E.M., Medvedev K.V., Erofeev A.A., Protchenkov M.A.</i> The development of spontaneous intermuscular bleeding in patients with a new coronavirus infection in an infectious disease hospital	45
<i>Medvedev K.V., Borta K.E., Protchenkov M.A., Valyukh E.I.</i> Features of the development and clinical course of pneumothorax in patients with a new coronavirus infection	50
<i>Grigorieva T.D., Belopolskaya M.A.</i> Problems of PCR diagnostics OF COVID-19.....	55
<i>Pavlenko Yu.A.</i> The course of COVID-19 in newborns.....	61
<i>Suchkov V.N., Klitsenko O.A., Urtaeva K.K., Avdoshina D.D.</i> Analysis of the impact of various risk factors on short-term and long-term outcomes in patients with COVID-19 on maintenance hemodialysis.....	66

Дондурей Е.А., Кондратьев В.А., Исанкина Л.Н., Каика Н.Ю., Гайст Ю.А., Есиков В.В., Косенко И.М., Казиахмедов В.А., Пшениснов К.В., Забирова О.В., Дворак С.И., Иванова Л.В., Осипова О.О., Афанасьева О.И., Лиознов Д.А. Бремя новой коронавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга 2020 – 2021 гг.	80
Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Барам Д.В., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Комиссаров А.Б., Лиознов Д.А. Клинико-патологический анализ летальных исходов в зависимости от генотипа коронавируса SARS-CoV-2....	96

Дискуссионная статья

Орлова В.А., Михайлова И.И., Цинзерлинг В.А. Инфекции и шизофрения	105
---	-----

Клинический случай

Аксенова Т.Е., Александрова Ю.А., Авдошина Д.Д., Ткачев С.Н., Медведев К.В. Клинический случай острого описторхоза в эндоскопической практике	112
--	-----

Правила для авторов	116
---------------------------	-----

<i>Dondurei E.A., Kondratev V.A., Isankina L.N., Kaika N.Yu., Gaist Yu.A., Yesikov V.V., Kosenko I.M., Kaziakhmedov V.A., Pshenisnov K.V., Zabirowa O.V., Dvorak S.I., Ivanova L.V., Osipova O.O., Afanasyeva O.I., Lioznov D.A.</i> The burden of a new coronavirus infection in a Children's multidisciplinary hospital in St. Petersburg 2020 – 2021.....	80
<i>Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu., Baram D.V., Fadeev A.V., Komissarova K.S., Komissarov A.B., Lioznov D.A.</i> Clinical and pathological analysis of deaths from different SARS-CoV-2 coronavirus genotypes.....	96

Discussion article

<i>Orlova V.A., Mikhailova I.I., Zinserling V.A.</i> Infections and schizophrenia	105
--	-----

Clinical Case

<i>Aksenova T.E., Aleksandrova Yu.A., Avdoshina D.D., Tkachev S.N., Medvedev K.V.</i> Clinical case of acute opsthorchiasis in endoscopy.....	112
---	-----

Instruction to autor	116
----------------------------	-----

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ, ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!



В 2022 г. исполнилось 140 лет Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Больнице Боткина). С момента своего основания в 1882 г. по сегодняшний день Больница Боткина остается ведущим многопрофильным инфекционным стационаром нашей страны. Вся история развития больницы связана с именами выдающихся врачей

своего времени, а также с внедрением в практику передового опыта и новейших научных разработок в области медицины. Сегодня в Больнице Боткина работает коллектив высококвалифицированных специалистов, которые, несмотря на все трудности пандемии COVID-19, занимаются научным анализом накопленного уникального клинического материала.

В этот специальный номер журнала включены работы сотрудников Больницы Боткина. Основная тема — собственный опыт оказания помощи различным категориям больных COVID-19, включая беременных женщин и новорожденных детей, хирургических больных, пациентов на программном гемодиализе. Также результаты своей работы в условиях пандемии представили наши коллеги из других городских и федеральных учреждений.

Кроме того, вы найдете на страницах журнала интересный исторический обзор, посвященный 140-летней истории развития и становления Больницы Боткина, а также работы по патоморфологии инфекционных болезней.

Уверен, что представленные материалы будут иметь безусловный интерес у врачебного и научного сообщества и, надеюсь, позволят улучшить понимание ведущих проблемы современной инфектологии.

Главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Д. Гусев

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ БОЛЬНИЦА ИМ. С.П. БОТКИНА: 140 ЛЕТ СЛУЖЕНИЯ ЛЮДЯМ

С.И. Котлярова

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

Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin: 140 years of service to people

S.I. Kotlyarova

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

Резюме

В 2022 г. Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина (Больница Боткина) отметила свой 140-летний юбилей. С именем этого знаменитого лечебного учреждения связана история отечественной инфектологии, история борьбы с инфекционными болезнями и развития дезинфекционного дела в России.

В обзоре представлены исторические данные о деятельности Больницы Боткина в разные исторические периоды. Особое внимание уделено научным разработкам, внедренным в практику деятельности учреждения.

Ключевые слова: Больница Боткина, история, главные врачи.

Abstract

In 2022, the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkina (Botkin Hospital) celebrated its 140th anniversary. The name of this famous medical institution is associated with the history of domestic infectology, the history of the fight against infectious diseases, including the development of disinfection in Russia. The review presents historical data on the activities of the Botkin Hospital in different eras of our country. Particular attention is paid to scientific developments introduced into the practice of the institution.

Key words: Botkin Hospital, history, chief physicians.

Эпидемиологическое неблагополучие в столичном Санкт-Петербурге в XIX в. и рост числа инфекционных заболеваний (холера, брюшной, сыпной и возвратный тиф, дифтерия, скарлатина и др.) среди всех слоев населения привели к значительному росту смертности — 22,4 на 1000 человек. Принимаемые меры по аренде под временные больницы непригодных зданий с содержанием чрезмерно большого количества больных, к сожалению, не смогли остановить эпидемическое распространение «заразных» болезней. Скудность и антисанитария привели к появлению внутрибольничной инфекции: микст-формам среди больных, инфицированию и заболеванию больничного персонала.

Известный терапевт Юрий Тимофеевич Чудновский (профессор кафедры внутренних болезней Медико-хирургической академии) предложил новаторскую идею: «иметь особую, по барачной системе выстроенную больницу» с возможностью изоляции госпитализированных «заразных» больных. 30 сентября 1880 г. Городской управой и Комиссией общественного здоровья был утверждён проект больничного городка на 300 коек, который предусматривал строгое разграничение «инфекционной и чистой» территории, были выделены финансы. Александровский, или Казачий плац вблизи Александро-Невской лавры (использовал-

ся с начала XIX в. для учений лейб-гвардии Казачьего полка, казармы его располагались на набережной Обводного канала) — болотистое место, отведённое для постройки больницы, — пришлось осушать путем производства сложных дренажных работ, территорию перекопать и засыпать привозной землёй и песком. Строительством занималась комиссия, в составе которой были известные гигиенисты А.П. Доброславин и Г.И. Архангельский. Последний выполнил санитарное обследование



Центральный въезд в больницу

выделенной территории площадью около 20 тысяч квадратных сажен на Александровском плацу. При планировке были приняты определенные санитарные нормы. Предполагалось, что больница будет существовать временно, на период возникшего эпидемического подъема инфекционных заболеваний, поэтому планировались деревянные здания.



Одноэтажные деревянные бараки, построенные в русском классическом стиле, располагались симметрично в два ряда вдоль Кременчугской улицы (инженер-архитектор Соколов Д.Д.)

17 апреля 1882 г. (по старому стилю) Александровская барачная больница была открыта для приема «горячечных» больных на 300 коек. Она представляла собой 22 симметрично расположенных изолированных барака (каждый для отдельной нозологической формы), включая специальный изоляционно-обсервационный барак и отдельный барак для диагностически неясных пациентов. В 20 из них имелось по 12 коек, в 2 других, отводившихся для выздоравливающих, — по 30. Деревянные бараки были построены в русском стиле — с балконами, крытыми верандами и резными крылечками. При обустройстве больницы были применены самые передовые технологии XIX в.: тщательно продуманные эффективные системы вентиляции, отопления и освещения бараков, системы обеззараживания сточных вод. Здесь были улучшенные условия содержания больных: продумана система отопления и вентиляции бараков. В больнице были созданы хлебопекарня, квасоварня и даже молочная ферма с 12 породистыми холмогорскими коровами. Больные ежедневно получали молоко сверх того, что на питание им отпускалось 30 копеек в день, что вдвое превышало стоимость суточного рациона в других больницах. На насыпном холме была возведена часовня Святого Александра Невского (не сохранилась, на этом месте установлен памятный крест). Благодаря соблюдению противоэпидемического

режима, следованию санитарным нормам, грамотному уходу за тяжелыми больными и хорошему питанию, через несколько лет барачная больница достигла снижения уровня летальности, чем снискала себе большое уважение и почёт.



Палата для выздоравливающих больных на 30 коек

С первых месяцев работы больницы к ней были проведены электричество и водопровод. Все сточные воды, вырабатывавшиеся Александровской больницей, подвергались обеззараживанию путём кипячения в специальных котлах. В лаборатории, оборудованной при больнице, впервые стали проводить анализы невисской воды (1888). В 1894 г. открыто отделение для приготовления антидифтерийной сыворотки. В оборудование лаборатории и создание библиотеки С.П. Боткиным были вложены и собственные средства.

Новая построенная больница смогла существенно улучшить стационарное обслуживание инфекционных больных, она также освободила прочие петербургские стационары от необходимости принимать в свои стены заразных больных, что значительно улучшило санитарно-эпидемиологическое состояние города в целом.

В 1900 г. количество поступивших больных за год составляло около 7000 человек. На частные средства были построены еще два дополнительных барака, и к 1908 г. мощность коек достигала 500, а к 1915 — 700 коек.

Так появилась и постепенно благоустраивалась первая в России инфекционная больница. Вскоре она обрела заслуженную славу, успех и популярность, ибо именно здесь, на Александровском плацу, возникали, развивались и обретали жизнь замечательные новаторские научные и практические идеи в отношении организационной, санитарно-эпидемиологической и дезинфекционной деятельности. Именно этой больнице принадлежат

приоритеты в развитии таких важных направлений медицины, как эпидемиология, дезинфекция, статистика.

Выдающийся русский ученый С.П. Боткин с первых лет существования стационара стал попечителем больницы по врачебной части.

С.П. Боткин еженедельно по четвергам посещал больницу для участия в клиническом разборе сложных или интересных случаев, в обсуждении эпидемиологической ситуации в городе. Его обходы проходили при большом стечении врачей, собиравшихся в Барачную больницу со всего города, и отличались высокой требовательностью к докладывающим врачам, а также большой поучительностью для слушателей. «Обход Сергея Петровича был страшным для всех моментом....», — вспоминал Н.Я. Чистович. Сам же 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.

С его именем связаны прогрессивные нововведения, рожденные в стенах Александровской барачной больницы. Так, была спроектирована по заказу и введена в строй дезинфекционная камера, спроектирована и стала активно использоваться санитарная карета для пациентов, открыта физико-химическая лаборатория, внедрено в практику патоморфологическое исследование, внедрена в работу врачей история болезни.

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 от 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.

Серьезным воплощением научно-исследовательских идей С.П. Боткина явилось создание при больнице химико-физиологической лаборатории, второй в городе. Первая лаборатория была создана им же при терапевтической клинике Императорской Медико-хирургической академии. Лаборатория в Александровской больнице занимала 4

комнаты на втором этаже здания, где располагался приемный покой. Здесь врачами выполнялись бактериологические, микроскопические и химические исследования крови, мочи, мокроты, рвотных масс, фекалий. После оборудования пробных фильтров в городской водонапорной башне в 1888 г. лаборатория начала проводить исследования фильтрованной и нефилтрированной неводной воды. Со временем лаборатория начала работать в качестве первой городской санитарной станции. Здесь стали проводить занятия по бактериоскопии, читать лекции по вопросам бактериологии инфекционных болезней, по внутренним болезням.

Сергей Петрович также организовал в больнице патолого-анатомический кабинет, привлек на должность прозектора больницы одного из лучших патологоанатомов Петербурга — И.В. Ускова. Сам регулярно присутствовал на секционных разборах, требовал от лечащих докторов сопоставления клинического и патолого-анатомического диагнозов. Под руководством С.П. Боткина начато клинко-морфологическое изучение инфекционных болезней. Внимательное и скрупулезное клиническое наблюдение («беспристрастное исследование больного»), тщательное лабораторное обследование, стремление к анализу и обобщению — вот характеристика многосторонних научных поисков Сергея Петровича Боткина, которые легли в основу замечательных научно-исследовательских традиций российской инфектологии. В стенах больницы сын Сергея Петровича — С.С. Боткин занимался изучением заразных болезней, создал в 1897 г. противодифтерийную сыворотку, затем в Медико-хирургической акаде-



Сергей Петрович Боткин

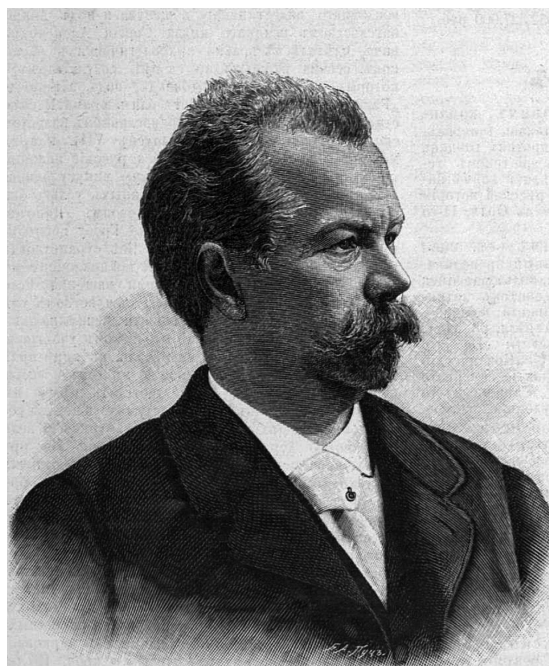
мии организовал первую в стране кафедру общего изучения заразных болезней с курсом бактериологии. На богатейшем материале инфекционной больницы впоследствии выдающимися учеными, известными врачами Н.К. Розенбергом, Г.А. Ивашенцевым были написаны первые отечественные учебники по инфекционным болезням. Здесь было положено начало первой научной отечественной школы инфекционистов и эпидемиологов, здесь сформировалось понятие «Инфекционный больной». Больница явилась образцом для создания аналогичных подразделений не только в нашей стране, но и за рубежом.

После смерти С.П. Боткина в 1889 г. больницу переименовали в Городскую барачную больницу в память С.П. Боткина.

С самого зарождения больницы её достижения и успехи ознаменованы интенсивным и преданным трудом её главных врачей — людей неравнодушных, сподвижников развивающегося инфекционного дела.

**Первый главный врач больницы — ученик
С.П. Боткина Нил Иванович Соколов
(1882–1894)**

Родился в 1844 г. В 1870 г. окончил Медико-хирургическую академию в Петербурге, был военным врачом и впервые выделился своей энергичной деятельностью во время холерной эпидемии 1861 г. После блестящей защиты докторской диссертации Н.И. Соколов был приглашен С.П. Боткиным на должность ассистента и впоследствии приват-доцента Медико-хирургической академии.



Нил Иванович Соколов

С 1882 г. Нил Иванович был назначен главным врачом Александровской барачной больницы и возглавлял её в течение 12 лет. Больница обязана ему образцовым порядком и благоустройством, а десятки тысяч больных — своим выздоровлением.

Впервые в России в 1882 г. в Барачной больнице была установлена дезинфекционная камера «дезинфекционная печь», изготовленная Санкт-Петербургским металлическим заводом — для того времени последнее слово в обеспечении лечебных учреждений специализированным оборудованием. Сухим гретым воздухом, а затем текущим горячим паром, который подавался в камеру кипящим рядом котлом, стали подвергать обработке постельное бельё и одежду пациентов. После окончания дезинфекции вещи пациентов хранились в развешенном состоянии в специальном помещении. В 1892 г. был установлен паровой дезинфекционный аппарат С.Э. Крупина, который приобрел такую популярность, что с его помощью проводили дезинфекцию вещей от городского населения, что было чрезвычайно актуально из-за распространения сыпного тифа и завшивленности населения. Кроме того, здесь впервые как система была введена дезинфекционная обработка внутренних помещений. При обработке барачных помещений сначала использовали высокотемпературный режим, затем окулирование помещений хлором. Врачи-дезинфекторы имели репутацию самых авторитетных специалистов дезинфекционного дела. В скором времени и в других столичных больницах (Обуховской, Святой Марии Магдалины), а затем и в больницах других городов были оборудованы аналогичные дезинфекционные камеры.

1 мая 1883 г. по инициативе С.П. Боткина в больнице появилась первая в России санитарная карета, предназначенная специально для перевозки инфекционных больных. До этого использовались различные пролетки и дрожки, и было замечено, что у извозчиков очень высокая заболеваемость заразными болезнями. В кузове кареты находились 2 плетеных откидных кресла, которые снимались с петель и могли служить носилками для переноски тяжелых больных. На крыше имелся люк, который мог открываться при необходимости проветривания. После доставки больного карета и извозчик подвергались дезинфекционным мероприятиям специальным сотрудником больницы. С тех пор (с 1883 г.) только специальным транспортом и осуществляется доставка инфекционных больных. Памятник этой карете был установлен на территории Больницы Боткина в 2022 г. Таким образом, передовая врачебная идея — выделение отдельного транспорта для больных — явилась вторым ростком развития противоэпидемической службы, наряду с условиями изоляционного раз-

мещения больных в стационаре. Была внедрена в практику изоляция «заразных» пациентов при транспортировке.

С 1885 г. на систематической основе внедрено патолого-анатомическое вскрытие умерших больных — было положено начало развитию патоморфологии инфекционных болезней.

В 1888 г. в лаборатории, оборудованной при больнице, впервые стали проводить анализы питьевой невиской воды — заложены основы санитарно-эпидемиологического надзора.

При больнице была организована амбулатория, где прием больных велся бесплатно. В отдельные дни число обращений в день достигало 100 случаев.

Кроме того, в больнице была организована аптека, которая обеспечивала перевязочными материалами и медикаментами всех думских врачей города, ряд родильных приютов, санитарных и школьных врачей города.

С 1891 г. к больнице была подключена электрическая сеть. Для индивидуальной изоляции был сооружен дополнительный отдельный барак. В качестве сверхштатных служащих начали принимать выпускниц Женских врачебных курсов, а далее женщины-врачи стали привлекаться к научной и практической работе. За первые 10 лет работы больницы было принято 20 женщин-врачей.

Нил Иванович с 1881 г. был соредактором С.П. Боткина по «Еженедельной клинической газете», а с переименованием ее в «Больничную газету С.П. Боткина» — одним из ее редакторов-издателей. Он также редактировал ежегодные отчеты по барачной больнице, в том числе отчет за первые 10 лет работы больницы (этот уникальный отчет хранится в библиотеке больницы).

Н.И. Соколов скончался в 1894 г., похоронен на Новодевичьем кладбище.

Главный врач Стефан Васильевич Посадский (1894–1920)

С.В. Посадский — ученик Сергея Петровича Боткина, выпускник Военно-медицинской академии, руководил больницей с 1894 г. рекордный срок — более 26 лет.

В 1894 г. открыто отделение для приготовления антидифтерийной сыворотки (разработкой сыворотки занимался сын Сергея Петровича — Сергей Сергеевич с коллегами).

В 1900 г. количество поступивших больных за год составляло около 7000 человек. На частные средства были построены еще два дополнительных барака, и к 1908 г. мощность коек достигала 500.

С 1918 г. была организована городская дезинфекционная служба, которая под руководством В.А. Пацановского проводила работу по дезин-



Стефан Васильевич Посадский

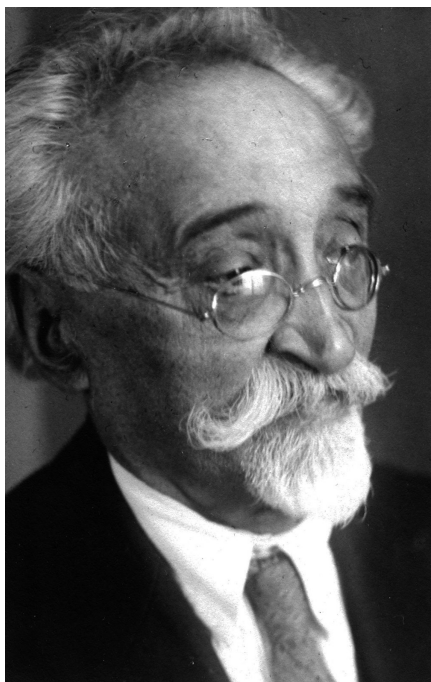
фекции жилых и служебных помещений в городе. Семен Эрастович Крупин (1857 — 1900) сам сконструировал дезинфекционную камеру, названную его именем и в настоящее время широко используемую в практике дезинфекции. В больнице началась подготовка специалистов по дезинфекционному делу, которое он возглавил как первый заведующий дезинфекционной камерой.

Первая мировая война, Февральская и Октябрьская революции, Гражданская война в России (1914 — 1919 гг.) привели к упадку больницы: стали разрушаться больничные бараки, нарушилась работа водопровода, канализации, отопления больницы, не хватало медикаментов. Температура в бараках достигала нулевых значений, больные и медперсонал находились в верхней одежде, голодали из-за недостатка продовольствия. Некоторые бараки уже требовали капитального ремонта, часть персонала ушла из больницы. Инфекционная заболеваемость на этом фоне росла (холера, испанка, сыпной тиф, брюшной тиф, дифтерия, дизентерия). В 1918 — 1919 гг. сыпным тифом заболели 574 сотрудника больницы.

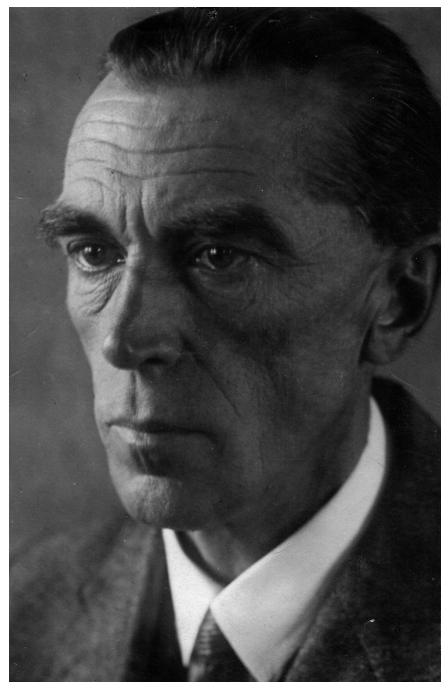
В 1920 г. умер главный врач больницы — С.В. Посадский. Больница находилась на грани закрытия.

Главный врач Андуканар Леванович (Александр Леонидович) Хетагуров (1920–1922)

А.Л. Хетагуров, занимавший должность главного врача, обучался еще у Сергея Петровича, изучал изменения морфологического состава крови при



Андукапар Леванович (Александр Леонидович) Хетагуров



Глеб Александрович Ивашенцев

брюшном тифе под руководством С.П. Боткина. Поэтому имел хорошую клиническую подготовку, руководил больницей всего 2 года: с 1920 по 1922 г.

Это было тяжелое время. Известно, что из 500 коек осталось всего 350 в 13 бараках. Началось гниение деревянных зданий, разрушение покраски. Дезинфекционная камера была законсервирована. Планировалось закрытие больницы. Но, к счастью, был найден другой выход: более ветхие бараки разбирались для отопления ещё пригодных. Больница продолжила лечебную работу.

Главный врач профессор Глеб Александрович Ивашенцев (1922–1933)

Г.А. Ивашенцев в 1907 г. окончил Медико-хирургическую академию, получил диплом «Лекарь с отличием», работал в Обуховской мужской больнице до 1922 г., пройдя путь от врача-экстерна до заведующего отделениями больницы. В 1922 г. после избрания его главным врачом Барачной инфекционной больницы им. С.П. Боткина для возрождения и интенсивного развития были привлечены новые врачебные кадры, медицинский и обслуживающий персонал. Начались первые ремонтно-восстановительные работы. Осенью 1924 г. коечный фонд больницы увеличился до 800 коек, были восстановлены водопровод, канализация, электросеть, организована внутрибольничная телефонная связь, была расширена лаборатория, организован виварий.

В 1926 г. по инициативе Г.А. Ивашенцова был объявлен конкурс проектов реконструкции больницы. По его замыслу, проработанному совместно

с архитекторами А.И. Гегелло и Д.Л. Кричевским, больница должна была превратиться в институт инфекционных болезней с благоустроенными клиниками, оснащёнными лабораториями, аудиториями, она должна была отвечать современным требованиям изоляции больных, надлежащему санитарно-эпидемическому режиму, хорошим условиям содержания больных, а также иметь лабораторные ресурсы для проведения наиболее полного диагностического обследования на современном уровне. Проектом предусматривалось строительство 13 двухэтажных павильонов на 950 коек.

К концу 1933 г. было построено 8 новых каменных корпусов, были введены в эксплуатацию 8 каменных зданий, отвечавших всем необходимым требованиям, были сооружены так называемые, «мельцеровские боксы» — новое слово в эпидемиологической науке для обеспечения изоляции больных с аэрогенным механизмом передачи инфекции.

Глеб Александрович жил при больнице, полностью посвятил себя больничному делу, борьбе за жизнь каждого больного, много времени уделял воспитанию и развитию молодых сотрудников. «Я пришел сюда навсегда», — говорил он. Известно, что неясных и тяжелых больных он курировал лично, пока не был точно установлен диагноз. Он мог приходить к пациенту и вечером, и в выходные дни. Городские врачи проходили в больнице лабораторную практику, знакомились с противоэпидемической, диагностической и лечебной работой больницы. Одновременно Глеб Александрович предоставлял отделения больницы кафедрам

инфекционных болезней высших медицинских учебных заведений (1-го и 2-го медицинских институтов). К преподавательской работе иногда привлекались врачи больницы, что повышало их теоретическую базу знаний. В больнице была организована научная работа врачей.

3 декабря 1933 г. Глеб Александрович, торопившийся из больницы на научное заседание, при неясных обстоятельствах был сбит автомобилем на углу Невского проспекта и Золотоношской улицы. В результате получил тяжёлые травмы и 9 декабря 1933 г. скончался. Его «Скорбный лист» хранится в архивах больницы. Похоронен на Коммунистической площадке Александрово-Невской лавры, совсем недалеко от больницы, в которой он трудился более 10 лет.

Г.А. Ивашенцов был первоклассным терапевтом и инфекционистом (его научное наследие составляет 44 работы), руководителем крупной больницы и опытным организатором здравоохранения. Написанный им учебник «Курс острых инфекционных болезней» выдержал 7 изданий (с 1926 по 1951 г.), был вторым отечественным изданием по инфекционным болезням для высшей школы.

10 сентября 1935 г. именем Г.А. Ивашенцева названа улица (бывшая Золотоношская), которая идет от Невского проспекта и упирается прямо в Больницу Боткина.

В период с 1927 по 1938 г. больница была одним из лучших госпитальных учреждений Европы, она стала также первой в России школой повышения квалификации врачей.

Главный врач Стефан Валерианович Висковский (1933–1941)

Стефан Валерианович родился в 1892 г., выпускник Военно-медицинской академии, заслуженный деятель науки РСФСР, провел опыт самозаражения возвратным тифом, участник Первой и Второй мировых войн, главный эпидемиолог Ленинградского фронта. Был награжден орденами Красного Знамени, Отечественной войны I и II степени, двумя орденами Красной Звезды.

Руководил больницей после Г.А. Ивашенцова с 1933 по 1941 г. В 1941 г. был призван в Красную армию.

В 1935–1939 гг. в больнице было построено еще 3 павильона. Мощность больницы увеличилась до 1230 коек, из которых 515 размещались в деревянных, но капитально отремонтированных бараках.

В 1936 г. больница вновь была переименована в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина.

Стефан Валерианович много сделал для укрепления её связей с клиниками медицинских вузов города. При нем она превратилась в базу кафедр инфекционных болезней всех ленинградских ме-



Стефан Валерианович Висковский

дицинских институтов и Военно-медицинской академии. Научно-исследовательская работа сотрудников больницы была ориентирована в основном на изучение желудочно-кишечных инфекций, к этой работе был привлечен крупный ленинградский патологоанатом В.Д. Цинзерлинг.

С.В. Висковский продолжил дезинфекционное дело, наладил взаимоотношения с другими городскими больницами. В послевоенное время с 1952 г. занимал должность начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии, автор более 100 научных работ, посвященных исследованию дизентерии, паразитарных тифов и некоторых тропических заболеваний. Скончался в 1953 г.

Главный врач Галина Львовна Ерусалимчик (1941–1952 гг.)

В 1924 г. окончила 1-й Ленинградский медицинский институт и была принята на работу в Ленинградскую инфекционную больницу им. Боткина. Работала ординатором, заведующей отделениями, заместителем главного врача по медицинской части. Галина Львовна была ученицей Г.А. Ивашенцова, первой женщиной — главным врачом инфекционной больницы в период с 1941 по 1952 г. В период Великой Отечественной войны и блокады Ленинграда в Красную армию было призвано 60% врачей, 40% среднего персонала, около 20% медсестер и санитарок были эвакуированы вместе с семьями. В самое трудное время в истории больницы Галина Львовна проявила себя умелым и мужественным организатором, за что была награждена орденом и медалями.



Галина Львовна Ерусалимчик

В годы блокады многие корпуса больницы сильно пострадали. На её территорию было сброшено 6 фугасных и несколько сотен зажигательных снарядов. Только за один день 8 сентября 1941 г. на территорию больницы было сброшено около 300 зажигательных бомб. Однако в Боткинской больнице продолжалась как лечебная, так и научно-исследовательская работа. Последняя была связана с изучением особенностей течения инфекционных заболеваний в тяжёлых условиях блокады (отмечалась высокая заболеваемость и смертность от сыпного тифа и лептоспироза, глубокой алиментарной дистрофии, значительно изменилось (в сторону утяжеления) течение инфекционных заболеваний. Эти наблюдения были обобщены в работе профессора Е.С. Гуревича и главного врача больницы Г.Л. Ерусалимчик. Летальность от инфекций возросла до фантастических цифр (до 50–60%). Это происходило по причине тяжелого алиментарного истощения больных и выраженной иммуносупрессии. Страдал от голода и больничный персонал.

В марте — апреле 1942 г. произошла вспышка сыпного тифа (немецкие захватчики переправили поездом с оккупированной территории детей, больных сыпным тифом). Город принял этих детей, разместил в Больнице Боткина. Дети поступили с тяжелыми формами сыпного тифа, истощенными, грязными, в «завшивленной» одежде. Из-за частых бомбежек больница работала в подвальных помещениях, где в условиях отсутствия должной дезинфекции (не было воды, пара, электроэнергии, прачечной, не работала дезстанция)

более 70 сотрудников, в том числе начальник медицинской части, заболели сыпным тифом. 16 из них скончались. Но все-таки, когда было получено мыло, удалось повысить санитарно-гигиенический уровень пациентов, должным образом обработать одежду, белье и помещения. Больница справилась с подъемом заболеваемости сыпным тифом. На город эпидемия не распространилась.

Городским комитетом ВКП(б) было выделено 500 бескарточных пайков для коллектива больницы. Кроме того, благодаря 15 квалифицированным слесарям и водопроводчикам, откомандированным городскими властями, к концу апреля 1942 г. была налажена работа водопровода. Весной вся свободная от зелёных насаждений территория больницы была предоставлена сотрудникам для индивидуальных огородов. Одновременно прошли массовые ремонтно-восстановительные работы, проводившиеся силами самого персонала. Отремонтирована кровля на многих зданиях, установлено 200 кирпичных печей с дымоходами. На зиму было заготовлено 4,5 тыс. кубометров дров. Вторую и третью блокадную зиму больницы встретила уже подготовленной. Условия для работы и лечения существенно улучшились, и к середине 1943 г. больничная летальность снизилась до довоенных показателей. После того как в 1945 г. больница получила «на вооружение» первый антибиотик — пенициллин, общая летальность упала за первые три послевоенные года до 2%. Последняя вспышка эпидемического сыпного тифа зарегистрирована после войны в 1947 г.

В первые послевоенные годы силами сотрудников больницы продолжалась работа по восстановлению и ремонту больничных зданий, инженерных коммуникаций, благоустройству территории. К началу 1950-х гг. больница была уже развернута на 1350 коек.

Главный врач — Мария Михайловна Фигурина (1953–1966)

Заслуженный врач РСФСР. Окончила в 1923 г. I Ленинградский медицинский институт, с 1924 г. работала в Инфекционной больнице им. С.П. Боткина, пройдя путь от ординатора до главного врача.

Возглавила больницу в 1953 г. В годы её руководства была проведена модернизация барачков, их перепланировка с учетом устройства полубоксов. Организовано снабжение центральным отоплением, горячей водой, газом. В связи с повышением заболеваемости дифтерией и полиомиелитом в послевоенные годы больница принимала всех больных пациентов с этими заболеваниями. Были максимально использованы все ресурсы коечного фонда за счет его расширения. М.М. Фигурина — заслуженный врач РСФСР, за свою работу награждена орденами Ленина, Трудового Красного Знамени,



Мария Михайловна Фигурина

медалями «За оборону Ленинграда», «За доблестный труд в Великую Отечественную войну».

Мария Михайловна являлась автором нескольких научных работ по инфекционным заболеваниям, а также автором монографии и книги «Ленинградская инфекционная больница им. С.П. Боткина», которая теперь для последующих поколений является ценным историческим документом.

Главный врач Владимир Васильевич Стуков (1966–1983)

В.В. Стуков окончил Военно-морскую медицинскую академию в 1945 г. Участник ВОВ, оборонял Ленинград в составе курсантской бригады морской пехоты, награжден нагрудными знаками «Ветеран морской пехоты», «Ветеран ДКБФ», многими правительственными наградами, заслуженный врач РСФСР.

Владимир Васильевич — участник Великой Отечественной войны, был награжден 18 правительственными наградами, среди которых — орден Отечественной войны II степени, медаль «За победу над фашистской Германией», медаль «За оборону Ленинграда».

После окончания академии служил на Северном флоте, затем демобилизовался, преподавал в институте физкультуры им. Лесгафта на кафедре гигиены, тренировал сборную института и сборную Карело-Финской ССР по волейболу. В дальнейшем заведовал отделом здравоохранения Выборгского района Ленинграда. При его непосредственном участии и по его инициативе были построены туберкулёзная больница на Поклонной



Владимир Васильевич Стуков

горе (пр. М. Тореза), крупнейшая в Европе педиатрическая поликлиника, проводилась реконструкция больницы им. К. Маркса. Неоднократно избирался депутатом районного Совета депутатов трудящихся Выборгского района г. Ленинграда. На протяжении ряда лет был членом Президиума Областного Совета профсоюза медицинских работников.

В.В. Стуков пришёл в больницу, когда она действительно была барачной: «Я очень хорошо помню ощущение, когда с Невского проспекта попадаешь в атмосферу деревни: зелень, лопухи, деревянные бараки, бараны, гуляющие по территории и пощипывающие травку (в лаборатории использовались бараньи эритроциты). В то время работали такие легенды Боткинской больницы, как Ерусалимчик Г.Л., Касаткина З.Н., Гладковский, Даркшевич Ю.Н., Панова, И.М. Ентус, Н.Н. Попова и др. Авторитет врачей больницы и качество лечебно-диагностической работы были очень высокими, несмотря на условия, в которых приходилось работать».

Коллектив больницы воспринял нового главного врача как «варяга», настороженно, но Владимир Васильевич быстро стал «своим», потому что сразу поставил задачу провести коренную реконструкцию и сделать больницу флагманом инфекционной службы СССР и с этой задачей успешно справился, хотя это было непросто. С самого начала он опирался на сложившийся высококвалифицированный коллектив больницы и его традиции, никаких кадровых перемен с его приходом не последовало.

Послевоенная реконструкция больницы началась с середины 1960-х гг. и продолжалась более 20 лет, до 1984 г. В ходе этой реконструкции были выстроены три многоэтажных корпуса, в которых размещались клинические отделения, отделение реанимации и интенсивной терапии (открыто в 1972 г., стало первым в СССР ОРИТ для инфекционных больных), рентгенологический кабинет. Это позволило увеличить коечную мощность больницы до 1500 коек и сохранить её статус как крупнейшего стационара Европы.

В 1970 г. больница вновь была переименована в Городскую инфекционную больницу № 30 им. С.П. Боткина.

В 1970–1975 гг. введена регистрация больных хронических вирусными гепатитами, включая цирротическую стадию, в том числе неустановленной инфекционной этиологии.

За проведенную реконструкцию больницы В.В. Стуков был награжден золотой медалью ВДНХ.

Главный врач Юрий Константинович Чернышев (1983–1994)

Окончил I Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. В период работы Ю.К. Чернышева в должности главного врача больницы начал функционировать новый 8-этажный боксированный корпус на 240 коек. В нем разместились: приемное отделение на 14 мельцевских боксов, отделение реанимации и интенсивной терапии, включая экспресс-лабораторию, специализированные инфекционные отделения, операционный блок, рентгенологический кабинет, физиотерапевтическое отделение и другие службы больницы.



Юрий Константинович Чернышев

В период его работы шло дальнейшее развитие больницы. Были созданы первые в структуре инфекционной службы отделения: инфекционное акушерское отделение и инфекционное хирургическое отделение, а также в 1990 г. отделение экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации, первый кабинет ультразвуковой диагностики.

В конце 1980-х гг. были созданы первые подразделения службы ВИЧ-медицины Санкт-Петербурга — анонимный кабинет тестирования на ВИЧ-инфекцию, городская иммунологическая референс-лаборатория, специализированное инфекционное отделение для лечения больных ВИЧ-инфекцией.

В 1993–1994 гг. открыт врачебный кабинет консультативного приема ВИЧ-пациентов, амбулаторно-консультативное поликлиническое отделение.

Больница уже по сохраненной традиции являлась клинической базой 4 медицинских вузов, ГИДУВа, ВНИИ гриппа.

За свою работу в должности главного врача Юрий Константинович награжден знаком «Отличник здравоохранения».

Главный врач Алексей Авенирович Яковлев (1994–2020)

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, основатель и заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета с 1997 г., член Европейской ассоциации специалистов по заболеваниям печени (EASL), член общества иммунологии и иммунореабилитации.



Алексей Авенирович Яковлев

В 1978 г. окончил I Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. Проходил обучение в ординатуре и аспирантуре на базе Больницы Боткина, в дальнейшем осуществлял педагогическую работу на кафедре инфекционных болезней института. В течение 13 лет работал врачом-дежурником в приемном покое Больницы Боткина. В 1993 г. возглавил специализированную клинику Научно-исследовательского института гриппа по испытанию новых лекарственных препаратов МЗ РФ. В 1994 г. был назначен главным врачом больницы Боткина.

А.А. Яковлев приложил огромные усилия для сохранения статуса больницы как крупнейшего и современного учреждения здравоохранения на Северо-Западе. В ответ на изменяющиеся социально-экономические условия и эпидемиологическую ситуацию в больнице были открыты новые отделения и подразделения: отделения для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, врачебный здравпункт для бездомных в рамках сотрудничества с организацией «Врачи без границ», 3 специализированные лаборатории, отделение гемодиализа, отделение гемодиализа.

В 1994 г. были открыты: дневной стационар для лечения и наблюдения больных ВИЧ-инфекцией, отдел обязательного медицинского страхования, Городской центр инфекционной патологии, пункт профилактики ВИЧ-инфекции, медико-социальная служба, отдел госпитализации и эвакуации больных инфекционными заболеваниями и туберкулезом, служба видеонаблюдения и контроля, бригада технического обслуживания.

Впервые в России А.А. Яковлев внедрил этиотропную терапию вирусных гепатитов.

В 1996 г. перевел больницу на одноразовые системы забора крови и системы для внутривенного введения. Внедрил в практику работы десятки современных методик, включая ПЦР-диагностику ОРВИ и кишечных инфекций, гистоиммунохимию и ПЦР *in situ*, ЯМР-томографию, компьютерную томографию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, методы неинвазивного определения степени фиброза печени аппаратными и лабораторными методиками.

В 1996 г. в соответствии с приказом № 360 от 21.06.1995 г. Комитета по здравоохранению на базе Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина организован Городской центр по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями, объединивший все инфекционные подразделения города, 6 кафедр инфекционных болезней всех медицинских вузов, городской вирусологический центр, инфекционный и эпидемиологический организационно-методические отделы.

С 2001 г., согласно распоряжению Комитета по управлению городским имуществом (КУГИ)

Администрации Санкт-Петербурга №1986/р от 17.12.2001 г., больница стала именоваться Санкт-Петербургским государственным учреждением здравоохранения «Городская инфекционная больница № 30 им. С.П. Боткина».

Свое 120-летие (2002 г.) больница встречала как крупнейший в стране инфекционный стационар на 1210 коек, принимавший на лечение ежегодно 29 – 35 тыс. больных.

А.А. Яковлев являлся организатором и координатором строительства новой инфекционной больницы «Больница Боткина Север». В 2017 г. первый этап был успешно завершён открытием северной площадки, отвечающей самым современным требованиям, предъявляемым к медицинским учреждениям такого профиля и не имеющей аналогов в РФ.

Свое нынешнее название учреждение обрело в 2007 г. в соответствии с распоряжением КУГИ Санкт-Петербурга № 2292-рз от 18.12.2007 г.: СПб ГУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Новое название отражает тесную связь больницы с научно-образовательным процессом, так как все без исключения медицинские вузы города, а также ряд медицинских колледжей имеют здесь свою клиническую базу. В 2012 г. к официальному названию учреждения добавлено слово «Бюджетное» (СПб ГБУЗ).

Главный врач Денис Александрович Гусев (с 2020 г.)

В 1995 г. окончил факультет подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по специальности «Лечебное дело», далее адъюнктуру по специальности «Инфекционные болезни» в 2001 г. В дальнейшем проходил службу на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Доктор медицинских наук. Профессор.

С 2015 г. — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Одновременно был назначен главным внештатным специалистом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по ВИЧ-инфекции. На занимаемых должностях являлся координатором работ лечебно-профилактических учреждений города по вопросам оказания помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией, председателем врачебных комиссий по назначению антиретровирусной терапии и по назначению противовирусной терапии хронических гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией. С 2016 по 2022 г. — профессор кафедры инфекционных заболеваний с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Первого Санкт-Петербургского

государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. С 2020 г. — заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

В марте 2020 г. Д.А. Гусев назначен главным врачом Больницы Боткина. К этому времени настоящий статус инфекционной больницы не изменился, но изменилась геолокация: больница разделилась на 2 больничных городка с автономными территориями (историческая площадка осталась на ул. Миргородская, д. 3, а новая располагалась на Пискаревском пр., д. 49). Будучи по номенклатуре учреждений специализированным инфекционным стационаром, в то же время больница по сути функционирует как многопрофильное медицинское учреждение. В стационаре развернуты 1147 коек.

В 2020 г. на территории больницы (Пискаревский пр., д. 49) установлен блок-модуль с 4 встроенными автоклавами для переработки медицинских отходов после использования материалов больными с COVID-19 стоимостью 12 млн рублей.

В больнице оборудована и используются информационные системы и программное обеспечение МИС «Медialog» (Сервис МДАП; Модуль ЭЛН, сетевая версия; Опция использования ЭЦП).

Достигнуто отлаженное взаимодействие между службами стационара и амбулаторными отделениями: отделением дневного стационара, отделением диспансерного наблюдения и поликлинического отделения, куда выписанные из стационара пациенты могут обратиться для пролонгированного клинико-лабораторного мониторинга. Этот алгоритм разработан для сохранения схемы лечения и наблюдения пациентов с затяжными формами инфекции и/или длительно текущими хроническими инфекционными заболеваниями.

В соответствии с постановлением Правительства Санкт-Петербурга от 30.01.2018 г. № 63 «О реорганизации, изменении цели и определения предмета деятельности Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» СПб ГБУЗ «Больница Боткина» реорганизована путем присоединения к ней Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр (вирусологический)».

Несмотря на тяжелые условия, обусловленные началом эпидемии COVI-19, Д.А. Гусев сумел сохранить коллектив больницы, завоевать уважение коллег, что позволило учреждению стать настоящим щитом города в борьбе с совершенно новым инфекционным заболеванием, вызвавшим панде-



Денис Александрович Гусев

мический феномен. В особых условиях работы с пандемической инфекцией был вложен огромный труд по обеспечению лечебно-диагностического процесса, соблюдению строгого противозидемического режима.

В инфекционной больнице осуществляется постоянная научная и научно-методическая работа. Больница сотрудничает со всеми медицинскими вузами города. Методические пособия, монографии, руководства по инфекционным болезням издаются на основе богатого клинического и патоморфологического материала больницы. Активная научная работа привлекает практических врачей больницы к выполнению исследовательских работ, среди работающих врачей в стационаре 23 кандидата медицинских наук.

В 2020 г. по результатам клинических наблюдений новой коронавирусной инфекции сотрудниками больницы совместно с медицинскими вузами в «Журнале инфектологии» опубликован ряд научных работ.

За этот напряженный труд в должности главного врача инфекционной больницы Денис Александрович награжден орденом Пирогова, почетной грамотой Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, имеет благодарности от губернатора города и Законодательного собрания Санкт-Петербурга.

Больница в сегодня

На сегодняшний день крупная многопрофильная инфекционная больница расположена на двух площадках: исторической — на Миргородской ул., д. 3 и новой северной — на Пискаревском пр. д. 49.

Каждая из площадок представляет собой функционально независимый больничный комплекс, оказывающий полный спектр медицинской помощи больным, имеющим подозрение на инфекционное или подтвержденное инфекционное за-

болевание, в круглосуточном режиме, 365 дней в году. Ежедневно в приемные отделения больницы поступают более 100 пациентов.

Коечная мощность составляет 1147 коек (включая 52 койки дневного стационара), из которых 960 коек инфекционного профиля, 46 инфекционных коек для детей, 69 коек инфекционно-хирургического профиля, 90 коек инфекционно-акушерского профиля, 8 коек инфекционно-наркологического профиля, 10 туберкулезных коек, а также койки по другим профилям в соответствии с потребностью в медицинской помощи. Общая больничная мощность распределена между двумя площадками.

Амбулаторная служба больницы доказала за годы работы свою необходимость не только для инфекционистов поликлиник, но и для медицинской службы города в целом. Консультативно-диагностическое отделение больницы представлено самым амбулаторно-консультативным поликлиническим отделением, рассчитанным на 50 тысяч посещений в год, а также диспансерным отделением для ВИЧ-пациентов, диспансерным отделением для пациентов с гепатитом, городским кабинетом иммунопрофилактики инфекционных заболеваний взрослых, дневным стационаром для больных вирусными гепатитами и другими инфекциями.

В штате Больницы Боткина работают более 2700 сотрудников, в том числе 471 врач, включая 20 узкопрофильных консультантов, 907 человек среднего медицинского персонала, 613 человек младшего медицинского персонала и 716 человек прочего персонала. Главный врач имеет ученую степень доктора медицинских наук и звание профессора. Ученую степень кандидата медицинских наук имеют 73 врача, высшую квалификационную категорию — 165 врачей, также в больнице работают 403 специалиста со средним медицинским образованием.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19, которая поставила перед властями и

здравоохранением Санкт-Петербурга сложнейшие задачи, связанные с быстрым реагированием на возникшую острую эпидемическую ситуацию, со значительным увеличением потребностей в диагностической, медицинской и реанимационной помощи инфекционным больным. В связи с этим работа инфекционной службы была безотлагательно адаптирована к реалиям времени. Инфекционная больница была первой в городе, которая с 20-х чисел января 2020 г. начала принимать пациентов на обследование по коронавирусной инфекции (НКВИ) по эпидемиологическим показаниям, а также начала осуществлять изоляцию контактных лиц. Далее администрацией больницы были ужесточены противоэпидемические мероприятия в стенах больницы, разработан алгоритм работы инфекционных отделений, зонирования помещений на «красные» и «чистые» половины, специальный режим работы медицинских подразделений, кабинетов обследования, введены жесткие меры профилактики заболевания для медицинского персонала, включая его обязательную вакцинацию. В больнице в кратчайшие сроки сформирована комплексная модель оказания помощи больным коронавирусной инфекцией. Выполнено поэтапное перепрофилирование северной площадки Пискаревский пр., д. 49, и к середине марта вся новая больница уже работала для оказания помощи больным с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ). Здесь была создана бактериологическая лаборатория как отдельное новое подразделение, в работу которой внедрена система перманентного клинико-микробиологического мониторинга резистентных штаммов микроорганизмов /энтеробактерий и MRSA, выделяемых от госпитализированных пациентов с НКВИ.

Потоки пациентов разделены на 2 части: 1-й поток больных с НКВИ госпитализировался в новые корпуса, а 2-й поток больных с другими инфекционными заболеваниями направлялся на Миргородскую ул., д. 3. Центральная площадка Миргород-



Новая площадка Больницы Боткина на Пискаревском пр., д. 49

ская ул., д. 3 в пандемический период продолжала напряженно и эффективно работать в стесненных условиях как многопрофильная инфекционная больница, принимая пациентов с любыми инфекционными заболеваниями, кроме НКВИ.

Одновременно были сформированы уникальные инфекционные отделения — для беременных, рожениц и родильниц с НКВИ, для больных, находящихся на заместительной почечной терапии в сочетании с НКВИ, для больных с НКВИ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и для пациентов с туберкулезом в сочетании с НКВИ. Реорганизована рентгенологическая/КТ- и ЯМРТ-служба — переведена на круглосуточный режим. Введены в клиническую практику лабораторные маркеры развивающегося «цитокинового шторма» с оценкой тяжести состояния и диагностики ССВО и прогноза заболевания. Индивидуализированы схемы лечения на основе лабораторных показателей, в том числе коагулограммы, маркеров повреждения миокарда и маркеров ССВО, с селективным применением блокаторов интерлейкина-6 при наличии показаний. В ряде случаев применялась сложная методика ЭКМО как изолированный метод лечения или в сочетании с продленной гемодиалитической и сорбцией с использованием сорбционных колонок.

Были укомплектованы согласно перечню укладки с постоянным запасом необходимых медикаментов для лечения больных геморрагическими лихорадками, запасом дезинфицирующих средств, препаратами для личной профилактики и защитной одеждой для персонала. При этом отработаны методы взаимодействия с эпидемиологической службой города, ФГУЗ «Северо-Западная противочумная станция» Роспотребнадзора.

Таким образом, Больница Боткина сохранила систему оказания экстренной специализированной помощи всем нуждающимся пациентам; адаптировала к текущей эпидемической ситуации систему оказания амбулаторной помощи не только больным с коронавирусом, но и всем другим инфекционным больным, включая беременных женщин с подозрением на инфекционное заболевание, в том числе ВИЧ-инфицированным больным.

Коронавирусная инфекция оказалась клинически разнообразной, чрезвычайно устойчивой, способной к быстрой мутации, к ускользанию от иммунного ответа, что придавало ей непредсказуемость течения с периодическими эпидемическими подъемами. Тем не менее, благодаря иммунизации удалось добиться некоторого спада заболеваемости, снижения летальности.

На сегодняшний день больница продолжает оказывать помощь больным новой коронавирусной инфекцией, используя весь имеющийся арсенал как лекарственных препаратов, так и современных методик патогенетического лечения,

включая плазмаферез, гемосорбцию, гемодиалитическую и экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Таким образом, на протяжении своей непростой и долгой истории коллектив больницы оказывался перед многими глобальными проблемами, каждая из которых требовала инновационных решений и нестандартных ответов на возникающие задачи. Эти проблемы были своеобразными вызовами для сотрудников инфекционной больницы. В памяти врачей-инфекционистов навсегда останутся эти вызовы — работа в годы гражданской войны, период Великой Отечественной войны, оказание комплексной помощи пострадавшим при аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г.; тяжелые вспышки острых кишечных инфекций и катастрофическая эпидемия дифтерии среди взрослых в начале 1990-х гг.; необходимость оказания помощи наркозависимым лицам с различными инфекционными заболеваниями (1990-е гг. и первое десятилетие XXI в.); организация системы стационар-замещающих методик лечения и сопровождения ВИЧ-инфицированных пациентов в начале XXI в., тяжелая эпидемия «свиного» гриппа 2009/2010 гг. и еще более тяжелая пандемия новой коронавирусной инфекции/COVID-19, регистрация которой происходит в 190 странах мира и не прекращается уже более 2 лет.

Приносим слова благодарности всем нашим коллегам-«боткинцам», всем тем, кто организовывал больницу в XIX в., поднимал ее из разрухи в 1920-е гг., героически лечил и сражался во время Великой Отечественной войны, перестраивал и вводил в работу новые корпуса во второй половине XX в., предлагал и реализовывал новую концепцию многопрофильного инфекционного стационара XXI в., и всем тем, кто сохраняет высокое звание «боткинца» сегодня.

Литература

1. Г.А. Ивашенцев / под ред. проф. М.Д. Тушинского. — Л.: МЕДГИЗ. — Ленинградское отделение, 1961. — 71 с.
2. С.П. Боткин и неврогенная теория медицины. — М.: МЕДГИЗ, 1953. — 184 с.
3. Старое и новое «Боткинских барачков» // Петербургский дневник. — № 27 (137). — 16.07.2007.
4. Фигурина, М.М. Ленинградская инфекционная больница им. С. П. Боткина / М.М. Фигурина. — Л.: Медгиз, 1961. — 71 с.
5. Гуревич, Е.С. С.П. Боткин и научно-практическая деятельность больницы им. С.П. Боткина в Ленинграде / Е.С. Гуревич, М.М. Фигурина // Клиническая медицина. — 1957. — № 8. — С. 7–10.
6. Гуревич, Е.С. Клинические особенности инфекционных болезней в период блокады Ленинграда / Е.С. Гуревич, Г.Л. Ерусалимчик // Клиническая медицина. — 1967. — № 7. — С. 128–131.
7. Яковлев, А.А. Честь и слава Боткинской больницы / А.А. Яковлев, А.Г. Рахманова, С.И. Котлярова // Альманах «Инфекционные болезни — 2006». — СПб, 2006. — С. 9–21.

8. Рахманова, А.Г. Городская инфекционная больница им. С. П. Боткина / А.Г. Рахманова // Вестник МАПО. — № 5 (12). — Сентябрь 2002 г. — С. 2.

References

1. G.A. Ivashencev. — pod redakciej prof. M.D. Tushinskogo// MEDGIZ. — Leningradskoe otdelenie. — 1961 g.- 71 s.
2. S.P. Botkin i nevrogennaya teoriya mediciny// MEDGIZ.- 1953.- Moskva.-184 s.
3. Staroe i novoe «Botkinskih barakov». Peterburgskij dnevnik № 27 (137). 16.07.2007
4. Figurina M. M. Leningradskaya infekcionnaya bol'nica im. S. P. Botkina. L.: Medgiz, 1961. — 71s.

5. Gurevich E.S. , M.M. Figurina. SP. Botkin i nauchno-prakticheskaya deyatel'nost' bol'nicy im. S.P. Botkina v Leningrade//Klin. Med.- 1957.-№8.-S.7-10.

6. Gurevich E. S., Erusalimchik G. L. Klinicheskie osobennosti infekcionnyh boleznej v period blokady Leningrada // Klinicheskaya medicina. — 1967. — № 7. — S. 128—131.

7. YAKovlev A. A., Rahmanova A. G., Kotlyarova S. I. CHest' i slava Botkinskoj bol'nicy // Al'manah «Infekcionnye bolezni — 2006». — SPb, 2006. — S.9-21.

8. Rahmanova A. G. Gorodskaya infekcionnaya bol'nica im. S. P. Botkina. Vestnik MAPO. — № 5 (12). Sentyabr' 2002 g. — S. 2.

Автор:

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

ОПЫТ РАБОТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМ. С.П. БОТКИНА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Д.А. Гусев^{1,2}, И.П. Федуняк¹, Ю.А. Васильева¹, К.И. Климковецкий¹, Е.С. Романова³

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

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

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

Experience of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in the pandemic of a new coronavirus infection

D.A. Gusev^{1,2}, I.P. Feduniak¹, Yu.A. Vasilyeva¹, K.I. Klimkovetsky¹, E.S. Romanova³

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

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

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

Резюме

В статье представлены результаты двухлетней работы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в период пандемии новой коронавирусной инфекции с 1 марта 2020 г. по 1 марта 2022 г.

Дана характеристика больных новой коронавирусной инфекцией по возрасту, степени тяжести заболевания, потребности в интенсивной терапии, включая искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Оценена госпитальная летальность от новой коронавирусной инфекции. Представлен вклад сопутствующих инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты) в летальность больных с COVID-19.

Представлены объемы оказания помощи беременным женщинам, роженицам и родильницам с COVID-19, а также пациентам, находящимся на программном гемодиализе.

Проанализирована структура госпитализируемых больных по нозологическим формам. На фоне массового поступления больных COVID-19 отмечено резкое сокращение госпитализации пациентов с другими инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: Больница Боткина, пандемия, COVID-19.

Abstract

The article presents the results of a two-year work of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin (Botkin Hospital) during the pandemic of a new coronavirus infection from March 01, 2020 to March 01, 2022.

The characteristics of patients with a new coronavirus infection by age, severity of the disease, need for intensive care, including mechanical ventilation and ECMO, are given. Estimated hospital mortality from a new coronavirus infection. The contribution of concomitant infectious diseases (HIV infection, chronic viral hepatitis) to the lethality of patients with COVID-19 is presented.

The volumes of assistance to pregnant women, women in childbirth and puerperas with COVID-19, as well as patients on program hemodialysis are presented.

The structure of hospitalized patients according to nosological forms was analyzed. Against the backdrop of a massive influx of patients with COVID-19, a sharp decrease in hospitalization of patients with other infectious diseases was noted.

Key words: Botkin Hospital, pandemic, COVID-19.

В 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Небывалый масштаб проблемы потребовал полной перестройки системы организации здравоохранения, многоуровневого взаимодействия профессионального сообщества, государственной власти, бизнеса и населения.

В соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-

Петербурга Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина (Больница Боткина) с 22 января 2020 г. оказывает помощь больным, имеющим предпосылки к заражению новым коронавирусом (SARS-CoV-2). К началу пандемии в Больнице Боткина развернуто 1147 коек (на площадке Миргородская ул., д. 3 — 522 койки, на площадке Пискаревский пр., 49 — 625 коек). В составе учреждения 28 лечебных отделений, включая инфекционные,

акушерские и хирургические, а также 14 вспомогательных отделений, включая лучевую диагностику, диализ, гемокоррекцию, эндоскопию, приемные отделения, лаборатории и др.). В Больнице Боткина работает более 2700 сотрудников.

Площадка на Пискаревском пр., д. 49 была полностью переведена на прием пациентов с подозрением на/подтвержденным COVID-19. Подготовлено 589 боксированных коек с подводкой кислорода. Количество реанимационных коек в ОРИТ и ОАР увеличено с 18 до 24, позднее открыты ОРИТ № 2 на 18 коек и ОРИТ № 3 на 12 коек. Отделение компьютерной томографии переведено на круглосуточный режим работы. Организована лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции. В то же время вся нагрузка по оказанию помощи пациентам с другими инфекционными заболеваниями легла на площадку Миргородская ул., д. 3.

Первый подтвержденный случай инфицирования у студента из Италии зарегистрирован в Больнице Боткина 4 марта 2020 г. Последующая динамика госпитализации пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 1. Отчетливо определяется волнообразный характер поступления больных в стационар, отражающий периодические подъемы заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Наиболее высокое число поступления наблюдалось в ноябре – декабре 2020 г., в июне – июле 2021 г. и феврале 2022 г. Подъемы заболеваемости определялись новыми штаммами SARS-CoV-2. За 2 года пандемии в Больнице Боткина пролечено 69 967 больных, из них с новой коронавирусной инфекцией – 26 349 человек.

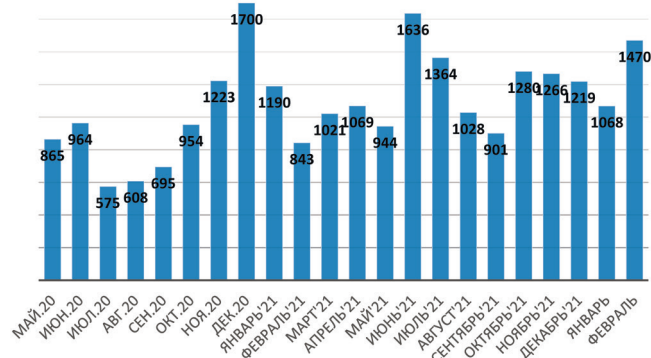


Рис. 1. Количество госпитализаций больных COVID-19 по месяцам в 2020 – 2022 г.

Распределение пролеченных больных COVID-19 по степени тяжести свидетельствует о преобладании среднетяжелых форм. При этом в период подъема заболеваемости в феврале 2022 г., вызванного штаммом омикрон, существенно больше было легких форм по COVID-19, но тяжелых по сопутствующей соматической патологии

(хроническая сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, циррозы печени, хроническая болезнь почек и др.), которая зачастую и определяла течение и исходы (рис. 2).

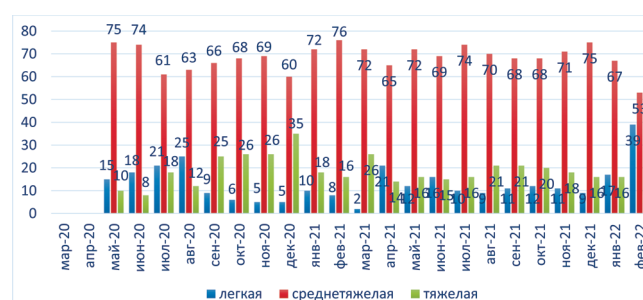


Рис. 2. Распределение больных COVID-19 по степени тяжести (%) и месяцам в 2020 – 2022 г.

За 2 года пандемии на реанимационных койках пролечено 3592 пациента с COVID-19 (13,6%), ИВЛ потребовалась 1438 пациентам, ЭКМО – 24.

Возраст госпитализируемых больных увеличивался в периоды эпидподъёма заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Наибольшее количество пациентов старшей возрастной группы госпитализировано в начале 2022 г. при доминировании штамма омикрон (рис. 3).

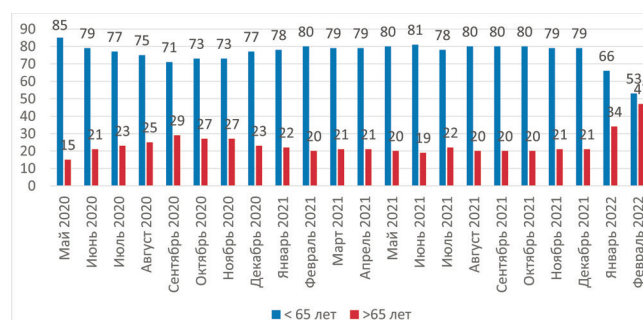


Рис. 3. Возраст госпитализируемых больных COVID-19 в 2020 – 2022 г. (%)

Госпитальная летальность среди больных с новой коронавирусной инфекцией составила 7,5% (1973 человек), из них непосредственно от COVID-19 погибли 1639 пациентов (6,2%). Распределение по возрасту погибших больных представлено на рисунке 4. Отмечается значимое преобладание пациентов старшей возрастной группы.

Заслуживают внимания результаты анализа летальности больных COVID-19, страдающих хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Так, в первый год пандемии на стационарном лечении находились 426 пациентов с вирусными гепатитами и новой коронавирусной инфекцией. У 3 пациентов диагностирован острый вирусный гепатит (ОГВ, ОГС, ОГЕ), 423 человека

страдали хроническими вирусными гепатитами (ХГС — 233, ХГВ — 81, ХГВ+С — 69, неуточненной этиологии — 40 пациентов). Стадия цирроза печени установлена у 102 пациентов (24%), ГЦК обнаружен у 3 больных (0,7%). Всего в группе пациентов с COVID-19 и вирусными гепатитами умерли 59 человек (14%), что в 2,5 раза выше общегоспитальной летальности от COVID-19 (6,2%). При этом от заболеваний печени (декомпенсированный цирроз) погибли 18 человек (30,5%), а непосредственно от COVID-19 — 41 человек (69,5%), у 21 из которых вирусный гепатит также был на стадии цирроза печени (51%). Таким образом, в группе пациентов с COVID-19 и циррозом печени летальность составила 38,2% (39 человек).

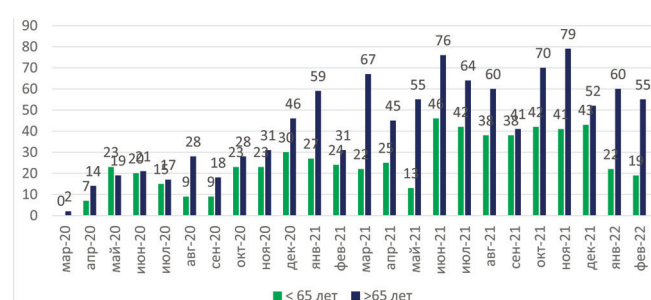


Рис. 4. Распределение умерших больных COVID-19 по возрасту (абс. числа)

Существенное влияние на исход оказала и ВИЧ-инфекция. Из 745 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией, умерло 150 человек (20,1%). За тот же период в Больницу Боткина госпитализировано 2710 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из них умер 391 пациент

(14,4%). Среди причин смерти, установленных при патолого-анатомическом исследовании, лидировала ВИЧ-инфекция (63%). Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов не наблюдались по поводу ВИЧ-инфекции и не получали антиретровирусную терапию.

Следует особо отметить, что Больница Боткина является основным учреждением, оказывающим помощь больным COVID-19 и хронической болезнью почек, требующим программного гемодиализа. За 2 года пандемии 1555 больных COVID-19 получали заместительную терапию. Выполнено 7436 сеансов гемодиализа.

Кроме того, акушерские отделения Больницы Боткина приняли 1542 беременных, родильниц и рожениц с COVID-19. У 500 женщин беременность завершились родами (195 кесаревых сечений, 305 родов).

Анализ динамики поступлений в Больницу Боткина пациентов с различными инфекционными заболеваниями за последние 3 года выявил существенное снижение в годы пандемии COVID-19 количества госпитализаций больных острыми кишечными инфекциями, острыми и хроническими вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, инфекциями ЦНС. В 2021 г. регистрировались только единичные случаи гриппа. Данная ситуация была связана с введением строгих карантинных мер и ограничением в оказании плановой медицинской помощи населению. При этом отмечалось увеличение числа поступлений больных туберкулезом, преимущественно за счет сочетанной с COVID-19 инфекцией. В 2021 г. 42,7% пролеченных в Больнице Боткина больных были пациенты с новой коронавирусной инфекцией (табл.).

Таблица

Динамика госпитализаций по основным инфекционным заболеваниям

Годы	2021	2020	2019
Острые желудочно-кишечные инфекции	7183	6723	141 10
Острые и хронические вирусные гепатиты	3832	2480	5038
Вирусные инфекции ЦНС	92	121	238
Вирусный менингит	62	88	188
ВИЧ-инфекция	1917	1949	3187
Грипп идентифицированный	62	1460	1047
ОРВИ	4086	7935	16 561
Туберкулез	121	79	56
Болезнь Лайма	95	93	193
Пневмонии бактериальные	39	45	47
Менингококковая инфекция	2	4	27
Клещевой вирусный энцефалит	27	28	38
Брюшной тиф и паратиф	0	1	0
Острый тонзиллит	3374	3911	4014
Инфекционный мононуклеоз	336	363	641

Окончание таблицы

Годы	2021	2020	2019
Новая коронавирусная инфекция	15 107	8027	
Идентифицирована	14 770	7172	
Не идентифицирована	337	855	
НКВИ как основной диагноз	13 469	7539	
Всего инфекционных больных	35 342	34 625	59 740

Таким образом, Больница Боткина первой в Санкт-Петербурге начала прием больных новой коронавирусной инфекцией. Двухлетний опыт работы учреждения в условиях массового поступле-

ния инфекционных больных способствовал сплочению работы всех подразделений, а также приобретению и закреплению практических навыков сотрудниками учреждения.

Авторский коллектив:

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

Федуняк Иван Павлович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-97, e-mail: gib30f@mail.ru

Васильева Юлия Анатольевна — заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел: 8(812)409-78-97, e-mail: Vj1975@yandex.ru

Климковецкий Кирилл Иванович — заведующий приемным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-17, e-mail: kirill.klym82@mail.ru

Романова Елена Сергеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: + 7-911-738-79-20, e-mail: e.romanova@szgmu.ru

ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ И БЛОКИРУЮЩИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ОСНОВА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.Б. Мусатов^{1,2}

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

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

Direct antiviral drugs and blocking monoclonal antibodies as the basis of etiotropic therapy of a novel coronavirus infection

V.B. Musatov^{1,2}

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

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

Резюме

В начале 2020 г. в мире была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. С начала пандемии начались поиски препаратов для этиотропной терапии как основы лечения инфекционного процесса. В обзоре представлены данные о точках приложения противовирусной активности препаратов с учетом жизненного цикла этиологического агента — вируса SARS-CoV-2. Описаны механизмы воздействия препаратов на РНК-зависимую РНК-полимеразу (молнупиравир, ремдесивир, фавипиравир) и протеазу (нирматрелвир совместно с ритонавиром) SARS-CoV-2. Среди амбулаторных пациентов групп риска применение молнупиравира, назначенного до 5-го дня от начала заболевания, обеспечивало снижение риска госпитализации на 30 % и риска смерти на 89 %. Использование 10-дневного курса ремдесивира у стационарных больных приводило к сокращению продолжительности клинических проявлений на 5 дней, а использование препарата в течение 3 дней в амбулаторном режиме оказывало благоприятное влияние на группу больных высокого риска в виде снижения риска госпитализации и смерти на 87 %. Среди амбулаторных пациентов, применявших фавипиравир, отмечалось наступление клинического улучшения на 4 дня раньше по сравнению с контрольной группой. Назначение нирматрелвира в сочетании с ритонавиром в амбулаторном режиме привело к уменьшению риска госпитализации или наступления летального исхода на 89 %. Обсуждены молекулярная основа и принципы применения блокирующих моноклональных антител как принципиально новой группы биологических препаратов для этиотропной терапии. Представлена информация о воздействии препаратов на альфа-, бета-, гамма-, дельта- и омикрон-варианты вируса. Проанализирован профиль межлекарственного взаимодействия лекарственных средств и базисной терапии.

Раннее начало этиотропной терапии в амбулаторном режиме обеспечивает более благоприятное течение заболевания, что характеризуется более короткой длительностью клинических проявлений, снижением риска госпитализации и наступления летального исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, препараты прямого противовирусного действия, блокирующие моноклональные антитела, эффективность.

Abstract

At the beginning of 2020, a pandemic of a novel coronavirus infection was declared in the world. Since the beginning of the pandemic, the search for drugs for etiotropic therapy as the basis for the treatment of the infectious process has begun. The review provides data on the application points of antiviral activity of drugs, taking into account the life cycle of the etiological agent — the SARS-CoV-2 virus. The mechanisms of drug action on RNA-dependent RNA polymerase (molnupiravir, remdesivir, favipiravir) and protease (nirmatrelvir together with ritonavir) SARS-CoV-2 are described. Among of outpatient patients at risk, the use of molnupiravir up to 5 days from the onset of the disease provided a 30 % reduction in the risk of hospitalization and an 89 % reduction in the risk of death. The use of a 10-day course of remdesivir in inpatient patients led to a reduction in the duration of clinical manifestations by 5 days, and the use of the drug for 3 days on an outpatient basis had a beneficial effect on a group of high-risk patients in the form of a reduction in the risk of hospitalization and death by 87 %. Among outpatient patients using favipiravir, the onset of clinical improvement was noted 4 days earlier compared to the control group. The administration of nirmatrelvir in combination with ritonavir on an outpatient basis led to an 89 % reduction in the risk of hospitalization or death. The molecular basis and principles of the use of blocking monoclonal antibodies as a fundamentally new group of biological drugs for etiotropic therapy are discussed. Information is provided on the effects of drugs on alpha, beta, gamma, delta and omicron variants of the virus. The profile of drug-drug interaction of drugs and basic therapy is analyzed.

Early initiation of etiotropic therapy on an outpatient regime provides a more favorable course of the disease, which is characterized by a shorter duration of clinical manifestations, a reduced risk of hospitalization and the onset of death.

Key words: novel coronavirus infection, direct antiviral drugs, blocking monoclonal antibodies, effectiveness.

Этиотропная терапия является краеугольным камнем в комплексной терапии абсолютного большинства инфекционных заболеваний. Эрадикация и выведение патогена обеспечивают прекращение инфекционного процесса, предупреждают в большинстве случаев дальнейшее прогрессирование заболевания, формируют условия для быстрого и эффективного развития адекватного иммунного ответа.

Особенностью развития патологического процесса при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) является формирование последовательных этапов развития заболевания, включая вирусный и иммунопатологический, который и определяет развитие «цитокинового шторма», обеспечивающего прогрессирование заболевания и формирование тяжелого течения процесса. При этом максимальная концентрация возбудителя НКВИ — вируса SARS-CoV-2 — выявляется в последние дни инкубационного периода и в начальном периоде манифестного течения. Наблюдается корреляция между концентрацией SARS-CoV-2 (определяемой по уровню РНК вируса) и степенью тяжести, а также исходом заболевания. Пациенты с более высокой концентрацией SARS-CoV-2 достоверно чаще получали лечение в стационаре, включая оказание помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии. В группе больных НКВИ с подтвержденной репликацией SARS-CoV-2 в плазме крови наблюдалось более частое наступление летального исхода, по сравнению с больными, имеющими отрицательный результат на выявление РНК в плазме (42,9 и 3,8% соответственно) [1, 2].

Подходы к поиску препаратов, имеющих противовирусную активность, начались сразу же после идентификации самого возбудителя. В первых версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» обсуждались в качестве препаратов этиотропной терапии гидроксихлорохин (хлорохин), в том числе в сочетании с азитромицином, а также лопинавир, бустированный ритонавиром, и рибавирин [3, 4]. В настоящее время по результатам клинических исследований эти препараты, а также иные лекарственные средства (ивермектин, нитозоксанид) не рассматриваются как препараты, имеющие доказанную активность в отношении SARS-CoV-2 [5].

По прошествии 2 лет пандемии сформирована концепция этиотропной терапии, основу которой составляют противовирусные препараты прямого действия. Исторически первыми препаратами этого класса были лекарственные средства, которые ингибировали на внутриклеточном уровне репликацию SARS-CoV-2 за счет взаимодействия с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp белок). Группа препаратов представлена молнупиравиром,

ремдесивиром и фавипиравиром. На начальном этапе каждый из представленных препаратов внутриклеточно подвергается процессу фосфорилирования, результатом чего является образование активной формы трифосфата. В дальнейшем происходит прекращение функционирования RdRp белка за счет близких, но различающихся механизмов воздействия.

Молнупиравир в виде трифосфата встраивается в реплицируемую РНК-минус-цепь; в последующих циклах репликации («считывания» информации с этой цепи) накапливаются мутации, которые и приводят к полной остановке репликации SARS-CoV-2. Активная форма ремдесивира конкурирует с природным аденозинтрифосфатом клетки за включение в формирующуюся цепь вирусной РНК, что приводит к отсроченному обрыву цепи. Фавипиравир в виде активного метаболита встраивается в РНК-минус-цепь, вызывает мутагенез и прекращение репликации [6–8].

В регистрационном исследовании MOVe-OUT препарат молнупиравир в дозе 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток применялся у невакцинированных пациентов, относящихся к группам риска и проходивших лечение в амбулаторных условиях. Критерии включения в исследование — начало терапии до 5-го дня болезни и наличие как минимум одного симптома заболевания. По результатам исследования было продемонстрировано снижение относительного риска госпитализации на 30% (95% ДИ 0,49;0,99), риск смерти в группе пациентов, применявших препарат, был на 89% ниже, чем в группе плацебо (95% ДИ:14,99) [9].

В исследовании NIAID ACTT-1 было включено 1062 госпитализированных пациента, которые были разделены на группу, получавших ремдесивир внутривенно в дозе 200 мг в 1-й день и по 100 мг во 2–10-й дни, и группу получавших плацебо. Показано, что у больных, пролеченных ремдесивиром, выздоровление наступало на 5 дней раньше в сравнении с группой получавших плацебо (10 и 15 дней соответственно, $p < 0,001$). Наиболее значимый эффект достигался при максимально раннем начале противовирусной терапии: так, при старте до 6-го дня болезни время выздоровления было короче на 14,0 дней, по сравнению с группой плацебо [10]. В исследовании PINETREE длительность применения ремдесивира была ограничена 3 днями, препарат назначался в амбулаторном режиме больным групп высокого риска до 7-го дня болезни. Несмотря на очень короткий курс применения препарата, было показано снижение на 87% риска госпитализации и смерти от НКВИ [11].

Эффективность применения фавипиравира была оценена в исследовании, в которое были включены 168 пациентов с нетяжелыми формами заболевания, включая 75% пациентов со среднетя-

желой формой. Режим дозирования составлял по 1600 мг (или по 1800 мг, в зависимости от веса больного) 2 раза в день в 1-й день, далее — по 600 мг (или по 800 мг) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии. Больные были распределены в основную группу пациентов, получавших препарат, и в группу сравнения. К 3-му дню лечения элиминация SARS-CoV-2 была выше в основной группе — 71,4% и 57,1% соответственно, аналогичная тенденция сохранялась на 5-й день лечения (81,2% и 67,9%). Указанные показатели вирусологической эффективности сочетались с иными значимыми данными — медиана времени клинического улучшения по шкале ВОЗ различалась в группах и составила 6,0 и 10,0 дней соответственно ($p < 0,01$). В группе пациентов, получавших фавипиравир, не было случаев госпитализации в связи с прогрессированием заболевания [12].

Молнупиравир и его активный метаболит не имеют значимых межлекарственных взаимодействий, так как не являются ингибиторами или индукторами основных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Исследований по взаимодействию ремдесивира не проводилось. Фавипиравир не метаболизируется ферментом цитохром P450, не индуцирует указанный фермент, при этом имеются ограниченные данные о клинически значимом взаимодействии [6–8].

Выполненная оценка эффективности молнупиравира, ремдесивира и фавипиравира в модели *in vitro* с различными вариантами SARS-CoV-2 (альфа, бета, гамма, дельта и омикрон) свидетельствует о сохранении активности препаратов против всех указанных вариантов вируса.

Наряду с нарушением этапа репликации вирусной РНК в клетке, второй точкой приложения противовирусных средств прямого действия является этап «сборки вируса». Возможно блокировать протеазу SARS-CoV-2, что приводит к ее неспособности перерабатывать полипротеиновые предшественники, необходимые для формирования вириона, что обеспечивает прекращение вирусной репликации. Единственным представителем этого класса является препарат нирматрелвир, который применяется вместе с фармакологическим бустером ритонавиром. В исследовании EPIC-HR изучалась эффективность препарата у амбулаторных пациентов, относящихся к группам риска, с легким и среднетяжелым течением. Препарат назначался в первые 3 дня от начала заболевания в дозе 300 мг нирматрелвира и 100 мг ритонавира 2 раза в день в течение 5 дней. Наблюдалось снижение риска госпитализации или наступления летального исхода на 89% ($p < 0,0001$) (95% ДИ: 0,03–0,36), аналогичная тенденция сохранялась и при назначении препарата в первые 5 дней болезни. Применение в качестве бустера ритонавира, являющегося потен-

циальным ингибитором ферментов системы цитохрома P450 3A4 и Р гликопротеина, определяет необходимость тщательного контроля межлекарственного взаимодействия данного лекарственного средства и базовой схемой терапии [13].

Отдельного обсуждения заслуживает применение в качестве принципиально нового класса препаратов в составе этиотропной терапии — блокирующих (вируснейтрализующих) моноклональных антител (mAb). В процессе взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой происходит соединение S (шиповидного) белка вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа. В процессе присоединения вируса к клетке также участвует трансмембранная сериновая протеаза типа 2. Моноклональные антитела, являясь биологическими препаратами, взаимодействуют с двумя вышеуказанными компонентами процесса присоединения и входа вируса в клетку, прерывая его. Блокирующие mAb применяются в виде одного препарата (сотровимаб или регданвимаб) или в виде «коктейля» (одновременное введение 2 mAb: бамланивимаб и этесевимаб; касиривимаб и имдевимаб). Все блокирующие mAb показаны к применению в максимально короткие сроки от момента инфицирования или развития клинической картины. Они назначаются пациентам, не нуждающимся в дополнительной оксигенотерапии и имеющим риск прогрессирования заболевания. Препараты этой группы применяются однократно, доза рассчитывается в зависимости от веса больного, путь введения — внутривенный. Блокирующие mAb не зарегистрированы в Российской Федерации, в связи с чем их назначение возможно только по решению врачебной комиссии [14].

В настоящее время создана уникальная комбинация блокирующих mAb — тиксагевимаб и цилгавимаб, которая не применяется для лечения больных НКВИ, но ее однократное внутримышечное введение обеспечивает защиту от развития заболевания в течение 6–12 месяцев [15].

Значительный мутационный потенциал SARS-CoV-2, включая мутации, затрагивающие S-белок, определяют необходимость постоянного мониторинга сохранения терапевтического потенциала блокирующих mAb в условиях появления новых вариантов вируса. Все mAb сохраняли свою эффективность в процессе взаимодействия с альфа-, бета-, гамма- и дельта-вариантами SARS-CoV-2. Эпидемический подъем, вызванный вариантом омикрон, показал снижение активности *in vitro* и *in vivo* для большинства блокирующих mAb. По предварительным данным, только сотровимаб сохраняет свою клиническую активность в отношении BA.1 и BA.1.1 омикрон-субвариантов, однако в исследовании *in vitro* показано снижение его активности против BA.2 омикрон-субварианта [16].

Блокирующие mAb имеют благоприятный профиль межлекарственного взаимодействия. Они не выводятся почками и не метаболизируются с участием ферментов цитохрома P450, следовательно, взаимодействие с применяемыми одновременно лекарственными средствами, которые выводятся почками или являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома, маловероятно.

Современные лекарственные средства этиотропной направленности показали свою эффективность по данным клинических исследований и реальной клинической практики. Эта группа препаратов снижает относительный риск госпитализации и смерти на 30–89%. Раннее выявление больных и назначение им этиотропных препаратов является важнейшим принципом терапии НКВИ и соответствует современной стратегии инфектологии — «тестируй и лечи».

Литература

- Jacobs JL et al. COVID-19 outcome: insights from quantification of viremia and neutralizing antibody [CROI Abstract 116]. Abstracts From the virtual CROI 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. vCROI 2021 Abstract eBook. 2021; 32. Available from: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>
- Miki S. et al. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS ONE 16(7): e0254640. July 13, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254640>
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 3 от 03.03.2020. — 63 с.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 4 от 27.03.2020. — 68 с.
- COVID-19 Guideline, IDSA., Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. Available from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лагеврио. Доступно по ссылке [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987\[2022\].pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987[2022].pdf)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Веклури. Доступно по ссылке https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006506/InstrImg_2022_05_12_1481290/6d92fa9d-a36f-4e9e-9676-468cfd41799.pdf
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фавипиравир. Доступно по ссылке https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007386/InstrImg_2021_12_17_1476484/1606237d-e383-4e42-b34f-e3ad7fa13429.pdf
- Bernal JA. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022; 386:509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
- Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022; 386:305-315. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
- Руженцова, Т.А. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 / Т.А. Руженцова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т.10, № 4. — С. 38–44.
- Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022; 386:1397-1408.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022, 245 с. Доступно по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
- Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available from <https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Factsheet-HCP-PI-Evusheld-eng.pdf>
- COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products.
- Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

References

- Jacobs Jana L. et al. COVID-19 outcome: insights from quantification of viremia and neutralizing antibody [CROI Abstract 116]. Abstracts From the virtual CROI 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. vCROI 2021 Abstract eBook. 2021; 32. Available from: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>
- Miki S. et al. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS ONE 16(7): e0254640. July 13, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254640>
- Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 3 ot 03.03.2020. 63 s.
- Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 4 ot 27.03.2020, 68 s.
- COVID-19 Guideline, IDSA., Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. Available from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Lagevrio Available from [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987\[2022\].pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987[2022].pdf)
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Vekluri. Available from https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006506/InstrImg_2022_05_12_1481290/6d92fa9d-a36f-4e9e-9676-468cfd41799.pdf
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Favipiravir Available from https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007386/InstrImg_2021_12_17_1476484/1606237d-e383-4e42-b34f-e3ad7fa13429.pdf

9. Bernal JA. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022; 386:509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
10. Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
11. Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022; 386:305-315. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
12. Ruzhencova, T.A., Chuhlyayev P.V., Havkina D.A., Garbuzov A.A., Nikol'skaya M.V., Razzhivina V.A., Filon O.V. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2020;10 (4): 38-44 (in Russian)
13. Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386:1397-1408.
14. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 15 ot 22.02.2022, 245 s.
15. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available from <https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Factsheet-HCP-PI-Evusheld-eng.pdf>
16. COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products.
17. Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

Автор:

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и эпидемиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В.А. Капацина¹, М.А. Вашукова^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

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

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

Pathogenetic therapy in patients with COVID-19

V.A. Kapatsina¹, M.A. Vashukova^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

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

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

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала поистине глобальным вызовом для всего человечества, и, прежде всего, для системы здравоохранения. Среди её важнейших аспектов, требующих тщательного анализа, — клинико-лабораторные особенности течения заболевания, позволяющие определить подходы к патогенетической терапии при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных COVID-19 тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, динамику лихорадки. Определены критерии назначения препаратов для патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 и их эффективность.

Результаты. При лечении пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая опережает изменение лабораторных показателей. Введение препаратов гуманизированных антител приводит к регрессу общинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности и, как следствие, к сокращению сроков нахождения пациентов в стационаре. Крайне важно своевременное упреждающее введение препаратов в период нарастания «цитокинового шторма». Время оптимального назначения препаратов — 1–3-й день от момента поступления до перевода пациента на ИВЛ.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, лечение.

Введение

На протяжении более чем 2 лет человечество ведет борьбу с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2).

Основным патогенетическим синдромом COVID-19, определяющим тяжесть течения заболевания и в некоторых случаях приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыха-

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) has become a truly global challenge for all of humanity, and, above all, for the healthcare system. Among its most important aspects that require careful analysis are the clinical and laboratory features of the course of the disease, which make it possible to determine approaches to pathogenetic therapy in severe forms of the disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of patients with severe COVID-19 who were hospitalized in St. Petersburg State Budgetary Infectious Diseases Clinical Hospital named after S.P. Botkin in 2020–2022. Clinical and laboratory characteristics were assessed, including levels of C-reactive protein, interleukin-6, and fever dynamics. The criteria for prescribing drugs for pathogenetic therapy in patients with COVID-19 and their effectiveness were determined.

Results. In the treatment of patients with COVID-19, it is necessary to carefully evaluate the clinical picture of the course of the disease, which is ahead of changes in laboratory parameters. The introduction of humanized antibody preparations leads to a regression of general infectious symptoms, subjective and objective manifestations of respiratory failure and, as a result, to a reduction in the length of stay of patients in the hospital. It is extremely important to timely preventive administration of drugs during the period of increasing "cytokine storm". The optimal time for prescribing drugs is 1–3 days from the moment of receipt, until the patient is transferred to a ventilator.

Key words: COVID-19, pathogenesis, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, treatment.

ная недостаточность, проявляющаяся в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 12]. Если в начале изучения заболевания большое значение придавалось искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в интенсивном режиме, аналогии с тяжелым гриппом (H1N1) [19], в настоящий момент многие инфекционисты и реаниматологи признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, из-

менилась тактика ведения данной категории пациентов [11].

Основное значение в генерализации коронавирусной инфекции имеет «цитокиновый шторм» и, как следствие, повреждение микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [2, 5]. Выраженный подъем температуры у многих пациентов обусловлен синдромом системной воспалительной реакции («цитокиновым штормом»), связанным с повреждением альвеолярных макрофагов [5, 10]. Основное внимание при этом уделяется IL-6 [3, 7]. Повышенные сывороточные концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и других провоспалительных цитокинов являются признаками тяжелого течения инфекции [9]. Синдром высвобождения цитокинов часто встречается у пациентов с COVID-19, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке коррелирует с дыхательной недостаточностью, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами [8]. Показано, что IL-6 стимулирует повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), что также является биомаркером тяжелой бета-коронавирусной инфекции [8]. Показано, что в гомеостатических условиях уровень IL-6 в кровотоке составляет всего 1–5 пг/мл, но при воспалении эти уровни могут повышаться более чем в 1000 раз [13, 14]. Концентрация рецепторов в тысячи раз превышает содержание IL-6 [13, 14]. Поэтому важно заблокировать как сам IL-6, так и его рецепторы [11].

Применение препаратов гуманизированных моноклональных антител к IL-6 и к рецептору IL-6 приводит к улучшению общего состояния пациентов через 24 ч после введения, к снижению температуры тела в течение 7 дней после введения, сокращает сроки госпитализации пациентов [6, 14, 15, 17]. В некоторых работах показано более значимое снижение смертности в течение 28 дней от любых причин при введении препаратов моноклональных антител к рецепторам IL-6, снижение потребностей в переводе в отделение реанимации, на ИВЛ, снижение рисков смерти в отдаленной перспективе [17, 18].

Цель исследования – проанализировать опыт применения препаратов моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 и интерлейкину-6 в патогенетической терапии больных с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Выполнен ретроспективный анализ 1332 медицинских карт больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19». Во всех случаях диагноз подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-Co-V в мазках из ротоглотки

методом ПЦР. У всех пациентов по результатам лучевых методов исследования (компьютерной томографии или рентгенографии легких) подтверждена двусторонняя полисегментарная пневмония. В ходе работы проводилась оценка клинической симптоматики, а также лабораторная диагностика путем проведения общеклинического исследования крови, ряда биохимических показателей (уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6 в сыворотке крови). Все показатели изучались в динамике инфекционного процесса.

Пациентам вводились препараты: рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН – тоцилизумаб) в дозе 400 мг внутривенно капельно однократно, гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело к IL-6 (МНН – олокизумаб) в дозе 128 мг подкожно однократно и рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам IL-6 (МНН- левилимаб) в дозе 324 мг подкожно однократно.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Вилкоксона. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В анализ включены данные 1332 пациентов, из которых 640 мужчин и 692 женщины (48,0% и 52,0% соответственно).

Средний возраст больных составил $56,28 \pm 13,6$ лет (мужчины – $55,3 \pm 13,2$ лет, женщины – $57,0 \pm 13,7$ года).

380 пациентов (28,5%) находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

У 1332 пациентов (100%) имелось поражение легких различной степени, подтвержденное лучевыми методами.

Сведения о возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания представлены в таблице 1.

Все пациенты получали этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), действовавшими на момент госпитализации пациентов.

В соответствии с данными методическим рекомендациями всем пациентам по схеме патогене-

Таблица 1

Сведения о поле, возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания

Всего (n)	1322
Мужчин	640 (48,0%)
Женщин	692 (52,0%)
Средний возраст	56,2±13,6
Средний возраст, мужчины	55,3±13,2
Средний возраст, женщины	57,0±13,7
Койко-день	20,2±9,7
Госпитализировано в ОРИТ	308 (28,5%)
Койко-день в ОРИТ	8,3±7,2
Умерли	103 (7,7%)

нетической терапии для упреждения развития «синдрома высвобождения цитокинов» вводился препарат тоцилизумаб, олокизумаб или левилимаб однократно.

Из 1332 пациентов 339 пациентам в качестве патогенетической терапии вводили препарат тоцилизумаб, 770 пациентам — препарат левилимаб, 223 пациентам — препарат олокизумаб.

Сведения о возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания в зависимости от введенного препарата представлены в таблице 2.

Назначение препарата осуществлялось по решению врачебной комиссии учреждения при обязательном получении добровольного информированного согласия пациента. Показаниями для назначения препаратов патогенетической терапии являлись нарастание интоксикационного

синдрома, прогрессирующее увеличение уровня СРБ, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, резистентная к НПВП, нарастающая лимфопения, уровень IL-6 > 10 пк/мл. У всех пациентов перед введением проводилось обследование для исключения противопоказаний для введения данных препаратов (наличие сепсиса, активного вирусного гепатита В, нейтропении, тромбоцитопении), пациенты не получали иммуносупрессивной терапии.

У всех пациентов введение препаратов патогенетической терапии осуществлялось на 3-й день от момента поступления в стационар, интерквартильный интервал составил в случае введения препарата тоцилизумаб 1 день, в случае введения препаратов левилимаб и олокизумаб — 2 дня. Данные представлены в таблице 3.

Лабораторные данные пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 2

Сведения о поле, возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания в зависимости от введенного препарата

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олокизумаб
Всего (n)	339	770	223
Мужчин	168 (49,6%)	353 (45,8%)	119 (53,4%)
Женщин	171 (50,4%)	414 (54,2%)	104 (46,6%)
Средний возраст*	53,6±14,7	58,5±13,4	56,5±12,6
Средний возраст, мужчины*	54,5±13,4	56,2±13,4	55,3±12,9
Средний возраст, женщины*	52,6±15,9	60,4±13,1	57,9±12,2
Койко-день*	21,1±9,9	20,5±10,7	19,1±8,5
Госпитализировано в ОРИТ	165 (49,1%)	173 (22,5%)	42 (18,8%)
Койко-день в ОРИТ*	9,0±6,9	9,1±9,0	6,7±5,8
Умерло	54 (16,1%)	41 (5,3%)	8 (3,4%)

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 3

Время введения препаратов от момента госпитализации

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олокизумаб
Время введения от момента госпитализации, сутки*	3(1)	3(2)	3(2)

* Результат представлен в виде медианы межквартильного интервала.

Таблица 4

Лабораторные данные пациентов в зависимости от даты введения препарата

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олокизумаб
СРБ при поступлении, мг/л*	105,1±11,3	62,4±56,6	72,8±60,6
СРБ до введения, мг/л*	99,3±8,7	61,2±54,2	61,1±63,1
СРБ через 24 ч после введения, мг/л*	67,4±6,9	54,3±51,7	53,0±48,5***
IL-6 при поступлении, пк/мл *	46,8±7,9	26,7±43,8	41,3±86,7
IL-6 до введения, пк/мл *	159,2±24,1**	64,6±90,9**	124,9±176,0**
IL-6 через 24 ч после введения, пк/мл *	205,1±29,5***	87,2±130,0***	205,3±192,9***

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

* Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между лабораторным показателем при поступлении и через 24 ч после введения).

*** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между лабораторным показателем при поступлении и до введения).

У всех пациентов наблюдались повышенные уровни СРБ при поступлении в стационар. У пациентов, получивших тоцилизумаб, он составил $105,1 \pm 11,3$ мг/л, у пациентов, которым был введен левилимаб, — $62,4 \pm 56,6$ мг/л, олокизумаб — $72,8 \pm 60,6$ мг/л. После введения препаратов наблюдалось снижение уровней СРБ на 1-е сутки после введения, статистически значимое снижение показано у пациентов, получивших препарат олокизумаб по сравнению с уровнем СРБ в 1-е сутки поступления ($72,8 \pm 60,6$ мг/л и $53,0 \pm 48,5$ мг/л соответственно, $p < 0,05$).

Как показано на рисунках 1 — 3, в дальнейшем уровни СРБ продолжили снижение с тенденцией к нормализации показателей на 7-й день у пациентов, получивших тоцилизумаб, на 9-й день — левилимаб и 8-й день — олокизумаб.

У всех пациентов также наблюдались повышенные уровни интерлейкина-6 при поступлении в стационар. У пациентов, получивших тоцилизумаб, он составил $46,8 \pm 7,9$ пк/мл, у пациентов, которым был введен левилимаб, — $26,7 \pm 43,8$ пк/мл, олокизумаб — $41,3 \pm 86,7$ пк/мл. Как показано в таблице 4, статистически достоверный рост уровней интерлейкина-6 наблюдался во всех группах пациентов до введения препаратов патогенетической терапии, что связано с естественным течением новой коронавирусной

инфекции COVID-19 в виде развития процесса гипервоспаления.

После введения препаратов наблюдалось достоверное статистически значимое повышение уровней интерлейкина-6 в 1-е сутки после введения по сравнению с уровнем при поступлении соответственно при введении тоцилизумаба ($46,8 \pm 7,9$ пк/мл и $205,1 \pm 29,5$ пк/мл, $p < 0,05$), левилимаба ($26,7 \pm 43,8$ пк/мл и $87,2 \pm 130,0$ пк/мл, $p < 0,05$) и олокизумаба ($41,3 \pm 86,7$ пк/мл и $205,3 \pm 192,9$ пк/мл, $p < 0,05$).

Это соответствует проявлениям фармакодинамического эффекта при блокаде рецепторов интерлейкина-6 в случае введения препаратов тоцилизумаб и левилимаб. В случае введения препарата олокизумаб это может быть связано с продолжающейся реакцией гипервоспаления и, возможно, является показанием для эскалации дозы или рассмотрения вопроса о повторном введении олокизумаба у отдельных пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания или высоким коморбидным индексом.

Клиническая динамика оценивалась по уровню температурной реакции. Как показано в таблице 5, наблюдалось тенденция к нормализации температуры через 24 ч после введения препарата во всех анализируемых группах пациентов с ее нормализацией к 6-му дню во всех группах (см. рис. 1 — 3).

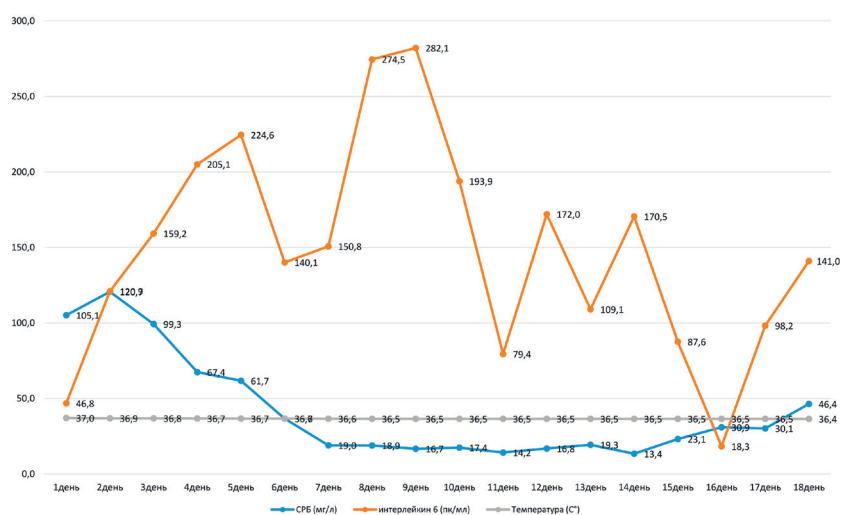


Рис. 1. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата тоцилизумаб

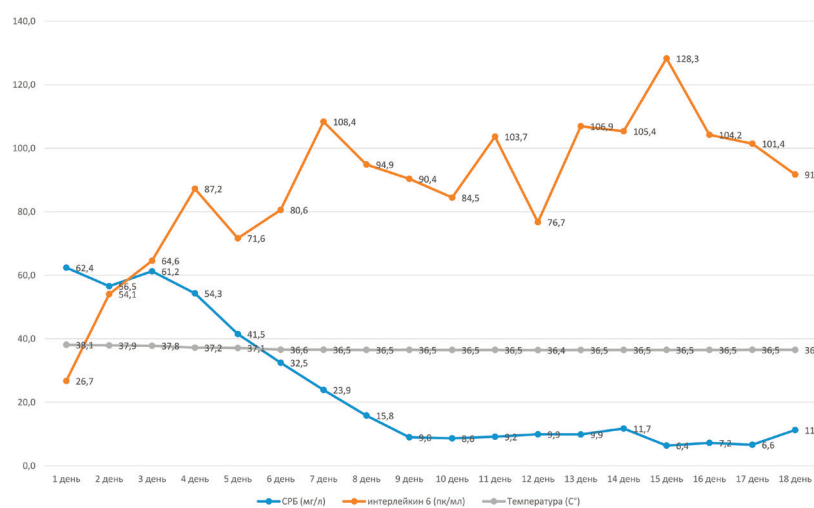


Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата левилимаб

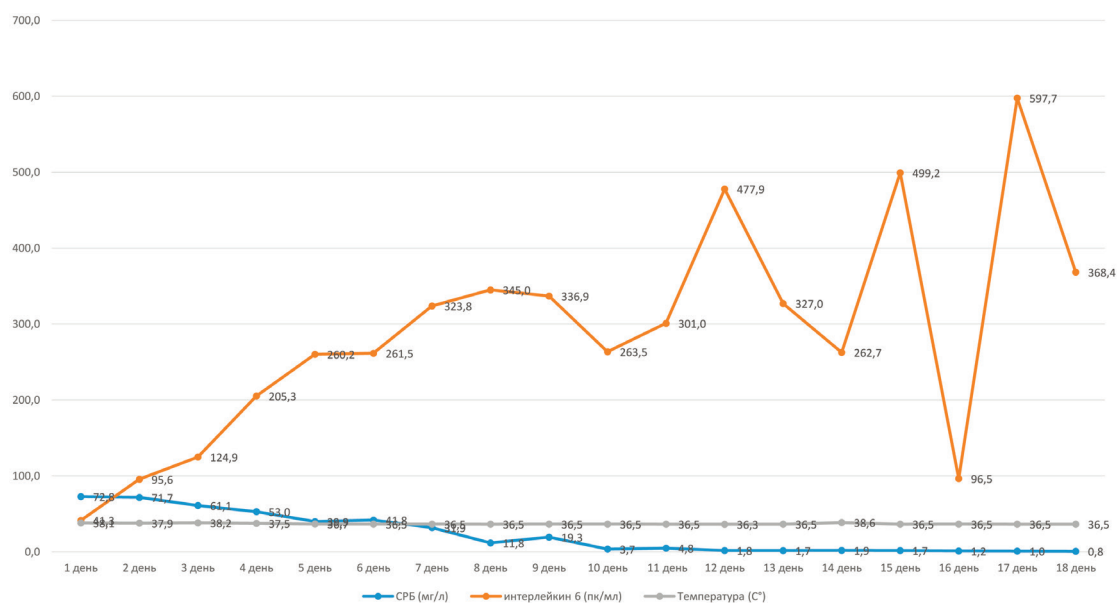


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата олокизумаб

Таблица 5

Динамика температуры в зависимости от даты введения препаратов

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олокизумаб
Температура при поступлении, С°*	37,0±0,8	38,1±0,8	38,1±0,7
Температура до введения, С°*	36,8±0,7	37,8±0,5	38,2±0,5
Температура через 24 ч после введения, С°*	36,7±0,6	37,2±0,4	37,5±0,5

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

Заключение

При лечении пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая опережает изменение лабораторных показателей. Стоит рассматривать каждого пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 и пневмонией как возможного кандидата на введение препаратов патогенетической терапии, поэтому с первого дня наблюдения необходимо исключать критерии риска введения препарата, обследовать на вирусные гепатиты и вести динамический лабораторный контроль.

Период оптимального назначения препаратов блокаторов интерлейкина-6/рецепторов интерлейкина-6 начинается с 1–3 дня от поступления в стационар до перевода пациента на ИВЛ.

При введении препаратов блокаторов интерлейкина-6 необходимо осуществлять лабораторный контроль с определением уровней интерлейкина-6 в динамике для своевременного принятия решения об эскалации дозы препарата или рассмотрения вопроса о повторном введении препарата у отдельных пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания или высоким коморбидным индексом.

Литература

1. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am J Clin Pathol.* — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
2. Kang S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. / S. Kang, T. Kishimoto *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-1123. doi:10.1038/s12276-021-00649-0
3. Herold T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.2004738>
4. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmunity reviews* article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
5. Baig A.M. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem. Neurosci.* — 2020;11, 995-998
6. Гусев, Д.А. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19/

Д.А. Гусев [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 28–32.

7. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang, et al. // *medRxiv.* — 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>

8. Wu C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, et al. // *JAMA. Intern Med.* — 2020.

9. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china // Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive Care Med.* — 2020

10. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al // *Lancet Respir Med.* - 2020.

11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)» (утв. Минздравом России) <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>

12. Цинзерлинг, В. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11.

13. Rose-John S. Interleukin-6 signaling in health and disease. 2020 Aug 20;9:F1000 Faculty Rev-1013;

14. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. Bioorg A panoramic review of IL-6 Structure, pathophysiological roles and inhibitors // *Med Chem.* 2020 Mar 1;28(5):115327.

15. Бобкова, С.С. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование / С.С. Бобкова [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* — 2021. — № 1. — С. 69–76.

16. Антонов, В.Н. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В.Н. Антонов [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2020. — № 92 (12).

17. Association Between Administration of IL-6Antagonists and Mortality Among Hatients Hospitalized for COVID-19 a Meta-analysis. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330

18. Lomakin N.V. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>

19. Xie Z. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1)/ Z. Xie, Y. Lin, Y. Chen // *J. Biomed. Sc* — 2019;26:84

References

1. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am J Clin Pathol.* — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
2. Kang S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. / S. Kang, T. Kishimoto *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-1123. doi:10.1038/s12276-021-00649-0
3. Herold T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.2004738>
4. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmunity reviews* article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
5. Baig A.M. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem. neurosci.* — 2020;11, 995-998
6. Gusev D.A., Vashukova M.A., Feduniak I.P., Musatov V.B., Kapatsyna V.A. Experience in the use of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor in patients with COVID-19. *Journal of Infectology.* 2020; 12(3): 28-32. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3>
7. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang, et al. // *medRxiv.* — 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
8. Wu C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, et al. // *JAMA. Intern Med.* — 2020.
9. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china // Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive Care Med.* — 2020
10. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al // *Lancet Respir Med.* - 2020.
11. "Interim guidelines" Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022)" (approved by the Russian Ministry of Health) <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
12. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Infectology.* 2020; №2: 5-11 <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2>
13. Rose-John S. Interleukin-6 signaling in health and disease. 2020 Aug 20;9:F1000 Faculty Rev-1013;
14. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. Bioorg A panoramic review of IL-6 Structure, pathophysiological roles and inhibitors, *Med Chem.* 2020 Mar 1;28(5):115327.
15. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoilenko V.V., Tyurin I.N.. Comparative efficacy and safety of the use of anti-IL-6 monoclonal antibodies in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. Retrospective cohort study. *Herald of Intensive Care.* 2021;1:69 – 76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
16. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. Experience with olokizumab in patients with COVID-19. *Therapeutic archive.* 2020; 92(12)
17. Association Between Administration of IL-6Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 a Meta-analysis. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi:10.1001/jama.2021.11330
18. Lomakin N.V. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
19. Xie Z. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1)/ Z. Xie, Y. Lin, Y. Chen // *J. Biomed. Sc*-2019;26:84

Авторский коллектив:

Капацина Владимир Александрович — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: ingashi@mail.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

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

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

Т.В. Потапова^{1,2}, К.Д. Ермоленко³, А.В. Холин¹, А.В. Сталевская^{1,2}, С.А. Гордеева¹, И.В. Раздьяконова³

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during COVID-19 pandemic

T.V. Potapova^{1,2}, K.D. Ermolenko³, A.V. Kholin¹, A.V. Stalevskaya^{1,2}, S.A. Gordeeva¹, I.V. Razdyakonova³

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлены результаты исследования современных эпидемиологических и особенностей острых кишечных инфекций на фоне пандемии COVID-19.

В статье отражаются современные тренды изменения частоты выявления острых кишечных инфекций вирусной и бактериальной этиологии, в частности, показана растущая распространенность норовирусной инфекции. Особое внимание уделено росту заболеваемости сальмонеллёзом и кампилобактериозом. Показан рост в 2019 г. заболеваемости сальмонеллезом на 25,7%, что выше среднесноголетнего уровня заболеваемости на 28,1%. Установлены возрастные особенности заболеваемости вирусными и бактериальными кишечными инфекциями среди детей.

Учитывая широкое применение антибиотиков или других препаратов, изменяющий микробный пейзаж кишечника (цитостатики, химиотерапевтические препараты), а также значительное возрастание количества госпитализаций пациентов, создается высокий риск развития антибиотик-ассоциированных диарей. Несомненного внимания требует проблема регистрации, диагностики клостридиозов, затрудняющая получение данных о распространённости инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, в РФ и Санкт-Петербурге. В статье подробно обсуждаются возможности дальнейшего совершенствования мер профилактики передачи острых кишечных инфекций.

Ключевые слова: эпидемиология, сальмонеллез, профилактика, кампилобактериоз, вакцинация.

Abstract

The results of a study of modern epidemiological and characteristics of acute intestinal infections against the backdrop of the COVID-19 pandemic are presented.

The article reflects current trends in the frequency of detection of acute intestinal infections of viral and bacterial etiology, in particular, the growing prevalence of norovirus infection is shown. Particular attention is paid to the increase in the incidence of salmonellosis and campylobacteriosis. An increase in the incidence of salmonellosis in 2019 by 25.7% is shown, which is higher than the average long-term incidence rate by 28.1%. Age features of the incidence of viral and bacterial intestinal infections among children have been established.

Given the widespread use of antibiotics or other drugs that change the intestinal microbial landscape (cytostatics, chemotherapy drugs), as well as a significant increase in the number of hospitalizations of patients, there is a high risk of developing antibiotic-associated diarrhea. Undoubted attention requires the problem of registration, diagnosis of clostridium infections, which make it difficult to obtain data on the prevalence of infection caused by *Clostridium difficile* in the Russian Federation and St. Petersburg. The article discusses in detail the possibilities for further improvement of measures to prevent the transmission of acute intestinal infections.

Key words: epidemiology, salmonellosis, prevention, campylobacteriosis, vaccination.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ), или, в терминологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «диарейные болезни», сохраняют свою высокую социально-экономическую и медицинскую значимость как в развивающихся, так и в развитых странах [1,2]. Несмотря на то, что гигиенические условия жизни людей

улучшаются быстрыми темпами, уровни заболеваемости ОКИ остаются необъяснимо высокими [3, 4]. Ежегодно в мире регистрируется не менее 4,4 миллиардов случаев ОКИ и не менее 1,6 миллионов смертей. В Российской Федерации, несмотря на то, что летальность от ОКИ в последние 10 лет стабилизировалась на уровне 0,2–0,8 смертей на 100 тыс. населения [5], зна-

чительным остается количество тяжелых и осложненных форм заболевания [6].

Распространению ОКИ способствуют такие социальные факторы, как интенсивная межгосударственная миграция населения и обмен продуктами питания и сырьем животного происхождения, интенсификация животноводства и птицеводства на промышленной основе, урбанизация, активизация рекреационных процессов, происходящие изменения в системе производства, хранения и реализации пищевых продуктов, ухудшение экологической обстановки, негативно влияющее на иммунный статус человека [7].

В декабре 2019 г. при исследовании вспышки пневмонии в Ухане (провинция Хубэй, Китай) был выявлен новый бетакоронавирус — SARS-CoV-2 (коронавирус-2, приводящий к развитию тяжелого острого респираторного синдрома). За короткое время распространение этого высококонтагиозного возбудителя привело к развитию пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), дестабилизирующей системы здравоохранения, экономику и все сферы жизни государства по всему миру. Оказала влияние пандемия и на частоту регистрации ОКИ [8].

18 июля 2020 г. пресс-служба Роспотребнадзора впервые сообщила о снижении заболеваемости ОКИ [9]. При этом проявления эпидемического процесса диарейных инфекций продолжали характеризоваться значительным уровнем заболеваемости. Особую озабоченность вызывает тот факт, что значительное улучшение гигиенических условий жизни как система профилактики острых кишечных инфекций фактически исчерпала свой профилактический ресурс и не обеспечивает дальнейшего влияния на показатели заболеваемости диарейными инфекциями.

Более того, в связи с ослаблением противоэпидемических мероприятий, из-за улучшения ситуации с распространением коронавируса (отказа от масочного режима, перчаток и пренебрежения мерами гигиены), начинает возвращаться проблема заболеваемости кишечными инфекциями.

Высокий уровень заболеваемости диарейными инфекциями, наличие групповых очагов, низкая этиологическая расшифровка и отсутствие тенденции к снижению заболеваемости свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий в современных условиях, а следовательно, о наличии рисков осложнения эпидемической обстановки по ОКИ. Этому способствует недостаток информации об истинных уровнях и структуре заболеваемости диарейными болезнями, а также слабое представление о динамике процессов, развивающихся при каждой нозологической форме на конкретных территориях [10].

Цель исследования — установление актуальных сезонных и возрастных особенностей этио-

логии ОКИ у пациентов, госпитализируемых в инфекционные стационары Санкт-Петербурга.

Материалы и методы исследования

В работе были проанализированы данные, полученные в ходе наблюдения Роспотребнадзором за эпидемиологической обстановкой, а также при анализе данных историй болезни пациентов в возрасте от 1 дня до 90 лет, находившиеся на госпитализации в отделениях острых кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (Больницы Боткина) в период с 1.01.2019 г. по 31.12.2021 г. Для анализа этиологии ОКИ у пациентов проводился однократный забор фекалий, на сроках не позднее 3-го дня от начала заболевания и в 1-й день пребывания в стационаре.

Проведен анализ публикаций в системах PubMed, e-library, EMBASE и Web of Science в период с декабря 2019 г. по июнь 2020 г., освещающих эпидемиологические особенности ОКИ. Использованы следующие поисковые термины: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «coronavirus», «SARS-CoV-2 pandemic, epidemic», «outbreak», «diarrhea», «gastrointestinal symptoms», «stool», «feces», без каких-либо языковых ограничений. Основным источником сведений служили полнотекстовые научные публикации. Дополнительные источники определялись на основании анализа списка литературы включенных работ.

Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Сравнение частоты встречаемости нозологических форм в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Анализ данных осуществляли с помощью статистического пакета Statistica for Windows.

Результаты исследования

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 780 497 случаев ОКИ (в 2018 г. — 816 012 случаев). ОКИ с установленной этиологией составили 37,1%, большинство из которых имели вирусную природу. Наиболее распространенной среди ОКИ являлась норовирусная инфекция (НВИ). Рост заболеваемости НВИ, характеризующий многолетнюю динамику заболеваемости НВИ, продолжился и в 2019 г. Показатель заболеваемости НВИ (37,91 на 100 тыс. населения) превысил таковой в 2018 г. на 13%, среднемноголетний за предыдущий 10-летний период (9,37) — в 4 раза (2019) [11].

В Санкт-Петербурге в 2019 г., в отличие от данных, представленных для Российской Федерации, было зарегистрировано повышение количества случаев кишечных инфекций на 6,9% (52 500 случаев). В структуре заболеваемости наибольшая доля также при-

надлежала ОКИ неустановленной этиологии (68,0%). Острые кишечные инфекции вирусной этиологии составили 66,2%, бактериальной этиологии — 33,8%.

В 2019 г. в Санкт-Петербурге отмечался рост заболеваемости сальмонеллёзной инфекцией на 25,7%, что выше среднеевропейского уровня заболеваемости на 28,1%. Относительно показателя Российской Федерации показатель заболеваемости сальмонеллёзами в Санкт-Петербурге был выше в 1,8 раза. Всего было зарегистрировано 2542 случая сальмонеллёзной инфекции. В этиологической структуре сальмонеллёзной инфекции преобладали сальмонеллы, вызванные сальмонеллами группы D. Заболеваемость бактериальной дизентерией с 2000 по 2019 г. снизилась в 20 раз. Всего в 2019 г. было зарегистрировано 511 случаев заболевания дизентерией. Но в сравнении с показателем по Российской Федерации в Санкт-Петербурге заболеваемость была выше в 2 раза. В 2019 г. наблюдалось увеличение показателя заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии: было зарегистрировано 16 269 случаев заболевания. В группе кишечных инфекций бактериальной этиологии отмечено значительное увеличение заболеваемости энтеропатогенными кишечными палочками на 2,6%, кампилобактериями — на 24,7%, иерсиниями — на 61,9%.

Таким образом, заболеваемость ОКИ в Санкт-Петербурге в 2019 г. стабилизировалась на высоких показателях, которые превышали общероссийские. В структуре заболеваемости кишечными инфекциями, как и во всей стране, большая доля принадлежала заболеваниям с неустановленной этиологией.

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. отмечено снижение заболеваемости по 77 формам инфекционных и 23 формам паразитарных болезней (в 2019 г. по сравнению с 2018 г. — снижение по 23 и 11 болезням соответственно). Данная ситуация обусловлена введением комплекса ограничительных мероприятий, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), снижением интенсивности формирования очагов инфекционных болезней. Заболеваемость ОКИ, вызванными неустановленными инфекционными возбудителями, пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии (ОКИ неустановленной этиологии) в 2020 г. снизилась в 1,7 раза по сравнению с 2019 г. и составила 193,63 на 100 тыс. населения (СМП — 336,11).

В 2020 г. в Санкт-Петербурге, как и во всей Российской Федерации, отмечалось значительное снижение уровня заболеваемости ОКИ. Всего было зарегистрировано 31 700 случаев кишечных инфекций, что ниже 2019 г. на 39,4%. Заболеваемость в 2020 г. составила 589,8 на 100 тысяч населения, что ниже среднеевропейского уровня на 34,6%. Структура заболеваемости ОКИ практиче-

ски не изменилась. По-прежнему большая доля принадлежала кишечным инфекциям с неустановленной этиологией — 70,9%, а доля ОКИ с установленной этиологией составила 28,6%. В этиологической структуре ОКИ большую долю занимают ОКИ вирусной этиологии — 59,1%. Доля ОКИ бактериальной этиологии составила 36,1%.

Заболеваемость ротавирусной инфекцией (РВИ) в 2020 г. снизилась в 2 раза по сравнению с 2019 г. и составила 33,94 на 100 тыс. населения (в 2019 г. — 70,26, СМП74,93).

В 2020 г. наблюдалось снижение показателя заболеваемости ОКИ установленной этиологии, всего было зарегистрировано 9055 случаев, суммарный показатель составил 168,2 на 100 тыс. Относительно показателя Российской Федерации показатель в Санкт-Петербурге был выше в 2,1 раза. При сопоставлении результатов стационарных пациентов детского и взрослого возраста было установлено, что частота тяжелых форм РВИ остается

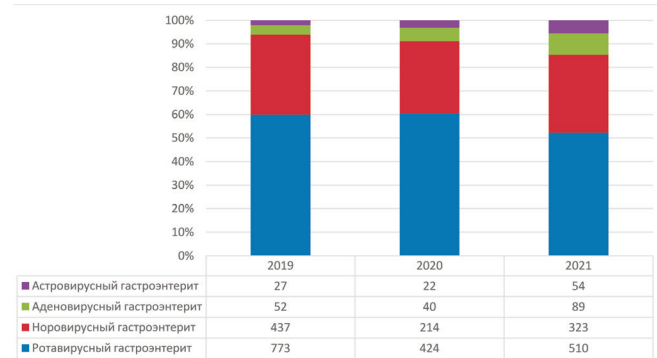


Рис. 1. Динамика частоты выявления вирусных гастроэнтеритов у пациентов ДНКЦИБ

высокой (рис. 1).

Тенденция по снижению частоты РВИ была более выраженной у пациентов старшего возраста

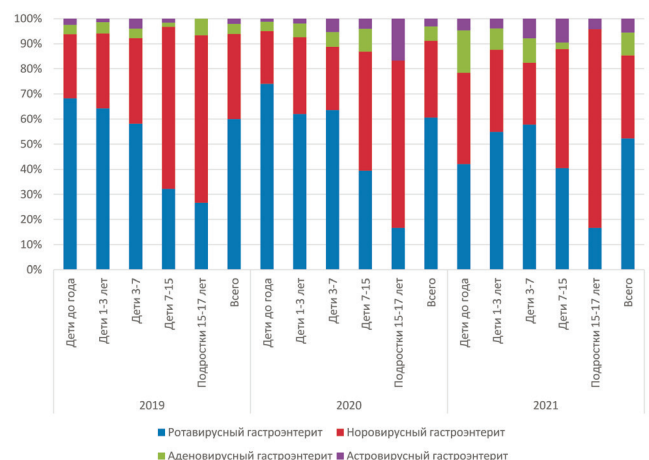


Рис. 2. Динамика изменения частоты выявления вирусных гастроэнтеритов у пациентов ДНКЦИБ различного возраста

Таблица

Частота выявления ОКИ различной этиологии у пациентов ДНКЦИБ и Больницы Боткина

Показатель	2019				2020			
	Больница Боткина		ДНКЦИБ		Больница Боткина		ДНКЦИБ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Сальмонеллез	1012	7,2%	152	4,6%	446	6,6%	132	5,4%
Шигеллез	289	2,0%	8	0,2%	105	1,6%	0	0,0%
Эшерихиозы	85	0,6%	27	0,8%	0	0,0%	48	2,0%
Кампилобактериоз	352	2,5%	122	3,7%	410	6,1%	148	6,0%
Иерсиниоз	38	0,3%	43	1,3%	12	0,2%	96	3,9%
Псевдотуберкулез		0,0%	6	0,2%	0	0,0%	0	0,3%
Клостридиоз	13	0,1%	7	0,2%	26	0,4%	4	0,2%
Ротавирусный гастроэнтерит	521	3,7%	773	23,6%	215	3,2%	424	17,2%
Норовирусный гастроэнтерит	595	4,2%	437	13,3%	285	4,2%	214	8,7%
Аденовирусный гастроэнтерит	15	0,1%	52	1,6%	7	0,1%	40	1,6%
Астровирусный гастроэнтерит	22	0,2%	27	0,8%	15	0,2%	22	0,9%
ОКИ неуочненной этиологии	8014	56,8%	1187	36,2%	3737	55,6%	424	17,2%
Всего	14109		3276		6723		2459	

В таблице использованы данные о пациентах Больницы Боткина взрослого возраста.

(рис. 2) и взрослых пациентов (таб.). Это отчасти может быть объяснено нежеланием пациентов госпитализироваться даже при относительно тяжелом течении заболевания в период пандемии из-за опасений контакта с пациентами с COVID-19.

Средние показатели заболеваемости бактериальными ОКИ в 2020 г. продолжали снижаться относительно показателя 2019 г. Заболевание было подтверждено бактериологически в 65,4% случаев, дизентерия Зонне составила 21,2%, Флекснера — 65,7% (рис. 3).

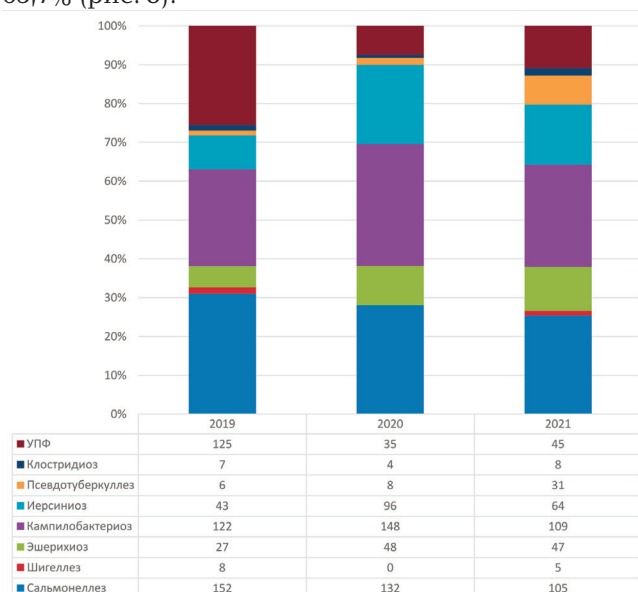


Рис. 3. Динамика частоты выявления бактериальных ОКИ у пациентов ДНКЦИБ

Для многолетней динамики заболеваемости сальмонеллезом характерна общая тенденция к снижению показателя заболеваемости. В 2020 г. по сравнению с 2019 г. показатель уменьшился в 1,6 раза и составил 14,71 на 100 тыс. населения (СМП — 29,1). В 2020 г. в Санкт-Петербурге отмечалось снижение заболеваемости сальмонеллезной инфекцией на 62,6%, показатель составил 29,6 на 100 тыс. населения (в 2019 г. — 47,5 на 100 тыс.). Однако относительно показателя Российской Федерации показатель заболеваемости сальмонеллезами в Санкт-Петербурге был выше в 2 раза. Как и в предыдущие годы, преобладали сальмонеллезы, вызванные сальмонеллой группы D.

В этиологической структуре преобладают сальмонеллезы, вызванные сальмонеллами группы D (77,4%). Для многолетней динамики заболеваемости сальмонеллезом характерна общая тенденция к снижению показателя заболеваемости (в 2019 г. — 24,22 на 100 тыс. населения, СМП — 30,47). Вместе с тем, сальмонеллез сохраняет свою актуальность при формировании вспышечной заболеваемости и занимает третье место (после ОКИ вирусной этиологии) в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции.

В клиническом материале сохранялось выраженное доминирование серотипа *S. Enteritidis*, на долю которого приходилось 71,6% изолятов. Вместе с тем, в тенденции последних лет отмечается более высокая распространенность антибиотикорезистентности, в том числе полирезис-

тентности, что требует внимательного слежения и изучения.

В течение последних 10 лет отмечается тенденция к ежегодному снижению заболеваемости бактериальной дизентерией (шигеллезом). Показатель заболеваемости шигеллезом в 2020 г. составил 1,98 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем 7,43. Удельный вес бактериологически подтвержденно шигеллеза в Российской Федерации составил 82%, что не отличается от предыдущих лет (рис. 4).

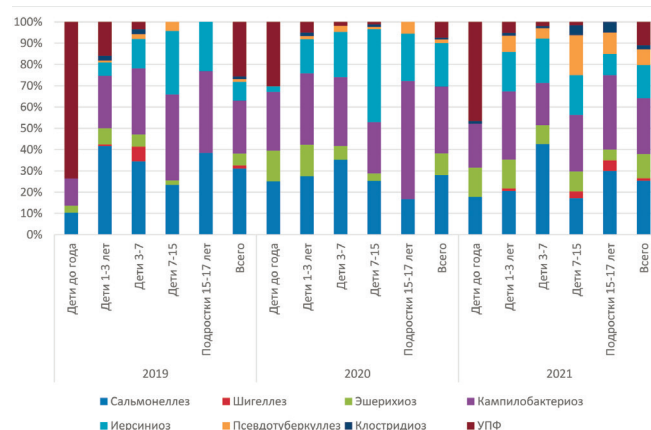


Рис. 4. Динамика изменения частоты выявления бактериальных ОКИ у пациентов ДНКЦИБ различного возраста

Кишечные инфекции во втором квартале 2020 г. регистрировались в 3 раза реже, чем в аналогичный период прошлого года. Если с апреля по июнь 2019 г. выявлялось 120 случаев ОКИ на 100 тыс. населения, то в 2020 г. было зафиксировано только 40 случаев на 100 тыс. населения.

Показатель заболеваемости шигеллезом в 2019 г. составил 4,59 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем 8,41. Удельный вес бактериологически подтвержденного шигеллеза в Российской Федерации составил 82,8%. На шигеллез Зонне приходилось 39,2% бактериологически подтвержденных заболеваний, на шигеллез Флекснера — 60,8%.

Заболеваемость кампилобактериозом на протяжении последних лет сохраняла тенденцию к умеренному росту, обусловленному внедрением более эффективных методов лабораторной диагностики данного заболевания. Показатель заболеваемости кампилобактериозом в 2019 г. составил 2,50 на 100 тыс. населения. Частота выявления кампилобактерий в пищевых продуктах в 2019 г. составила 1,81%. Высокая эффективность диагностики кампилобактериоза (по данным референс-центра по мониторингу ОКИ) в прошедшем году отмечалась в Санкт-Петербурге, Ростовской, Томской, Ленинградской, Свердловской областях. Всё это позволяет установить истинную роль кампилобактерий

в структуре заболеваемости ОКИ. Так, в 2020 г. именно кампилобактериоз был наиболее часто диагностируемой бактериальной ОКИ среди детей, госпитализированных в ДНКЦИБ. В 2020 г. также отмечалось сохранение тенденции более частого выявления бактериальных ОКИ у детей раннего и грудного возраста.

Обсуждение

Эпидемический процесс кишечных инфекций в мегаполисе в период пандемии COVID-19 протекает под воздействием ряда объективных отличительных факторов, что накладывает отпечаток на его проявления. Наиболее эпидемиологически значимы следующие факторы [7]: высокая плотность и социальная активность населения; интенсивные миграционные процессы; развитая сеть торговли и общественного питания с завозом продуктов с других территорий и использованием труда мигрантов с недостаточной гигиенической подготовкой; многокилометровая сеть трубопроводов централизованного водоснабжения и канализации с различной степенью износа; развитая система доступного медицинского обслуживания с широкими диагностическими возможностями; частое неконтролируемое применение антибиотиков и дезинфицирующих средств. Указанные факторы способствуют появлению в мегаполисе широкого спектра гетерогенных возбудителей ОКИ и создают условия интенсивной их циркуляции и изменчивости, что, в свою очередь, поддерживает высокую активность эпидемического процесса. Уровень заболеваемости диарейными инфекциями не только и не столько отражает медицинские проблемы мегаполиса, а в большей степени является оценкой качества жизни населения и отражением уровня развития региона.

Снижение заболеваемости ОКИ бактериальной этиологии в последние годы может быть связано с уменьшением активности пищевого и водного путей передачи возбудителей вследствие улучшения качества пищевых продуктов и питьевой воды по микробиологическим показателям. Улучшению качества пищевых продуктов по микробиологическим показателям могло способствовать внедрение в последние годы в пищевой промышленности таких инновационных технологий, как обработка пищевых продуктов с помощью пульсирующих электрических полей, УФ-облучения, холодной электронной пастеризации, микроволновой стерилизации, ультрапастеризации, применение мембранной фильтрации, асептического розлива жидких продуктов и др. Мощным фактором, препятствующим размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищевых продуктах при их хранении могли оказаться различные пищевые добавки (консерванты, анти-

окислители, антибиотики), применение которых в последние годы становится все более широким (сергевнин).

Особо в этой связи стоит отметить ситуацию в отношении антибиотик-ассоциированных диарей (ААД). Для развития ААД необходимо несколько условий: применение антибиотиков или других препаратов, изменяющих микробный пейзаж кишечника (цитостатики, химиотерапевтические препараты). Повреждение нормальной микрофлоры создаёт условия для размножения *Clostridioides difficile*. Кроме того, должно произойти новое заражение этим возбудителем, осуществлённое фекально-оральным путём (заглатывание спор, обычно переданных от других пациентов). Под воздействием этих факторов некоторые люди заболеют, некоторые станут носителями. Не вполне ясно, как часто *C. difficile*, находящиеся в кишечнике, при здоровом носительстве становятся причиной колита.

Основной резервуар инфекции — это люди с клиническими проявлениями клостридиоза. Пациенты в стационаре могут передавать возбудитель друг другу (как вегетативные формы, так и споры). *Clostridium difficile* может сохраняться на твёрдых поверхностях оборудования и вещах в палате месяцами, вегетативные формы могут находиться вне кишечника до 24 ч. В ходе наблюдения за пациентами можно было выделить ряд факторов риска развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*:

- Частые госпитализации.
- Возраст старше 65 лет.
- Эпизод СД инфекции в предыдущие госпитализации.
- Госпитализация в отделение интенсивной терапии.
- Альбумин менее 3 г/дл.
- Креатинин более 2,0 мг/дл.
- Тромбоциты менее 150 и более 420×10.

В 2020 – 2021 гг. эти факторы риска имели многие пациенты, находившиеся на лечении в стационарах для инфицированных SARS-CoV-2. Сложилась ситуация, когда в больницах одновременно находились тысячи пациентов, которые одновременно получали большие дозы антибиотиков, глюкокортикостероидов, ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов интерлейкина-6 и т.д. Значительная часть пациентов получали кислородную поддержку при помощи назальных канюль и лицевых масок, что могло способствовать заражению *Clostridium difficile*. Пациенты находились в стационарах длительно, значительная часть получала лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Значительная часть пациентов имели тяжёлые сопутствующие заболевания. Всё вышеоз-

наченное не могло не привести к росту заболеваемости данным клостридиозом.

Однако в Российской Федерации это заболевание не подлежит обязательной регистрации, не все лаборатории могут определять токсин, а при наличии такой возможности не все медицинские учреждения назначают этот анализ из-за его стоимости. Поэтому данные о распространённости инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, в РФ и Санкт-Петербурге отсутствуют.

Определённую роль в развитии эпидемического процесса ОКИ, несомненно, играет путь передачи инфекции. Пищевой путь передачи, вероятно, остается ведущим для Санкт-Петербурга, как и для Москвы, несмотря на улучшение качества жизни населения, развитие пищевой промышленности и высокую обеспеченность полуфабрикатами заводского производства, широкую сеть объектов общественного питания, соответствующих необходимым гигиеническим требованиям, обеспеченность холодильным оборудованием, а также достаточно высокий уровень гигиенической культуры населения.

Водный путь при централизованном водоснабжении и канализации играет только эпизодическую роль при аварийных ситуациях сети. Не теряет актуальности контактно-бытовой путь передачи возбудителей.

Заключение

Таким образом, кишечные инфекции в настоящее время остаются серьёзной проблемой отечественного здравоохранения вследствие широкого распространения, значительного экономического ущерба и вреда, наносимого здоровью людей. Значимость рассматриваемой проблемы подтверждается фактом отсутствия дальнейшего эффективного влияния гигиенических мероприятий на уровень заболеваемости диарейными инфекциями.

К таким мероприятиям следует отнести обеспечение населения питьевой водой гарантированного качества, индустриализацию питания детей в организованных детских дошкольных учреждениях и школах, ликвидацию объектов быстрого питания без централизованного водоснабжения и канализации, значительное увеличение доли продукции, расфасованной в заводских условиях, что фактически исключает возможность контаминации и накопления в них возбудителей ОКИ.

Активное развитие клининговых услуг и использование в быту моющих средств с дезинфицирующим эффектом в определенной мере снижают риск реализации контактно-бытового механизма передачи инфекции, а с другой стороны — приводят к появлению различных вариантов возбудителей ОКИ, резистентных к тем или иным дезинфицирующим средствам. Несомненно, свою

профилактическую роль играют предварительные и периодические медицинские обследования декретированных контингентов (профессиональных групп с высоким эпидемиологическим значением), снижая возможность появления источника инфекции в зонах повышенного эпидемиологического риска.

Литература

1. Murray J. A., Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases // Best practice & research Clinical gastroenterology. — 2012. — Т. 26. — №. 5. — С. 581-600.
2. Deribew A. et al. Trends, causes, and risk factors of mortality among children under 5 in Ethiopia, 1990–2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 // Population health metrics. — 2016. — Т. 14. — №. 1. — С. 1-10.
3. Гончар, Н.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор) / Н.В. Гончар [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2019. — Т. 21, №. 1. — С. 92–104.
4. Потапова, Т.В. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза / Т.В. Потапова [и др.] // Фарматека. — 2017. — Т. 5, №. 13. — С. 40.
5. Европейское бюро ВОЗ. Европейская база детализированных данных о смертности. Копенгаген: ЕБР ВОЗ; 2019. Evropejskoe byuro VOZ. Evropejskaya baza detalizirovannyh dannyh o smertnosti. Kopengagen: EBR VOZ; 2019. (In Russ.). <http://www.euro.who.int/ru/data-and-evidence/archive/mortality-database-updated>
6. Florez I. D., Ni o-Serna L. F., Beltr n-Arroyave C. P. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children // Current infectious disease reports. — 2020. — Т. 22. — №. 2. — С. 1-12.
7. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии / В.И. Сергеев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2020. — Т. 19, №. 4. — С. 14–19.
8. D'amico F. et al. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management // Clinical Gastroenterology and hepatology. — 2020. — Т. 18. — №. 8. — С. 1663-1672.
9. ББК 5.1.1(Рос)1 О11 О11 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. ISBN 978–5–7508–1849–5 120-172
10. Линок, А.В. Эпидемиологические особенности инфекций с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей и надзор за ними в условиях мегаполиса : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.В. Линок. — 130 с.
11. ББК 5.1.1(Рос)1 О11 О11 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.

References

1. Murray J. A., Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases // Best practice & research Clinical gastroenterology. — 2012. — Т. 26. — №. 5. — С. 581-600.
2. Deribew A. et al. Trends, causes, and risk factors of mortality among children under 5 in Ethiopia, 1990–2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 // Population health metrics. — 2016. — Т. 14. — №. 1. — С. 1-10.
3. Gonchar N. V. i dr. Bakterial'nye kishechnye infekcii s sindromom gemokolita u detej: jetiologija, laboratornaja diagnostika (obzor) // Medicina jekstremal'nyh situacij. — 2019. — Т. 21. — №. 1. — С. 92-104.
4. Potapova T. V. i dr. Jepidemiologicheskie i kliniko-laboratornye aspekty kampilobakterioza // Farmateka. — 2017. — Т. 5. — №. 13. — С. 40.
5. Evropejskoe bjuro VOZ. Evropejskaja baza detalizirovannyh dannyh o smertnosti. Kopengagen: EBR VOZ; 2019. Evropejskoe byuro VOZ. Evropejskaya baza detalizirovannyh dannyh o smertnosti. Kopengagen: EBR VOZ; 2019. (In Russ.). <http://www.euro.who.int/ru/data-and-evidence/archive/mortality-database-updated>
6. Florez I. D., Ni o-Serna L. F., Beltr n-Arroyave C. P. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children // Current infectious disease reports. — 2020. — Т. 22. — №. 2. — С. 1-12.
7. Sergevin V. I. Sovremennye tendencii v mnogoletnej dinamike zaboлеваemosti ostrymi kishechnymi infekcijami bakterial'noj i virusnoj jetiologii // Jepidemiologija i vakcino-profilaktika. — 2020. — Т. 19. — №. 4. — С. 14-19.
8. D'amico F. et al. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management // Clinical Gastroenterology and hepatology. — 2020. — Т. 18. — №. 8. — С. 1663-1672.
9. ББК 5.1.1(Рос)1 О11 О11 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. ISBN 978–5–7508–1849–5 120-172
10. Linok Andrej Viktorovich Jepidemiologicheskie osobennosti infekcij s fekal'no-oral'nym mehanizmom peredachi vzbuditelej i nadzor za nimi v uslovijah megapolisa Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk str 1-130
11. ББК 5.1.1(Рос)1 О11 О11 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с. ISBN 978—5—7508—1742—9 (142-197)

Авторский коллектив:

Потапова Татьяна Владимировна — заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)409-78-87, e-mail: tatjana.potapova2013@yandex.ru

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

Холин Александр Валентинович — заведующий отделом медицинской статистики и медицинского архива, врач-статистик высшей категории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-78-89, e-mail: botkin.stat@zdrav.spb.ru

Сталевская Анна Владимировна — руководитель эпидемиологического отдела Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, врач-эпидемиолог, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-921-329-74-20, e-mail: stalewskaia@rambler.ru

Гордеева Светлана Александровна — заведующая централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-49, e-mail: svetalgor@mail.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)409-78-87, e-mail: irinarazd@mail.ru

РАЗВИТИЕ СПОНТАННЫХ МЕЖМЫШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ИНФЕКЦИОННОМ СТАЦИОНАРЕ

Е.М. Несвит¹, К.В. Медведев^{1,2}, А.А. Ерофеев³, М.А. Протченков^{2,4}

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

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

³ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городская многопрофильная больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

The development of spontaneous intermuscular bleeding in patients with a new coronavirus infection in an infectious disease hospital

Е.М. Nesvit¹, К.В. Medvedev^{1,2}, А.А. Erofeev³, М.А. Protchenkov^{2,4}

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

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

³ City Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Hospital № 26, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На сегодняшний день новая коронавирусная инфекция остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. У пациентов, требующих стационарного лечения, достаточно часто имеет место развитие различных внелегочных осложнений.

Работа посвящена исследованию спонтанных гематом различной локализации на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара в период 2020–2021 гг. За этот период у 17 пациентов отмечались появление спонтанных гематом различных локализаций (передняя брюшная стенка, забрюшинное пространство, шея, бедро, грудная клетка).

Исследована эффективность инструментальной диагностики, в качестве оптимального метода признана компьютерная томография в сосудистом режиме, помогающая идентифицировать не только расположение гематомы, но и в ряде случаев ее источник. Описаны основные принципы тактики выбора методов гемостаза (медикаментозный, механический, хирургический) для достижения его стойкой эффективности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, спонтанные гематомы, гемостаз, коагулопатия.

Abstract

Today the new coronavirus infection remains one of the most important problems of modern medicine. Among patients requiring hospital treatment, the development of various extrapulmonary complications is quite common.

The work is devoted to the study of spontaneous hematomas of various localization against the background of a severe course of a new coronavirus infection treated in an infectious hospital in the period from 2020 to 2021. During the selected time, 17 patients had spontaneous hematomas of various localizations (anterior abdominal wall, retroperitoneal space, neck, hip, chest).

The paper investigates the effectiveness of instrumental diagnostics – computed tomography in vascular mode is recognized as the optimal method, which helps to identify not only the location of the hematoma, but also in some cases its source. The basic principles of the tactics of choosing methods of hemostasis (medical, mechanical, surgical) to achieve its sustained effectiveness are described.

Key words: new coronavirus infection, spontaneous hematomas, hemostasis, coagulopathy.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) является инфекционным заболеванием, вызванным коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), которое привело к развитию пандемии с конца 2019 г. по настоящее время. Его клинические проявления варьируют в широких пределах: от бессимптомного или малосимптомного тече-

ния до тяжелого течения с развитием пневмонии и множества системных внелегочных проявлений, требующих стационарного лечения, иногда и в условиях реанимационных отделений [1–3].

К основным факторам риска развития тяжелого течения НКВИ относят мужской пол, пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, ожирение, сахарный диабет, кардиоваскулярные

и почечные заболевания, а также различные сочетания данных патологий [4].

Кроме того, достаточно часто, особенно среди больных с тяжелыми формами НКВИ и реанимационных пациентов, наблюдаются нарушения свертывающей системы крови, которые, с одной стороны, могут приводить к тромбозам, а с другой стороны — к развитию спонтанных гематом различных локализаций [4]. Изменения показателей свертывающей системы крови, такие как повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового времени (ПВ) и тромбоцитопения, напрямую связаны с развитием неблагоприятного исхода у данной категории больных [5–8]. Некоторые авторы предполагают, что тяжелые формы НКВИ представляют собой особую форму вирусного сепсиса, в составе которого патогенез коагулопатии может наслаиваться на коагулопатию, развивающиеся вследствие присоединения бактериальной инфекции [1].

В то время как дыхательная недостаточность является одним из ведущих признаков тяжести НКВИ, повышение уровня циркулирующего в крови Д-димера как одного из предикторов развития внутрисосудистого свертывания связано с повышением риска развития неблагоприятного исхода у пациентов [9, 10]. В поддержку данной гипотезы говорят и аутопсийные данные больных НКВИ, демонстрирующие наличие фибриновых тромбов в расширенных мелких сосудах и капиллярах и обширные внеклеточные включения фибриновых депозитов [11]. Стоит отметить, что лабораторно маркеры развития ДВС-синдрома регистрировались у 70,0% пациентов, переносящих НКВИ [12].

Среди больных с тяжелой формой НКВИ достаточно часто развиваются как артериальные (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острые тромбозы артерий нижних конечностей), так и венозные (тромбоз легочных артерий и тромбозы глубоких и поверхностных вен) сосудистые катастрофы, описано много случаев развития ДВС-синдрома [5].

Внутрисосудистые тромботические изменения считаются одним из классических проявления НКВИ, тогда как частота развития и причины кровотечений остаются до конца неизвестными. По данным мировой статистики, у пациентов с НКВИ частота тромботических осложнений достигает порядка 21% с летальностью до 71% [13]. Другие ретроспективные исследования сообщают о частоте развития тромбозов на уровне от 20 до 30% [14]. Однако стоит отметить, что в данных научных трудах детально не рассматривались эффект от антикоагулянтной терапии и его возможная роль в развитии кровотечений.

Такие вопросы, как дозировка, режим введения и продолжительность курса, а также препараты выбора антикоагулянтной терапии остаются предметом многочисленных дискуссий из-за отсутствия на сегодняшний день четких рекомендаций. Более

того, необходимо понимать, что само применение антикоагулянтов несет в себе определенные риски.

Одной из теорий развития тромбоза при НКВИ является триггерное воздействие вируса на эндотелиоциты при его присоединении к рецепторам ангиотензиногена-2, что, в свою очередь, ведет к высвобождению провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункции и системному воспалению. Однако, несмотря на то, что применение антикоагулянтов необходимо в лечении среднетяжелых и тяжелых форм НКВИ, оно неизбежно связано с риском развития кровотечений. В своем исследовании Al-Samkari et al. показали, что частота развития кровотечений у пациентов с НКВИ достигала 4,8% среди стабильных стационарных больных и 7,6% у пациентов в критических состояниях, среди которых частота «тяжелых» жизнеугрожающих кровотечений оказалась равной 2,3% [15]. Таким образом, в настоящее время существует множество разногласий относительно назначения профилактических доз антикоагулянтов больным НКВИ, осложненной развитием пневмонии. При этом Британское общество торакальных хирургов и Шотландская межвузовская сеть по разработке руководств по клинической практике предлагают использовать низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах для больных, нуждающихся просто в стационарном лечении, и средние дозы низкомолекулярных гепаринов (стандартная профилактическая доза, вводимая 2 раза в день) для больных, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии [16]. Кроме того, опубликованные рекомендации Международного общества тромбозов и гемостаза также декларируют, что госпитализированные по поводу НКВИ больные с пневмонией должны получать фармакологическую тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами или нефракционированными гепаринами в соответствии со стратификационной шкалой риска тромбозов и функцией почек, в случае если у них нет других противопоказаний.

Согласно последним публикациям и руководствам, всем больным, госпитализированным в стационар, необходимо эмпирически при поступлении назначать противотромботическую терапию, если нет соответствующих противопоказаний к ней, даже если анамнестические данные о наиболее подходящей форме антикоагулянтной терапии еще находятся на стадии сбора [17].

Случаи развития кровотечений у больных НКВИ фиксируются реже, и в качестве их причин описаны нарушение баланса образования и разрушения тромбоцитов, развитие коагулопатии или передозировка антикоагулянтами [15]. Как и тромботические осложнения, кровотечения могут быть причиной значимого ухудшения состояния пациентов и повышения риска развития летального исхода при НКВИ [15].

Среди данных больных могут развиваться различные виды геморрагии: гастроинтестинальные кровотечения, кровохарканье, носовые и из полости рта, кровотечения из различных мест канюляции, внутричерепные, внутрибрюшные, внутриплевральные, легочные и почечные кровотечения [15].

Спонтанные межмышечные гематомы являются не самым частным осложнением НКВИ, однако они несут в себе особую опасность в связи с трудностями их ранней диагностики и правильным и своевременным определением типа гемостаза [18]. Спонтанные межмышечные гематомы различных локализаций — нередкая находка среди госпитализированных пациентов, в особенности если говорить о больных отделения реанимации и интенсивной терапии. Их развитие значительно отягощает течение основного заболевания и часто неблагоприятно влияет на его исход заболевания.

Цель исследования — изучить основные характеристики спонтанных межмышечных гематом, развивающихся в качестве осложнений среднетяжелых и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на основании сплошной ретроспективной выборки больных со среднетяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара — Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург) в период с 2020 по 2021 гг. За данный период времени у 17 пациентов течение болезни осложнилось развитием спонтанных гематом различных локализаций. Средний возраст больных был $56,6 \pm 21,4$ лет. Среди пациентов отмечался гендерный дисбаланс — 13 из больных были женского пола (76,5%), причем средний возраст женщин оказался меньше и составил $54,1 \pm 22,4$ лет, в то время как мужчины со спонтанными гематомами были старше — $68,4 \pm 18,0$ лет. Среди пациентов данной группы отмечался высокий уровень летальности — 64,7%.

Результаты исследования и обсуждение

Первоначально при поступлении в стационар состояние большинства больных (14 пациентов (82,3%)) расценивалось как среднетяжелое, однако в последующем у 11 (64,7%) больных с прогрессированием основного заболевания и его осложнений оно усугублялось до тяжелого, что потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. У всех больных, проходивших лечение в реанимационных отделениях, имело место развитие субтотальной внебольничной полисегментарной вирусной интерстициальной пневмонии (КТ4

по объему поражения). У 3 (17,5%) пациентов, проходивших лечение в условиях инфекционного отделения, степень поражения легочной паренхимы не превышала 75% (КТ3). У всех пациентов развивалась дыхательная недостаточность (ДН) разной степени, требовавшая различных форм кислородной поддержки: если у пациентов, проходивших лечение в условиях инфекционного или хирургического отделения, ДН не прогрессировала дальше I степени и компенсировалась посредством дотации увлажненного кислорода через респираторную маску со скоростью потока до 15 л/мин, то среди реанимационных больных ДН достигала II и III степени, лишь 4 пациентов не нуждались в интубации, и коррекция сатурации проводилась при помощи высокопоточной оксигенации. Большинство больных (10 пациентов, 58,8%) на фоне декомпенсации ДН получали кислородную поддержку посредством ИВЛ. В случае 3 пациентов (17,5%) применялось ЭКМО. Особо стоит отметить высокую частоту развития сепсиса на фоне прогрессирования основного заболевания с присоединением нозокомиальной флоры (12 пациентов, 70,6%).

Всем больным при поступлении в стационар назначалась фармакологическая тромбопрофилактика, основанная на определении факторов риска развития тромбозов. Стратификация по факторам риска тромбоэмболических осложнений проводилась на основании определения клинической тяжести заболевания, объема легочного поражения, наличия отягощенного коморбидного фона и лабораторных маркеров (Д-димер, протромбиновое время, АЧТВ, МНО). Таким образом, всем больным назначались различные дозы низкомолекулярных гепаринов под контролем коагулограммы для достижения показателей нормокоагуляции.

Однако, несмотря на регулярный клинико-лабораторный мониторинг с коррекцией доз антикоагулянтов, на 5–11-е сутки пребывания больных в стационаре у выбранной группы пациентов развивались спонтанные гематомы различных локализаций (табл.).

Стоит отметить, что наиболее часто спонтанные межмышечные гематомы встречались на передней брюшной стенке — 35,3%, реже выявлялись гематомы забрюшинного пространства — 23,6% и гематомы бедра — 17,5%, с одинаковой частотой кровоизлияние происходило в межмышечные пространства шеи и грудной клетки — по 11,8% случаев.

Всем пациентам с подозрением на развитие межмышечной гематомы выполнялась компьютерная томография в сосудистом режиме. Данный метод исследования зарекомендовал себя как наиболее информативный для определения точной топографии и объема гематомы. И что наиболее важно — исключительно данный метод инструментальной диагностики позволял точно охарактеризовать

Таблица

Распределение спонтанных межмышечных гематом по локализации (n=17)

Локализация	Количество случаев	Средний возраст	Мужчины	Женщины
Гематома передней брюшной стенки	6 (35,3%)	58,2±22,2	0 (0,0%)	6 (100,0%)
Гематома забрюшинного пространства	4 (23,6%)	50,0±24,7	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Гематома бедра	3 (17,5%)	41,7±19,9	2 (66,6%)	1 (33,4%)
Гематома шеи	2 (11,8%)	81,0±11,3	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Гематома грудной клетки	2 (11,8%)	63,0±2,8	1 (50,0%)	1 (50,0%)

состояние гемостаза. Определение экстравазации контрастного вещества в полость гематомы при активном кровотечении с высокой точностью позволяло определить источник кровотечения.

При выявлении по данным компьютерной томографии спонтанной гематомы без признаков экстравазации и компрессии окружающих тканей проводилась коррекция антикоагулянтной терапии с применением медикаментозного (гемостатическая терапия, гемотрансфузия свежезамороженной плазмы), механического и физического методов гемостаза (наружная компрессия гематомы и приложение холодных компрессов на ее область) с контролем активности кровотечения посредством клинко-лабораторного мониторинга показателей красной крови и гемодинамики. Такая же тактика применялась при выявлении спонтанной гематомы с признаками экстравазации в венозную или отсроченную фазу. В случае неэффективности консервативных методов гемостаза, о чем свидетельствовало нарастание объема гематомы, прогрессирования анемии или присоединения нестабильной гемодинамики, выполнялось контрольная компьютерная томография для исключения продолжающегося кровотечения. Подтверждение экстравазации являлось показанием к хирургическому вмешательству по жизненным показаниям. В случае выявления гематомы с экстравазацией контраста в артериальную фазу с определением источника кровотечения сроки наблюдения эффективности нехирургического гемостаза сокращались, и показания к интервенционному лечению принимались на основании клинко-лабораторных данных без повторных инструментальных исследований.

В случае 9 больных (52,9%) консервативные методы гемостаза оказались эффективными и кровотечение было остановлено, рецидивов отмечено не было.

Однако у 8 больных (47,1%) с признаками венозного кровотечения для остановки кровотечения потребовалось выполнение хирургических вмешательств. В 2 случаях (11,8%) по данным компьютерной томографии определялась экстраваза-

ция из артерий: у больной с забрюшинной гематомой из терминальной ветви *a. Ileoocolica* и у пациентки с гематомой передней брюшной стенки из *a.epigastrica inferior*, что потребовало выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства с эмболизацией вышеописанных артерий.

У 6 больных (35,3%) хирургический гемостаз выполнялся открытым методом: у 2 больных (11,8%) с гематомой забрюшинного пространства, у 2 (11,8%) — с гематомой передней брюшной стенки, у 1 (5,9%) — с гематомой бедра и 1 пациента (5,9%) — с гематомой шеи. Проводились хирургические операции по эвакуации гематом с применением комбинации методов окончательного гемостаза. Во всех случаях хирургического лечения гемостаз был эффективен, рецидивов кровотечения не отмечалось.

К сожалению, у данной группы больных отмечалась высокая летальность (64,7%). Причиной смерти являлось нарастание полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования НКВИ.

Выводы

1. Диагностика гематом, особенно ретроперитонеальных, достаточно трудна и требует высокой клинической настороженности, что связано с отсутствием очевидных клинических проявлений до тех пор, пока гематома не достигнет значимых размеров.

2. Единственным методом инструментальной диагностики, достоверно определяющим непосредственное наличие, объем и расположение гематомы, помогающим выявить источник кровотечения и дифференцировать артериальную экстравазацию от венозной, является компьютерная томография в сосудистом режиме, что, в свою очередь, делает данный метод незаменимым как в диагностических целях, так и при определении тактики лечения данной категории пациентов.

3. Комплексный подход к диагностике и лечению данной категории больных способствовал достижению эффективного окончательного гемостаза, что обеспечило отсутствие рецидивов кровотечения. Очевидно, что в случае наличия продолжающегося кровотечения, особенно артери-

ального генеза, резистентного к медикаментозному и механическому (в том числе самостоятельному) гемостазу, больным показано хирургическое вмешательство.

4. Предпочтительным методом является рентгенхирургическая эндоваскулярная абляция кровотокающего сосуда. В случае неэффективности данной методики показано открытое вмешательство с перевязкой сосуда и эвакуацией гематомы для сокращения компрессии окружающих тканей и снижения риска ее инфицирования.

5. Учитывая продолжающуюся пандемию, сохраняется необходимость детального понимания частоты развития кровотечений и тромбозов, связанных с развитием коагулопатий на фоне НКВИ, принципов их ранней диагностики и лечения для предотвращения неблагоприятных исходов.

Литература

- Iba, T. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2020. — V. 18. — №9. — P. 2103–2109.
- Hadid, T. Coagulation and anticoagulation in COVID-19 / T. Hadid, Z. Kafri, A. Al-Katib. // Blood Rev. — 2021. — V. 47. — P. 100761
- Levi, M. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba [et al.] // Lancet Haematol. — 2020. — V. 7. — №6. — P. 438–440.
- Marietta, M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. / M. Marietta, V. Coluccio, M. Luppi. // Intern. Emerg. Med. — 2020. — V.15. — №8. — P. 1375–1387.
- Lippi, G. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, E.J. Favaloro [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2021/ — V. 96. — №1. — P. 203–217.
- Henry, B.M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. / B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2020. — V. 58. — №7. — P. 1021–1028.
- Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry. // Clin. Chim. Acta. — 2020. — №506. — P. 145–148.
- Lippi, G. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. / G. Lippi, E.J. Favaloro. // Thromb. Haemost. — 2020. — V. 120. — №5. — P. 876–878.
- Guan, W.J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.]. — N. Engl. J. Med. — 2020. — V. 382. — №18. — P. 1708–1720. [Doi: 10.1056/NEJMoa2002032].
- Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]/ — Lancet. — 2020. — V. 395. — №10229. — P. 1054–1062.
- Fox, S.E. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.]. // Preprint. — 2020. — V. 8. — №7. — P. 681–686. [Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5].
- Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. // N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.]. // J. Thromb. Haemost. — 2020. — V. 18. — №4. — P. 844–847.
- Malas, M.B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. / M.B. Malas, I.N. Naazie, N. Elsayed [et al.]. // E. Clinical. Medicine. — V. 2020. — V. 9. — P. 100639.
- Cui, S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. / S. Cui, S. Chen, X. Li, // J. Thromb. Haemost. // 2020. — V. 18. — №6. — P. 1421–1424. [Doi: 10.1111/jth.14830].
- Al-Samkari, H. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. / H. Al-Samkari, R.S. Karp Leaf, W.H. Dzik [et al.]. // Blood. — 2020. — V. 136. — P. 489–500.
- Gomez, K. Debate: should the dose or duration of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis be increased in patients with COVID-19 while we are awaiting the results of clinical trials? / K. Gomez, M. Laffan, C. Bradbury [et al.]. // Br. J. Haematol. — 2021. — V. 192. — P. 459–66.
- Spyropoulos, A.C. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. / A.C. Spyropoulos, J.H. Levy, W. Ageno [et al.]. // J. Thromb. Haemost. — 2020. — V. 18. — №8. — P. 1859–1865.
- Rogani, S. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. / S. Rogani, V. Calsolaro, R. Franchi [et al.]. — BMC Geriatr. — 2020. — V. 20. — №1. — P.539

Авторский коллектив:

Несвит Евгения Михайловна — врач-хирург хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: +7-911-709-16-49, e-mail: evgenianesvit@gmail.com

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-993-92-58, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Ерофеев Александр Алексеевич — заместитель главного врача по хирургии Городской многопрофильной больницы № 2, к.м.н.; тел.: +7-921-955-04-58, e-mail: arofeev1963@gmail.com

Протченков Михаил Александрович — доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской больницы № 26, д.м.н.; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОТОРАКСА У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

К.В. Медведев^{1,2}, К.Е. Борты¹, М.А. Протченков^{2,3}, Е.И. Валуях¹

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

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

³ Городская многопрофильная больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

Features of the development and clinical course of pneumothorax in patients with a new coronavirus infection

K.V. Medvedev^{1,2}, K.E. Borta¹, M.A. Protchenkov^{2,3}, E.I. Valyukh¹

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

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

³ City Hospital № 26, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Новая коронавирусная инфекция — это современная глобальная проблема, требующая быстрой разработки методов диагностики и лечения, а также изучения патологического влияния на ткани организма. Вследствие выраженного повреждения органов дыхания особо важным представляется изучение пневмоторакса как проявления газового синдрома, одного из осложнений новой коронавирусной инфекции.

Цель: оценить частоту встречаемости пневмоторакса как осложнения новой коронавирусной инфекции, особенности развития патологического процесса, а также определить критерии в лечебной тактике.

Материалы и методы. Всего за период с апреля 2020 г. по май 2022 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина пролечено 31 532 пациента с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции. В рамках данного исследования ретроспективно проанализированы истории болезни 316 пациентов с клиническими проявлениями газового синдрома. У всех больных был выявлен COVID-19, диагностическим критерием которого являлся положительный результат ПЦР-теста — обнаружение РНК в мазке, взятом из носоглотки и ротоглотки.

Результаты. Анализ историй болезни показал, что тяжелое течение новой коронавирусной инфекции встречается во всех возрастных группах. Коллапсирование легкого на 1/2 наблюдалось в большей части случаев (59 пациентов). Основным методом лечения пневмоторакса является дренирование по Бюлау. При этом у 47 пациентов (32 %) данный метод потребовал проведения активной аспирации. У 37 пациентов (26 %) проведена коррекция дренажа и дренирование плевральной полости. У 37 пациентов итогом госпитализации стал летальный исход, основными причинами которого являлись тяжелое течение пневмонии и/или выраженный иммунодефицит, 75 пациентов (52 %) были выписаны из стационара.

Выводы. Возникновение пневмоторакса у больных с новой коронавирусной инфекцией характеризуется

Abstract

New coronavirus infection (COVID-19) is a modern global problem that requires the rapid development of diagnostic and treatment methods, as well as the study of pathological effects on body tissues. Due to severe damage to the respiratory organs, special attention is paid to the study of pneumothorax as a manifestation of gas syndrome, one of the complications of COVID-19.

The purpose of the study was to assess the incidence of pneumothorax as a complication of COVID-19, the features of the development of the pathological process, and to determine the criteria for treatment tactics.

Materials and methods. In total, for the period from April 2020 to May 2022 at the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin treated 31532 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. As part of this study, the case histories of 316 patients with clinical manifestations of gas syndrome were retrospectively analyzed. All patients were diagnosed with COVID-19, the diagnostic criterion of which was a positive result of the PCR test — the detection of RNA in a swab taken from the nasopharynx and oropharynx.

Results. Analysis of case histories showed that severe COVID-19 occurs in all age groups. Collapse of half of the lung was observed in most cases (59 patients). The main treatment method for pneumothorax was Bulau drainage. At the same time, in 47 patients (32 %) this method required active aspiration. In 37 patients (26 %), drainage was corrected and the pleural cavity was re-drained. In 37 patients, the result of hospitalization was a fatal outcome, the main causes of which were severe pneumonia and/or severe immunodeficiency, 75 patients (52 %) were discharged from the hospital in a stable condition.

Conclusions. The occurrence of pneumothorax in patients with COVID-19 is characterized by late onset, protracted course, the formation of purulent complications and a high incidence of fatal outcomes, which do not always correlate with the severity of pneumonia.

поздним появлением, затяжным течением, формированием гнойных осложнений и высокой частотой летальных исходов, которые не всегда коррелируют с тяжестью течения пневмонии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, газовый синдром, пневмоторакс, дренирование плевральной полости, аэростаз.

Введение

Газовый синдром — это многогранное осложнение большого числа заболеваний дыхательной системы, патологии соединительной ткани, а также травматического поражения грудной клетки. При пневмониях вирусного, бактериального или микотического генеза пневмоторакс и пневмомедиастинум — достаточно редкое осложнение. Поражение лёгочной ткани при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) имеет свои особенности, нехарактерные для других разновидностей пневмонии. Пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется интерстициальным поражением (пневмонит), субстратом которого является диффузное альвеолярное поражение, что способствует развитию дистрофических изменений в лёгочной паренхиме и появлению газового синдрома. В научной литературе особенности развития газового синдрома при НКВИ ещё не нашли должного отражения [1].

Ретроспективные исследования за 2020 — 2021 гг. показали, что частота возникновения газового синдрома у больных, находящихся в стационаре, составляет 1% среди всех больных с НКВИ. Из них пневмомедиастинум был выявлен у 0,6%, пневмоторакс — у 0,4% [2, 3]. Среди пациентов, находившихся на ИВЛ, газовый синдром как следствие баротравмы встречался в 15% случаев [4]. Часть авторов обратили внимание, что среди всего контингента больных торакальных отделений в Российской Федерации с начала пандемии возросла доля больных с газовым синдромом и, по некоторым данным, достигла 2,4% [5].

С течением времени появились структурированные данные по диагностике и лечению НКВИ, что проявилось в написании методических рекомендаций, однако постоянными они считаться на настоящий момент не могут ввиду высокой мутагенности вируса и приобретения им новых свойств, что, в свою очередь, препятствует опре-

Key words: New coronavirus infection (COVID-19), gas syndrome, pneumothorax, pleural drainage, aerostasis.

делению точных предикторов рассматриваемых осложнений.

Цель исследования — проанализировать частоту встречаемости газового синдрома как осложнения НКВИ, динамику и особенности течения, рассмотреть методические подходы в лечебной тактике.

Материалы и методы исследования

Всего за период с марта 2020 г. по май 2022 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина пролечено 31 532 пациента с подтвержденным диагнозом НКВИ. В рамках данного исследования ретроспективно проанализированы истории болезни 316 пациентов с проявлениями газового синдрома. Диагностическим критерием постановки диагноза COVID-19 являлся положительный результат ПЦР-теста — обнаружение РНК в мазке, взятом из носоглотки и ротоглотки. Пневмоторакс диагностирован у 144 больных, что составило 0,5% от всего количества пролеченных пациентов. Пневмомедиастинум (по данным рентгенографии ОГК и КТ ОГК) зарегистрирован у 172 больных (0,6%). У 150 больных пневмомедиастинум разрешился самостоятельно, у 22 наблюдалась трансформация в пневмоторакс, 17 больным потребовалось дренирование средостения.

Результаты исследования и обсуждение

Согласно международной классификации возраста ВОЗ от 2020 г., больные распределялись следующим образом (табл. 1).

Газовый синдром как осложнение НКВИ наиболее часто наблюдался в молодой возрастной группе — пациенты от 18 до 44 лет (50%). Отличительной чертой развития газового синдрома явилось развитие его на поздних сроках болезни — более 15 суток от момента начала заболевания — 93 пациента (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Молодой (18 – 44 года)	Средний (45 – 59 лет)	Пожилой (60 – 74 года)	Старческий (75 – 90 лет)	Долгожители (старше 90 лет)
Количество больных	86 (60%)	26 (18%)	22 (15%)	9 (6%)	1 (≤1%)

Поздние сроки развития пневмоторакса у больных с НКВИ связаны с деструкцией паренхимы лёгкого ввиду параллельного развития явлений опеченения и инфильтрации [7]. С другой стороны, обращает на себя внимание тот факт, что на поздних сроках газовый синдром возникал у лиц с иммунодефицитом, преимущественно ВИЧ-инфицированных.

Наиболее часто имел место пневмоторакс правой плевральной полости — 79 пациентов (55%), левосторонний пневмоторакс зарегистрирован у 54 больных (38%), у 11 имел место двусторонний пневмоторакс (7%). Согласно классификации по объёму пневмоторакса от общего объёма плевральной полости, пациенты распределились следующим образом (табл. 3).

Чаще всего наблюдался коллапс лёгкого более чем на 1/2 — 59 пациентов (41%). В случае формирования двустороннего пневмоторакса у 3 (2%) больных сформировался апикальный пневмоторакс, у 2 пациентов (1%) объём плевральной полости, заполненной воздухом, не превышал 1/3, у 1 пациента (1%) объём воздуха достигал с каждой из сторон 1/2, у 4 пациентов (3%) до 2/3 от объёма плевральной полости, и у 1 больного (1%) был зарегистрирован двусторонний тотальный пневмоторакс.

Следует отметить, что пневмоторакс часто развивался у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, — 51 больной (39%), из них у 29 имела место микст-инфекция: НКВИ с пневмоцистной пневмонией — 16 пациентов (11%), с туберкулёзом — 13 (9%). У 38 больных (26%) пневмоторакс развивался вследствие абсцедирующей пневмонии в сочетании с пиотораксом.

По литературным данным, вирус SARS-CoV-2 может воздействовать на лёгочную ткань без возникновения клинически и рентгенологически подтверждённой пневмонической инфильтрации, то есть протекать по типу острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вследствие чего в этих случаях также имеют место быть проявления газового синдрома [9]. За время наблюдения у 23 па-

циентов (16%) с течением НКВИ по типу ОРВИ отмечалось появление пневмоторакса, 13 (9%) из них получали лечение в начале 2022 г. во время доминирования штамма омикрон. У 27 пациентов (19%) пневмоторакс был зарегистрирован при поражении лёгких Rg/КТ 1 степени. При поражении лёгочной ткани Rg/КТ 2 степени пневмоторакс встречался у 50 больных (35%), Rg/КТ 3 степени — у 36 пациентов (25%), пневмоторакс при тотальном поражении лёгких был зарегистрирован у 8 пациентов (5%).

Ввиду возможности наблюдения течения НКВИ у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний (пневмоцистная пневмония, туберкулёз, МАС-инфекция) были отмечены следующие особенности: более частое появление бактериальной наслойки (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), формирование пиопневмоторакса с высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. Появление бактериальных осложнений у ВИЧ-инфицированных больных наиболее вероятно вызвано ослаблением иммунитета, а также отсутствием специфической терапии и невозможностью назначения ряда препаратов.

Основным принципом лечения больных с газовым синдромом является дренирование по Бюлау, однако некоторые особенности течения данного синдрома у больных с НКВИ потребовали пересмотра стандартных принципов дренирования. У 47 пациентов (32%) данный метод потребовал проведения активной аспирации. У 37 пациентов (26%) проведена коррекция дренажа и редренирование плевральной полости. У больных, страдающих НКВИ, также отмечается высокая частота рецидивов пневмоторакса — 23 пациента (16%). У 30 пациентов (21%) из всей когорты наблюдаемых было зарегистрировано замедленное расправление лёгкого, что у 10 пациентов (7%) потребовало перевода на активную аспирацию, у 4 больных (3%) — редренирования, у 14 пациентов (10%) — одновременно редренирования и перевода на активную аспирацию и только у 2 больных (1%) дополнительных мер не потребовалось. Помимо дренирования, 4 пациен-

Таблица 2

Распределение больных по времени возникновения пневмоторакса

Время возникновения	1 — 3-е сутки	4 — 7-е сутки	8 — 14-е сутки	15 — 21-е сутки	Более 22 суток
Количество больных	4 (3%)	19 (13%)	28 (20%)	77 (53%)	16 (11%)

Таблица 3

Распределение больных по объёму пневмоторакса

Объём пневмоторакса	Апикальный	1/4 — 1/3	1/3 — 1/2	1/2 — 2/3	Тотальный
Количество больных	13 (9%)	30 (21%)	42 (29%)	41 (28%)	18 (13%)

там из 13 применялась эндоскопическая обтурация дренирующего бронха при формировании бронхоплеврального свища.

Выписаны под амбулаторное наблюдение 75 пациентов (52%), переведены в другие стационары (в том числе на реабилитацию) 32 пациента (22%). Летальный исход зарегистрирован у 37 пациентов (26%), причиной смерти у 18 пациентов (12%) стала НКВИ, у 15 пациентов — ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, у 2 больных (1%) — тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), у 1 пациента (1%) — острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 1 больного (1%) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Выводы

1. Газовый синдром у больных НКВИ с наибольшей частотой встречается в молодом возрасте.
2. Чаще всего объём пневмоторакса составлял более 1/2 от объёма плевральной полости.
3. Наиболее часто пневмоторакс возникал при поражении лёгких в объёме 25 — 75%.
4. Рецидив газового синдрома обусловлен прогрессированием течения вирусной пневмонии.
5. Течение газового синдрома у больных с НКВИ характеризуется поздним развитием, затяжным течением, частыми рецидивами, формированием гнойных осложнений и высокой частотой летальных исходов.
6. В конце 2021 г. и начале 2022 г. пневмоторакс возникал в более ранние сроки течения заболевания, что, возможно, связано с появлением штамма вируса омикрон.

Литература

1. Военнов, О.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) / О.В. Военнов [и др.] // Медицинский альманах. — 2020. — № 3 (64). — С. 15 — 26.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507 — 513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475 — 481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
4. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. High incidence of barotrauma in patients with COVID-19 infection on invasive mechanical ventilation. *Radiology* 2020; 202352. doi:10.1148/radiol.2020202352

5. Полянцева, А.А. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) / А.А. Полянцева, С.И. Панин, В.В. Котрунов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — № 5. — С. 20 — 24.

6. Семьдесят третья сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения от 05.05.2020

7. [www document]. URL <https://healthperfect.ru/vozrastnye-kategorii-lyudey.html>

8. Marza A. M., Petrica A., Lungeanu D., et al. Risk Factors, Characteristics, and Outcome in Non-Ventilated Patients with Spontaneous Pneumothorax or Pneumomediastinum Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Gen Med*. 2022;15:489-500. doi:10.2147/IJGM.S347178

9. Жестков, К.Г. Национальные клинические рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса / К.Г. Жестков, Б.Г. Барский, М.А. Атюков. — М., 2017. — С. 10 — 15.

10. Aker C., Sezen C.B., Sezen A.I., et al. Did primary spontaneous pneumomediastinum risk factor alter in the period of COVID-19 pandemic? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;ivab312. doi:10.1093/icvts/ivab312

References

1. Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A. Mechanisms of development of pulmonary damage in patients with a new coronavirus infection (literature review) // *Medical Almanac*. — 2020. — No. 3 (64). — S. 15-26.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507 — 513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475 — 481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
4. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. . 2020: 202352. doi:10.1148/radiol.2020202352
5. Polyantsev A.A., Panin S.I., Kotrunov V.V. Pneumomediastinum in patients with coronavirus infection (COVID-19) // *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. — 2021. — No. 5. — S. 20-24. DOI 10.17116/hirurgia202105120
6. Seventy-third session of the World Health Assembly from 05.05.2020 [www document]. URL <https://healthperfect.ru/vozrastnye-kategorii-lyudey.html>
7. Marza A. M., Petrica A., Lungeanu D., et al. Risk Factors, Characteristics, and Outcome in Non-Ventilated Patients with Spontaneous Pneumothorax or Pneumomediastinum Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Gen Med*. 2022;15:489-500. doi:10.2147/IJGM.S347178
8. Zhestkov K.G., Barsky B.G., Atukov M.A. National clinical guidelines for the treatment of spontaneous pneumothorax. Moscow, 2017; 10-15 (in Russian)
9. Aker C., Sezen C.B., Sezen A.I., et al. Did primary spontaneous pneumomediastinum risk factor alter in the period of COVID-19 pandemic? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;ivab312. doi:10.1093/icvts/ivab312

Авторский коллектив:

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: + 7-921-993-92-58, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Борта Карина Ериковна — врач-хирург хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: +7-965-025-70-82, e-mail: dr.borta@yandex.ru

Протченков Михаил Александрович — доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской больницы № 26, д.м.н.; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

Валюх Елена Игоревна — врач — торакальный хирург хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: +7-984-142-81-47, e-mail: elenavaliukh@gmail.com

ПРОБЛЕМЫ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ COVID-19

Т.Д. Григорьева¹, М.А. Белопольская^{1,2}

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

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Problems of PCR diagnostics OF COVID-19

T.D. Grigorieva¹, M.A. Belopolskaya^{1,2}

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

² Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На сегодняшний день адекватная и своевременная оценка числа заболевших — основа эффективных мероприятий, направленных на предупреждение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. «Золотым стандартом» подтверждения инфицирования SARS-CoV-2 на сегодняшний день остается полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Цель: проанализировать опыт работы городского вирусологического центра Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина по обследованию на наличие коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в период с 2020 по 2022 г.

Материалы и методы. Проведена систематизация ПЦР-исследований на COVID-19 за период 2020–2022 гг. Всего было обследовано 221 901 человек, положительные результаты получены у 55 372 (24,95 %). Среди контингентов обследованных больных преобладали пациенты, проходившие стационарное лечение в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина.

Результаты. В данном исследовании проанализированы возможные причины появления ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПЦР. Показана корреляция числа положительных результатов с динамикой выявления новых случаев COVID-19 в Санкт-Петербурге в период пандемии 2020–2022 гг. Установлено, что доля пациентов, обследованных за период госпитализации более 3 раз, остается значительной. Этот факт требует самого пристального внимания, учитывая высокую стоимость и трудоемкость ПЦР-исследований.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, полимеразная цепная реакция.

Введение

Острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), — заболевание, приводящее к высокой летальности, в основном, среди лиц пожилого возраста с наличием сопутствующей патологии. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19, продолжающейся по настоящее время [1, 2].

Abstract

To date, an adequate and timely assessment of the number of cases is the basis of effective measures aimed at preventing the spread of COVID-19 infection. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) remains the gold standard for confirming COVID-19.

The purpose of the work: to analyze the experience of the city virological center of the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (Botkin Hospital) for the examination for the presence of SARS-CoV-2 coronavirus by PCR in the period from 2020 to 2022.

Materials and methods. The systematization of PCR studies on COVID-19 for the period 2020–2022 was carried out. A total of 221,901 people were examined, positive results were obtained in 55,372 (24.95 %). Among the contingents of the examined patients, patients who underwent inpatient treatment at the Botkin Hospital,

Conclusions. This study analyzed the possible causes of false-positive and false-negative PCR results. The correlation of the number of positive results with the dynamics of detection of new cases of COVID-19 in St. Petersburg during the 2020–2022 pandemic is shown. It has been established that the proportion of patients examined more than 3 times during the period of hospitalization remains significant. This fact requires the closest attention, given the high cost and laboriousness of PCR studies.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, PCR.

По состоянию на 15.05.2022 г. в мире зарегистрировано 521 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, причем 6,26 млн случаев из них закончились летально. В России выявлено 18 млн случаев, летальным исходом закончились 370 тыс. случаев [3].

По международной классификации SARS-CoV-2 отнесен к роду *Betacoronavirus* (подрод *Sarbecovirus*) семейства *Coronaviridae* [4]. Вирус со-

держит оболочку, а геном представлен одонитевой плюс-РНК. Мутирует вирус относительно небыстро. Геном вируса кодируются ряд неструктурных и структурных (S, E, M, N) белков [5–7].

На сегодняшний день адекватная и своевременная оценка числа заболевших — основа эффективных мероприятий, направленных на предупреждение распространения инфекции. Наиболее широко используемыми методами подтверждения COVID-19 являются методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), например, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Тест-системы на SARS-CoV-2 выявляют чаще всего фрагменты генов N- и S-белков.

Однако, несмотря на то, что метод ОТ-ПЦР-РВ является «золотым стандартом» в диагностике COVID-19, зачастую лаборатории сталкиваются с проблемами появления ложноотрицательных, ложноположительных и сомнительных результатов [8, 9].

В настоящее время в России зарегистрировано, по данным официального сайта Росздравнадзора на 16 мая 2022 г., 113 диагностических наборов на основе ПЦР для детекции вируса SARS-CoV-2 [10].

Одной из приоритетных задач лабораторной диагностики COVID-19 остается повышение достоверности ПЦР-исследований. При проведении массовых тестирований в условиях серьезной загруженности лабораторий появление ошибочных результатов (ложноположительных или ложноотрицательных) неизбежно. Однако необходимо стремиться к уменьшению доли ошибочных результатов, так как эффективность работы противоэпидемической службы, перенаправление потоков пациентов, а также терапевтическая тактика целиком зависят от результатов исследований мазков [11].

Получение ложноотрицательных результатов может приводить к несвоевременной изоляции больных и введению ограничительных мер. Возможных причин появления ложноотрицательных результатов несколько. Во-первых, очень важна правильность выбора материала для исследования. На качество проведения ОТ-ПЦР-РВ может влиять как качество забора проб, так и состав секрета верхних дыхательных путей [12, 13]. В одной из работ показано, что информативность мазка из глотки составляет всего 32% случаев, а максимально информативным (93%) является определение вируса SARS-CoV-2 в жидкости, полученной из легких (бронхоальвеолярный лаваж) [14]. Также РНК вируса SARS-CoV-2 может обнаруживаться в фекалиях больных, причем, согласно некоторым публикациям, длительность детекции вируса в кале по сравнению с мазком из носоглотки гораздо дольше [15, 16]. Также есть данные о детекции

вируса SARS-CoV-2 в крови [17], слюне [18] и даже в спинномозговой жидкости [19]. И все-таки, несмотря на это, проще всего он обнаруживается в мазках из носоглотки, и следовательно, этот материал по-прежнему остается наиболее подходящим для целей рутинной диагностики. Также важным фактором является время отбора проб от начала заболевания. В верхних дыхательных путях вирус SARS-CoV-2 определяется за 1–3 дня до появления симптомов заболевания, а максимальной концентрация вируса в ВДП становится в период разгара клинической симптоматики, после чего она начинает постепенно снижаться [20, 21]. В некоторых случаях РНК вируса может детектироваться в течение нескольких месяцев [22].

Следующим фактором, приводящим к появлению ложноотрицательных результатов, является нарушение технологии преаналитического этапа диагностики. В связи с нестабильностью молекул РНК причиной «потери проб» может стать несоблюдение температурных условий хранения или транспортировки материала, ошибка лаборанта при переносе растворов из одной пробирки в другую (особенно при высокой загрузке лаборатории), а также нарушение протоколов выделения образца. На аналитическом этапе диагностики ложноотрицательные результаты могут явиться следствием нарушения температурного режима хранения реагентов для амплификации, инструкций к наборам, мутаций в геноме самого вируса SARS-CoV-2 или наличия в исходной пробе так называемых ингибиторов амплификации [23].

Получение ложноположительных результатов ведет к появлению случаев необоснованной госпитализации неинфицированных лиц, а также к завышению общей статистики числа инфицированных [24, 25]. Одна из причин появления ложноположительных результатов — контаминация лаборатории нуклеиновыми кислотами. Источниками контаминации, особенно в условиях высокой загрузки лаборатории, могут быть ДНК-ампликоны (продукты ПЦР), исследуемые образцы, а также положительные контрольные образцы, содержащиеся в диагностических наборах.

Перекрестная контаминация появляется при механическом переносе исследуемых образцов в процессе пробоподготовки, выделения или внесения пробы в реакционную смесь. Тотальная контаминация — загрязнение ампликонами рабочих поверхностей, рабочей одежды, оборудования и воздуха в лаборатории.

В зарубежной литературе встречаются сообщения о контаминации целевыми геномными последовательностями вируса SARS-CoV-2 в процессе производства диагностических наборов, что может приводить к появлению ложноположительных результатов ПЦР [26].

Еще одной причиной возникновения ложноположительных результатов при ПЦР-диагностике является образование неспецифической флуоресценции реакционной смеси либо неспецифических продуктов ПЦР, причем вероятность данного события повышается на поздних циклах термоденатурации. Эти ошибки могут возникать в случае нарушения приготовления реакционной смеси, нарушений холодовой цепи в процессе хранения реагентов для амплификации либо ошибок программирования амплификатора.

Особо хочется отметить, что процент ошибочных результатов при ПЦР-диагностике возрастает с увеличением количества исследований, приводящим к возрастанию нагрузки на персонал. В любом случае особо важной задачей остается качественная подготовка персонала, проводящего ПЦР-исследования, в том числе и на вирус SARS-CoV-2, во избежание возникновения всех этих ошибок.

Цель исследования — проанализировать опыт работы городского вирусологического центра Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (Больница Боткина) по обследованию на наличие коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в период с 2020 по 2022 г.; оценить проблемы, возникающие в ходе проведения исследования клинического материала на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Проследить динамику количества исследований мазков из верхних дыхательных путей на SARS-CoV-2 в Больнице Боткина за период 2020 — 2022 гг. и сопоставить количество положительных результатов с пиками подъемов заболеваемости в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Проведена систематизация ПЦР-исследований на COVID-19 за период 2020 — 2022 гг. Всего было обследовано 221 901 человек, положительные результаты получены у 55 372 (24,95 %). Среди кон-

тингентов обследованных больных преобладали пациенты, проходившие стационарное лечение в Больнице Боткина.

Результаты исследования и обсуждение

За период с начала пандемии COVID-19 тестирование на вирус методом ПЦР в лаборатории городского вирусологического центра Больницы Боткина проводилось различными тест-системами с различными величинами предельной чувствительности (табл. 1).

Все представленные в таблице 1 диагностические наборы основаны на принципе ОТ-ПЦР-РВ. Самая первая тест-система производства ГНЦ «Вектор», поступившая в работу, имела ряд существенных недостатков — заявленная чувствительность теста была невысока и равнялась 10^5 копий на миллилитр. Вторым существенным недостатком было отсутствие ВКО (внутреннего контрольного образца), что не позволяло достоверно контролировать наличие и процент ошибок.

Среди контингентов обследуемых больных в начале пандемии преобладали, в основном, медицинские работники, а с ноября 2020 г. лаборатория ГКДЦ (вирусологический) проводила обследования на вирус SARS-CoV-2 пациентов, находящихся на стационарном лечении в Больнице Боткина (рис. 1, 2).

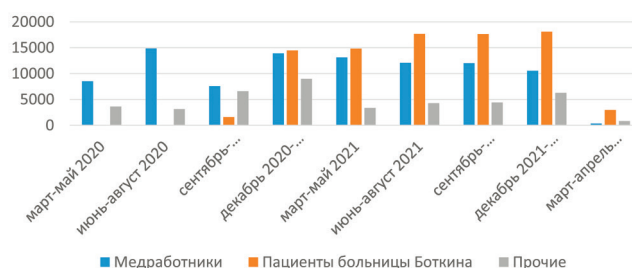


Рис. 1. Количество ПЦР-исследований на COVID-19 в ГКДЦ (вирусологический) в 2020 — 2022 гг.

Таблица 1

Тест-системы для ПЦР-диагностики COVID-19, используемые в лаборатории городского вирусологического центра Больницы Боткина

Период использования	Наименование тест-системы	Производитель
28.03.2020 — 25.05.2020	Вектор-ПЦР-РВ-2019-nCoV-RG» по ТУ 21.20.23-088-05664012-2020	ФГУ ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
26.05.2020 — 23.10.2020	«АмплиСенс® Cov-Bat-FL»	ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
24.10.2020 — 06.12.2020	«COVID-2019 Amp»	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
07.12.2020 — 05.10.2021	«АмплиТест SARS-CoV-2»	ФГБУ «ЦСП» ФМБА России
С 06.10.2021 г. по настоящее время	«АмплиПрайм® SARS-CoV-2 DUO» по ТУ 21.20.23-083-09286667-2020	ООО «НекстБио»

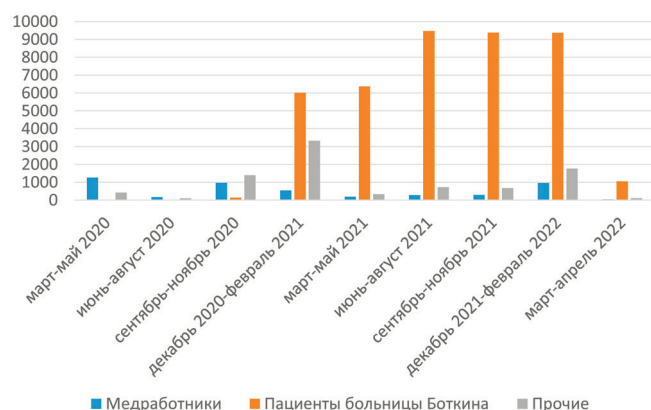


Рис. 2. Количество положительных результатов ПЦР-исследований на COVID-19 в ГКДЦ (вирусологический) в 2020 – 2022 гг.

Как видно из рисунка 3, увеличение числа положительных результатов обследования на COVID-19 методом ПЦР совпадает по времени с пиками заболеваемости в Санкт-Петербурге при относительно равномерной загрузке лаборатории. Соответственно, число положительных результатов максимально в группе больных, проходящих стационарное лечение.

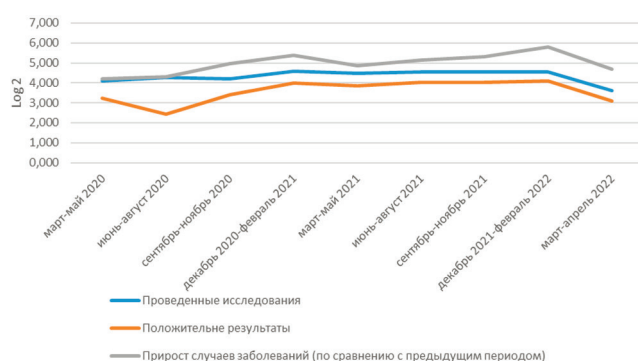


Рис. 3. Соотношение положительных результатов ПЦР-исследований на COVID-19 с динамикой прироста случаев заболеваний в Санкт-Петербурге за период с марта 2020 г. по апрель 2022 г.

За время развития пандемии COVID-19 неоднократно менялись критерии выписки пациентов. Если до ноября 2020 г. необходимым условием выписки было получение 2 отрицательных результатов ПЦР в мазке из носоглотки [27], то в дальнейшем допустимым был однократный отрицательный мазок, а с февраля 2022 г. необходимость в получении контрольных мазков отпала [28]. Однако, как видно из приведенных данных, соотношение лиц, обследованных многократно (3 и более раз) за период госпитализации, остается значительным. Например, в 2022 г. двукратно было обследовано 6278 человек, а доля лиц, обследованных 3 и более раз, составила 55,32%. Похожее соотношение наблюдалось и 2020 и в 2021 гг. (рис. 4 – 6).

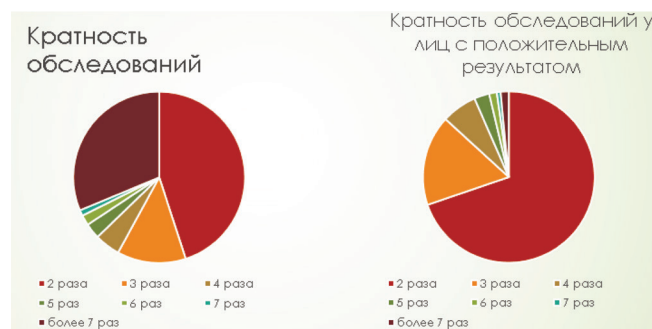


Рис. 4. Кратность ПЦР-исследований на COVID-19 в ГКДЦ (вирусологический) в 2020 г.



Рис. 5. Кратность ПЦР-исследований на COVID-19 в ГКДЦ (вирусологический) в 2021 г.



Рис. 6. Кратность ПЦР-исследований на COVID-19 в ГКДЦ (вирусологический) в 2022 г.

Необходимо помнить, что ПЦР-исследование на вирус SARS-CoV-2 остается достаточно трудоемким и дорогостоящим, а многократные исследования для пациентов, находящихся на стационарном лечении, никак не влияют на тактику ведения таких пациентов.

Выводы

1. На сегодняшний день ПЦР-исследование мазка из носоглотки на вирус SARS-CoV-2 остается «золотым стандартом» диагностики COVID-19, однако проведение данных исследований требует от лаборатории наличия квалифицированных ка-

дров ввиду возможного появления ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

2. Используемые в лаборатории городского вирусологического центра Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина диагностические наборы не имели существенных различий, за исключением набора производства ФГУ ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, не имеющего в своем составе ВКО и отличающегося сравнительно невысокой заявленной чувствительностью.

3. Среди контингентов обследованных больных преобладали пациенты, проходившие стационарное лечение в Больница Боткина, причем динамика количества обследований и числа положительных результатов коррелирует с динамикой выявления новых случаев COVID-19 в Санкт-Петербурге.

4. Доля пациентов, обследованных за период госпитализации более 3 раз, остается значительной. Этот факт требует самого пристального внимания, учитывая высокую стоимость и трудоемкость ПЦР-исследований.

Литература

1. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
2. Lv M, Luo X, Estill J, et al. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveill*. 2020;25(15):2000125. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125>
3. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2020 27 July 2020; Available from: <https://talk.ictvonline.org/>.
5. Naqvi, A.A.T., et al., Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020. 1866(10): p. 165878.
6. Yoshimoto, F.K., The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or nCoV19), the Cause of COVID-19. *Protein J*, 2020. 39(3): p. 198-216.
7. Kim, D., et al., The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 2020. 181(4): p. 914-921 e10.
8. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ*. 2020;369:m1808. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808>
9. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-454. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
10. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения / Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Имеется по адресу: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>
11. Цибин, А.Н. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии : методические рекомендации № 89 / А.Н. Цибин [и др.]. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. — 64 с.
12. Zou, L., et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, 2020. 382(12): p. 1177-1179.
13. Young, B.E., et al., Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020.
14. W. Wang et al., "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens," *JAMA*, Mar. 2020.
15. Zheng, S., et al., Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, 2020. 369: P. 1443.
16. Lescure, F.X., et al., Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*, 2020.
17. Chen, W., et al., Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*, 2020. 9(1): p. 469-473
18. Wyllie, A.L., et al., Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2020.
19. Moriguchi, T., et al., A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*, 2020. 94: p. 55-58
20. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1199-1207.
21. Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(5).
22. Xu, K., et al., Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2020.
23. Галимова, А.А. Протекание полимеразной цепной реакции с праймерми «встык» в присутствии ингибиторов / А. А. Галимова, А. Р. Сахабутдинова, Р. Р. Гарафутдинов // Вестник Башкирского университета. — 2017. — Т. 22, № 4. — С. 1017 — 1021.
24. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniowski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1167-1168. Available from: [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30453-7)
25. Healy B, Khan A, Metezai H, Blyth I, Asad H. The impact of false positive COVID-19 results in an area of low prevalence. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e54-e56. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0839>
26. Wang CYT, Buckley C, Bletchly C, Harris P, Whitley D. Contamination of SARS-CoV-2 RT-PCR probes at the oligonucleotide manufacturer. *Pathology*. 2020;52(7):814-816. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.08.002>
27. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13.11.2020 № 35 «О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (зарегистрирован 16.11.2020 г. № 60909)
28. Временные методические рекомендации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 15 (22.02.2022)

References

1. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak pe-

riod: a scoping review. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):29. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>

2. Lv M, Luo X, Estill J, et al. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. Euro Surveill. 2020;25(15):2000125. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125>

3. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>

4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2020 27 July 2020]; Available from: <https://talk.ictvonline.org/>.

5. Naqvi, A.A.T., et al., Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. 1866(10): p. 165878.

6. Yoshimoto, F.K., The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or nCoV19), the Cause of COVID-19. Protein J, 2020. 39(3): p. 198-216.

7. Kim, D., et al., The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell, 2020. 181(4): p. 914-921 e10.

8. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. BMJ. 2020;369:m1808. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808>

9. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(5):453-454. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>

10. Federal Service for Surveillance in Healthcare / State Register of Medical Devices and Organizations (Individual Entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices. Available at: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

11. A. N. Tsibin, M. F. Latypova, O. I. Ivanushkina, and S. M. Tsibina. Interim guidance on laboratory diagnostics of COVID-19 in a pandemic: Guidelines No. 89. — M.: GBU "NIIO-ZMM DZM", 2020. — 64 p.

12. Zou, L., et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med, 2020. 382(12): p. 1177-1179.

13. Young, B.E., et al., Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA, 2020.

14. W. Wang et al., "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens," JAMA, Mar. 2020.

15. Zheng, S., et al., Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ, 2020. 369: P. 1443.

16. Lescure, F.X., et al., Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis, 2020.

17. Chen, W., et al., Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect, 2020. 9(1): p. 469-473

18. Wyllie, A.L., et al., Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 2020.

19. Moriguchi, T., et al., A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis, 2020. 94: p. 55-58

20. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med, 2020. 382(13): p. 1199-1207.

21. Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill, 2020. 25(5).

22. Xu, K., et al., Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. Clin Infect Dis, 2020.

23. A. A. Galimova, A. R. Sahabutdinova, R. R. Garafutdinov. Protekanie polimeraznoj cepnoj reakcii s prajmermi «vstyk» v prisutstvii ingibitorov / A. A. Galimova, A. R. Sahabutdinova, R. R. Garafutdinov // Vestnik Bashkirskogo universiteta. - 2017. - T. 22., №4. — S. 1017-1021.

24. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. Lancet Respir Med. 2020;8(12):1167-1168. Available from: [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30453-7)

25. Healy B, Khan A, Metezai H, Blyth I, Asad H. The impact of false positive COVID-19 results in an area of low prevalence. Clin Med (Lond). 2021;21(1):e54-e56. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0839>

26. Wang CYT, Buckley C, Bletchly C, Harris P, Whitley D. Contamination of SARS-CoV-2 RT-PCR probes at the oligonucleotide manufacturer. Pathology. 2020;52(7):814-816. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.08.002>

27. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated November 13, 2020 No. 35 "On Amendments to the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated May 22, 2020 No. 15 "On Approval of the Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.3597-20" Prevention of a New Coronavirus infections (COVID-19)" (Registered on 11/16/2020 No. 60909)

28. "Interim guidelines" Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. Version 15 (02/22/2022).

Авторский коллектив:

Григорьева Тамара Дмитриевна — заведующая Городского консультативно-диагностического центра (вирусологического) Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: (812)246-06-16, +7-904-554-50-12, e-mail: tamara.doc@mail.ru

Белопольская Мария Андреевна — к.м.н., врач-инфекционист поликлиники Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Института экспериментальной медицины, к.м.н.; тел.: 8(812)777-80-12; +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ю.А. Павленко

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

The course of COVID-19 in newborns

Yu.A. Pavlenko

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

Резюме

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина с начала пандемии оказывает помощь беременным и новорожденным, переносящим COVID-19. В период с апреля 2020 г. по апрель 2022 г. в стационаре наблюдалось 550 новорожденных, родившихся от матерей, переносящих COVID-19 разной степени тяжести, из них 52 ребенка имели зарегистрированный диагноз COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован в мазке из носоглотки новорожденного с применением ПЦР). В данной работе проведен анализ патологических изменений, выявленных у данной категории новорожденных, изучены вопросы влияния ковид-статуса матери и длительности пребывания с ней на состояние ребёнка.

Анализ результатов работы выявил зависимость между длительностью периода пребывания новорожденного с матерью, имеющей активную форму COVID-19, и тяжестью течения заболевания новорожденных. Вертикальный путь передачи вируса, по нашим клиническим наблюдениям, представляется высоковероятным.

Новорожденные, перенесшие COVID-19 или имеющие перинатальный контакт с SARS-CoV-2, подлежат динамическому наблюдению. Необходимо определение порядка, сроков и объема диспансерного наблюдения для своевременного выявления патологических изменений у данной категории детей.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, беременные, новорожденные.

Введение

Coronaviridae — это семейство оболочечных РНК вирусов, в декабре 2019 г. вирус был идентифицирован в Китае как возбудитель коронавирусной инфекции (COVID-19). Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку пандемией в марте 2020 г. Широкое распространение высоко-вирулентной и высококонтагиозной вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 среди населения, приводит и к заболеванию значительного числа беременных женщин. В связи с этим возникает необходимость изучения вероятности внутриутробного поражения, постнатального заражения, а также исследования характера течения и тяжести поражения новорожденных новой коронавирусной инфекцией

Abstract

Clinical Infectious Diseases Hospital. S.P. Botkin has been providing assistance to pregnant women and newborns suffering from COVID-19 since the beginning of the pandemic. In the period from April 2020 to April 2022, 550 newborns born to mothers suffering from COVID-19 of varying severity were observed in the hospital, of which 52 children had a registered diagnosis of COVID-19 (the SARS-CoV-2 virus was identified in a swab from the nasopharynx of a newborn using PCR). In this paper, an analysis of the pathological changes identified in this category of newborns was carried out, the issues of the influence of the covid status of the mother and the duration of stay with her on the child's condition were studied.

Analysis of the results of the work revealed a relationship between the duration of the period of stay of a newborn with a mother with an active form of COVID-19 and the severity of the disease in newborns. According to our clinical observations, the vertical route of transmission of the virus seems highly probable.

Newborns who have had COVID-19 or have perinatal contact with SARS-CoV-2 are subject to dynamic observation. It is necessary to determine the order, timing and scope of dispensary observation for the timely detection of pathological changes in this category of children.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnant women, newborns.

COVID-19 (НКИ COVID-19) и составления клинического прогноза того, как перенесённое заболевание может отразиться на дальнейшем развитии.

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина (Больница Боткина) с начала пандемии оказывает помощь беременным и новорожденным, переносящим COVID-19. В период с апреля 2020 г. по апрель 2022 г. в стационаре наблюдалось 550 новорожденных, родившихся от матерей, переносящих COVID-19 разной степени тяжести. В данной работе проведен анализ патологических изменений, выявленных у данной категории новорожденных, изучены вопросы влияния ковид-статуса матери и длительности пребывания с ней на состояние ребёнка.

Материалы и методы исследования

Проанализированы медицинские карты 550 новорожденных, находившихся в Больнице Боткина с диагнозом «Перинатальный контакт по НКИ», из них 52 ребенка имели зарегистрированный диагноз COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован в мазке из носоглотки новорожденного с применением ПЦР). Все новорожденные родились от матерей, переносящих на момент родов COVID-19 или являющихся реконвалесцентами по данному заболеванию не позднее 14 дней от отрицательного результата ПЦР матери.

Результаты исследования и обсуждение

Из 550 наблюдаемых детей 497 родились в Больнице Боткина, и 53 ребенка, согласно действующей в городе маршрутизации, поступили из других родовспомогательных учреждений города (табл.).

Из 497 детей в оказании реанимационной помощи нуждались 64 ребенка (12 доношенных и 52 недоношенных), что составило 12,9% от общего числа, в проведении интенсивной терапии нуждались 118 детей (71 доношенный и 47 недоношенных).

В группе детей с идентифицированной НКИ, учитывая тяжесть состояния, 6 детям оказывалась реанимационная помощь (3 доношенных и 3 недоношенных новорожденных), что составило 11,5% от общего числа. Впоследствии 2 глубоко недоношенных ребенка умерли, остальные 4 новорожденных после получения двух отрицательных результатов ПЦР на SARS-CoV-2 были переведены в специализированные стационары города для дообследования и продолжения лечения (из них 1 ребенок оставался с положительным ПЦР-тестом на протяжении всего неонатального периода).

Проведения интенсивной терапии потребовали 17 детей с COVID-19 (5 доношенных и 12 недоношенных), что составило 32,6%, из них 7 человек после получения двух отрицательных ПЦР-тестов были переведены в неонатальные стационары для дообследования и лечения (3 недоношенных и 4 доношенных).

Из 52 детей с COVID-19 39 (75%) родились в Больнице Боткина, что составило 7,8% от детей,

имевших перинатальный контакт по COVID-19, и 13 детей (25%) поступили из других ЛПУ.

Все дети, поступившие из других ЛПУ, имели перинатальный контакт или контакт с матерью (находились на совместном пребывании с матерью от 1 до 7 дней, т.е. не были разобщены с матерью сразу после рождения). Часть матерей на момент родов не имели симптомов ОРВИ, но в течение первых 3 дней после родов проявлялись симптомы и была диагностирована НКИ, т.е. они находились в инкубационном периоде и были активными выделителями вируса. Однако часть матерей при выявлении у них положительного ПЦР-теста на COVID-19 или наличии симптомов ОРВИ отказались от разобщения с ребенком, зная о большом риске заражения новорожденного НКИ. От разобщения отказались 5 матерей (9,6% от общего числа заболевших НКИ): 3 ребенка были рождены в Больнице Боткина (7,7% от родившихся в данном учреждении) и 2 поступили из других ЛПУ, что составило 15,4% от числа поступивших.

Распределение по методу родоразрешения новорожденных с НКИ: 31 новорожденный (59,6%) родился через естественные родовые пути, из них 3 ребенка (5,7%) путем операции вакуум-экстракции плода по нарастанию гипоксии, и 21 новорожденный (40,4%) был рожден путем операции кесарева сечения.

Доля доношенных составила 75% (39 новорожденных), недоношенных — 25% (13 новорожденных) со сроками гестации 22 — 36 недель.

На сроке гестации 36 недель родилось 6 детей, 35 недель — 2 ребенка, 34 недели — 2 ребенка, 28 недель — 1 ребенок, 22 — 23 недели — 2 ребенка (рис. 1).

Выявление COVID-19 основывалось на выявлении вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем двукратного или трехкратного обследования новорожденного (в зависимости от действующей версии методических рекомендаций по выявлению и лечению НКИ COVID-19 на момент обследования ребенка). Из 52 новорожденных у 23 вирус выявлен в 1-е сутки жизни (44%), у 16 детей — на 3-и сутки жизни (30%), у 4 детей — на 5-е

Таблица 1

Структура новорожденных с установленным диагнозом COVID-19

Период	Всего детей с НКИ		Отделение 12-4		Поступили с 16 отделения		Поступили из других ЛПУ	
	Всего	Недоношенные	Всего	Недоношенные	Всего	Недоношенные	Всего	Недоношенные
2020	24	8	19	5	0	0	5	3
2021	21	5	15	4	1	0	5	1
Январь — апрель 2022	7	0	5	0	2	0	0	0
Всего	52	13 (25%)	39	9	3	0	10	4

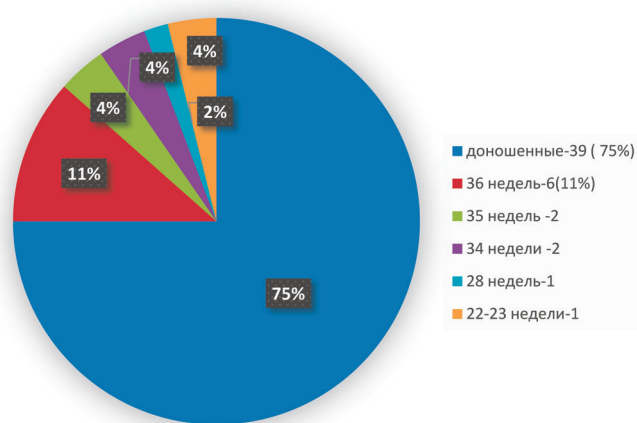


Рис. 1. Распределение новорожденных с COVID-19 по срокам гестации

сутки (7,7%), у 8 человек — на 6–7-е сутки (15,4%) и у 1 ребенка — на 10-е сутки жизни (1,9%).

Из 23 новорожденных с НКИ, диагностированной в 1-е сутки жизни, у 4 детей начата ИВЛ в родильном зале в связи с дыхательной недостаточностью на фоне недоношенности, реализации синдрома дыхательных расстройств (СДР) и течения вирусной пневмонии. Наличие в этой группе в совокупности 6 детей с развитием пневмонии может косвенно свидетельствовать о большой вероятности трансплацентарной передачи вируса.

В группе же детей с идентификацией вируса на 5-е сутки и позже 61,5% новорожденных не были разобщены с матерью в родильном зале (по разным причинам: инкубационный период, роды в другом ЛПУ, отказ матери от разобщения), вследствие чего в данной группе нельзя исключить высокую вероятность постнатального заражения или усугубления тяжести течения заболевания на фоне увеличения вирусной нагрузки от болеющей матери. В 1 случае женщина имела отрицательные результаты ПЦР-теста и купированные симптомы заболевания на момент родов и трактовалась как реконвалесцент по данному случаю заболевания, однако ребенок после рождения в 1-е сутки жизни имел положительный ПЦР-тест на COVID-19.

Клинический опыт говорит о возможном трансплацентарном способе передачи в случае гибели 2 новорожденных, один из которых прожил менее 2 ч и при патолого-анатомическом исследовании уже имел текущую двустороннюю вирусную пневмонию, подтвержденную выявлением вируса SARS-CoV-2. Вопрос о вертикальном пути передачи вируса остается до конца не изученным. В работе Вашуковой М.А. и Цинзерлинга В.А. (2020) высказывается предположение о большой доле вероятности трансплацентарной передачи вируса от матери к ребенку, поскольку при иммуногистохимическом исследовании обнаружены антигены нуклеопси-

да SARS-CoV-2 и S1 субъединицы spike протеина SARS-CoV-2 в плодной части последа [2]. Результаты других авторов носят противоречивый характер и ставят под сомнение данный способ передачи, хотя допускают вероятность трансплацентарной передачи в последние недели беременности [5]. В работе Citu С. (2021) проводилось исследование методом ПЦР различных биологических жидкостей беременных и родильниц, при этом авторы не обнаружили присутствие вируса в амниотической жидкости, однако содержание вируса в плаценте подтверждено у 7,5% пациенток, а у 1% женщин вирус SARS-CoV-2 идентифицирован в грудном молоке [4]. Таким образом, все доступные исследования возможности трансплацентарной передачи неоднозначны, имеют малочисленные группы сравнения и требуют дополнительного изучения.

В 2020 г. нами наблюдался ребенок из тройни: только один ребенок (первый из тройни) имел положительный ПЦР-тест на COVID-19 и имел симптомы заболевания, 2 других ребенка имели отрицательные результаты ПЦР-теста и не имели клинической симптоматики.

Со стороны клинических проявлений у наблюдаемых нами детей преобладали катаральные симптомы, также отмечались неспецифические симптомы, характеризующие течение инфекционного процесса, такие как: вялость, плохое сосание, нарушение процессов терморегуляции, чаще термоллабильность (субфебрильная температура отмечена у 3,8% детей), патологическая убыль массы тела, снижение мышечного тонуса, мраморность кожных покровов, удлинение симптома «белого пятна», тахикардия или брадикардия. По данным других авторов, практически у всех пациентов первого месяца жизни НКИ протекала на фоне нормальной температуры, и только в 6,2% случаев отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр [3].

Клинические проявления COVID-19 наблюдались у 26 детей (50%), встречались как моносиндромы, так и в комбинированном варианте течения: ринофарингит — 23 ребенка, ларинготрахеит — 4, конъюнктивит — 4, трахеобронхит — 7, пневмония — 12, СДР — 3 (рис. 2). Пневмония в структуре НКИ COVID-19 была диагностирована у 12 детей, что составило 23% от общего количества детей с COVID-19. Катаральные явления в виде заложенности носа, обильного слизистого отделяемого из носа, повышенное слезотечение, осиплость голоса появлялись обычно на 1–3-е сутки от момента выявления вируса. В иностранных источниках доля детей с респираторными проявлениями НКИ составляла до 52,5% [6].

Кроме того, выявлена некоторая закономерность в частоте заболеваемости детей пневмониями при COVID-19. Из 13 детей, поступивших

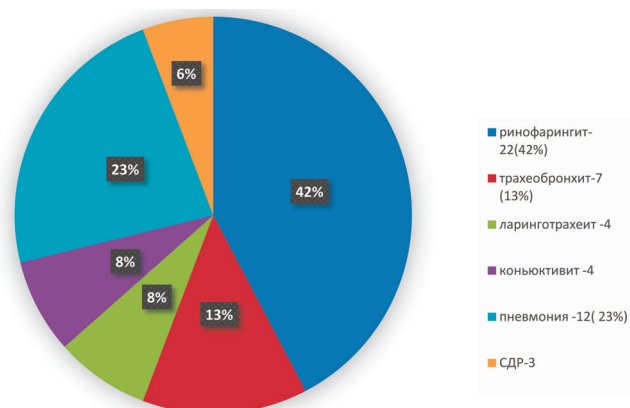


Рис. 2. Клинические формы течения COVID-19 у новорожденных

из других ЛПУ, вирусная пневмония развилась у 6 детей, что составило 50% от всего количества пневмоний в структуре НКИ, пролеченных на отделении. Все женщины находились на совместном пребывании с новорожденными от 1 до 7 дней, в среднем 3,7 дня. Дети заболевали от 1 до 7 суток контакта с матерью. Оставшиеся 6 новорожденных с пневмонией родились в Больнице Боткина, из них у 3 заболевание протекало с сопутствующим синдромом дыхательных расстройств (СДР) на фоне недоношенности (22 – 28 недель) и незрелости. 2 детей из этой группы умерли, и диагноз «Вирусная пневмония» был также подтвержден патолого-анатомическим исследованием. Возможно, при наличии вертикального пути передачи НКИ плоду нахождение новорожденного в длительном контакте с матерью, активно выделяющей вирус во внешнюю среду, может утяжелять течение COVID-19 у новорожденного в постнатальном периоде. Учитывая небольшую численность выборки и различную клиническую картину в зависимости от штамма возбудителя или от возможного контакта женщины до или во время беременности (вакцинация или перенесенный ранее COVID-19), ее иммунного статуса, все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Стоит также обратить внимание на возможную зависимость заболеваемости новорожденных от штамма вируса SARS-CoV-2, циркулирующего в популяции. В 2020 г. у 3 детей (12,5%) была диагностирована пневмония, у других детей симптомов ОРВИ не отмечалось, в 2021 г. 16 детей (76%) имели симптомы ОРВИ из 21 заболевшего НКИ за текущий год, и 7 детей перенесли пневмонию. Повышение числа заболевших и утяжеление течения заболевания, вероятно, может быть связано с мутациями вируса и циркуляцией штаммов, более вирулентных для новорожденных. В 2022 г. все 7 заболевших детей (100%) имели симптомы ОРВИ, при этом не отмечалось ни одного случая пневмонии или летальности от НКИ, что, вероятно, может

говорить о более легком течении COVID-19, вызванным преобладающим в популяции штаммом SARS-CoV-2.

С целью верификации инфекционного процесса в 1-е и на 3-и сутки выполнялся клинический анализ крови и определялся уровень СРБ независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений течения инфекционного заболевания. Выполнялось дополнительное обследование согласно нозологическим формам, тяжести состояния и лабораторным возможностям по нормативным документам. Впоследствии было добавлено исследование уровня ИЛ-6 у новорожденных, учитывая его высокую чувствительность и специфичность для выявления начала течения инфекционного процесса у новорожденных. Определялся уровень ферритина, выполнялась коагулограмма, детям с подозрением на течение пневмонии проводилась рентгенография.

Уровень СРБ у новорожденных с НКИ определялся повышенным у 27 новорожденных (52%), 22% имели повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6. По данным разных авторов, у детей более старшего возраста повышение уровня СРБ наблюдалось в 20,3 – 34,6% [1, 3].

Изменения гематологических показателей у детей с НКИ, в целом, носили неспецифичный характер: в 13,5% отмечался лейкоцитоз, лейкопения – в 9,6%, моноцитоз – в 27%, тромбоцитоз присутствовал у 31 ребенка (59,6%), у детей, получавших 3 и более курсов антибактериальной терапии, анемия отмечена у 17 новорожденных (32,7%), из них 2 новорожденным потребовалось проведение гемотрансфузии.

Проведение антибактериальной терапии в структуре лечения НКИ и интеркуррентных заболеваний с учетом клинико-лабораторных данных потребовалось 37 новорожденным, что составило 71% от общего числа детей с НКИ, и только 15 детей (29%) не нуждались в ее проведении. Длительность курсов антибактериальной терапии варьировала от 3 до 30 дней. Она включала в себя от 1 до 4 курсов терапии в зависимости от тяжести состояния пациента и мониторинга лабораторных данных.

Продолжительность пребывания в стационаре новорожденных с COVID-19 колебалась от 3 до 31 дня, в среднем – 14,2 дня, а при пневмонии – 20 дней. В дальнейшем 16 детей (30,8%) были переведены в другие стационары города для продолжения лечения и дообследования после получения отрицательного ПЦР-теста на COVID-19 (у одного из этих детей результат ПЦР-теста оставался положительным к моменту перевода к 26-м суткам жизни), 34 ребенка (65,4%) были выписаны домой под амбулаторное наблюдение (из них 8 родителей (15,4%) отказались от перевода ребенка для дообследования в другой стационар, и после заверше-

ния лечения эти дети также были выписаны под амбулаторное наблюдение).

Заключение

Анализ результатов работы выявил зависимость между длительностью периода пребывания новорожденного с матерью, имеющей активную форму COVID-19, и тяжестью течения заболевания новорождённых. Вертикальный путь передачи вируса по нашим клиническим наблюдениям представляется высоко вероятным. Ввиду малого количества пациентов и непродолжительного периода наблюдений сделать однозначных выводов по этому вопросу не представляется возможным. На примере других вирусных заболеваний имеются доказательства, что малосимптомное течение внутриутробных инфекций, в том числе вызванных РНК-содержащими вирусами (к которым относится и SARS-CoV-2), может приводить к нарушению психомоторного развития, развитию аутоиммунных и других заболеваний [2]. Срочные роды и отсутствие тяжелой патологии у детей сразу после рождения не позволяют исключить развития каких-либо патологических процессов у этих детей в отдаленном будущем.

Данная проблема, безусловно, требует дальнейшего изучения. Новорожденные, перенёсшие COVID-19 или имеющие перинатальный контакт с SARS-CoV-2, подлежат динамическому наблюдению. Необходимо определение порядка, сроков и объёма диспансерного наблюдения для своев-

ременного выявления патологических изменений у данной категории детей.

Литература

1. Белых, Н.А. Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей / Н.А. Белых, Н.А. Аникеева // Русский медицинский журнал. — 2022. — № 2. — С. 6–10.
2. Вашукова, М.А. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты / М.А. Вашукова [и др.] // Журнал инфектологии. 2020. — Т. 12, № 3. — С. 51–55.
3. Шакмаева М.А. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста / М.А. Шакмаева [и др.] // Детские инфекции. — 2021. — № 20 (2). — С. 5–9.
4. Citu C., Neamtu R. Assessing SARS-CoV-2 Vertical Transmission and Neonatal Complications. MDPI. Journal of Clinical Medicine. 2021, 10, 5253
5. Auriti C., De Rose D.U. Neonatal SARS-CoV-2 Infection: Practical Tips. Pathogens/2021, 10, 611.

References

1. Belyh N.A., Anikeeva N.A., Osobennosti techeniya vnebol'nichnoj pnevmonii, associirovannoj s SARS-CoV-2, u detej. Russkij medicinskij zhurnal. №2.2022.6-10
2. Vashukova M.A., Cinzerling V.A., i dr. Vozmozhna li perinatal'naya COVID-19: pervye rezul'taty. ZHurnal infek-tologii. tom 12 №3 2020. 51-55.
3. Shakmaeva M.A. i dr. Osobennosti novoj koronavirusnoj infekcii u detej raznogo vozrasta. Detskie infekcii. 2021.20(2) 5-9.
4. Citu C., Neamtu R. Assessing SARS-CoV-2 Vertical Transmission and Neonatal Complications. MDPI. Journal of Clinical Medicine. 2021, 10, 5253
5. Auriti C., De Rose D.U. Neonatal SARS-CoV-2 Infection: Practical Tips. Pathogens/2021, 10, 611.

Автор:

Павленко Юлия Анатольевна — врач-неонатолог отделения новорожденных Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-75, e-mail: July-doc@yandex.ru

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА КРАТКОСРОЧНЫЕ И ОТДЕЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

В.Н. Сучков¹, О.А. Клиценко², К.К. Уртаева¹, Д.Д. Авдошина¹

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

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

Analysis of the impact of various risk factors on short-term and long-term outcomes in patients with COVID-19 on maintenance hemodialysis

V.N. Suchkov¹, O.A. Klitsenko², K.K. Urtaeva¹, D.D. Avdoshina¹

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

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

Резюме

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию в виде программного гемодиализа, относятся к группе особо высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Большое влияние новая коронавирусная инфекция оказывает и на отдаленные исходы у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное обсервационное исследование были включены 510 пациентов, получающих программный гемодиализ, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с 1 апреля 2020 г. по 1 апреля 2021 г. В качестве первичной конечной точки исследования выбран исход госпитализации: выписка/перевод или 28-дневная (внутригоспитальная) смерть. В качестве вторичных конечных точек рассматривались смерть в течение 6 месяцев после выписки и развитие осложнений, связанных с COVID-19 в этот период.

Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных и архивных историй болезни. Количественные переменные: возраст, количество дней госпитализации (койко-день), дней в отделении интенсивной терапии, лабораторные показатели крови: уровень Д-димера, глюкозы, интерлейкина-6, прокальцитонина, лимфоцитов и тромбоцитов, ЦРБ, КФК, КФК-МВ, АДГ, фибриногена, ферритина. Качественные показатели: пол, искусственная вентиляция легких, острый респираторный дистресс-синдром, наличие сахарного диабета, наличие ожирения, наличие осложнений: сердечно-сосудистых, со стороны желудочно-кишечного тракта, септических, макротромботических, стадия пневмонии. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов.

Результаты: средний возраст $57,8 \pm 14$ лет, мужчины – 59,5 %, средний койко-день $17,6 \pm 10,6$ дней. В сопутствующих заболеваниях сахарный диабет был указан у 24 % пациентов, ожирение зарегистрировано у 4,3 % пациентов. Госпитальная летальность (28-дневная) в общей когорте наблюдения составила 16,05 %, в сумме с внегоспитальной летальностью 22 %. Смертность

Abstract

Patients receiving renal replacement therapy (RRT) in the form of maintenance hemodialysis (MHD) belong to a group of particularly high risk of infection and the course of COVID-19. The new coronavirus infection also has a great impact on long-term outcomes.

Materials and methods: A retrospective observational study included 510 patients on MHD, hospitalized from April 1, 2020 to April 01, 2021. The outcome of hospitalization was chosen as the primary endpoint of the study: discharge or 28-day mortality. Death within 6 months after discharge and the development of complications related to COVID-19 during this period were considered as secondary endpoints. Data collection was carried out by analyzing electronic and archival medical records. Quantitative variables: age, duration of hospitalization, days in the intensive care unit, laboratory blood parameters: the level of D-Dimer, Glucose, Interleukin-6, Procalcitonin, Lymphocytes and Platelets, CRP, CPK, CPK-MB, LDH, Fibrinogen, Ferritin. Qualitative indicators: gender, ventilator, ARDS, the presence of diabetes, the presence of obesity, the presence of complications: cardiovascular, gastrointestinal, septic, macrothrombotic, stage of pneumonia. To identify statistically significant predictors of the risk of an event, the odds ratio (OR) method was used.

Results: average age 57.8 ± 14 years, men – 59.5 %, average bed day 17.6 ± 10.6 days. In concomitant diseases, diabetes mellitus was indicated in 24 % of patients, obesity was registered in 4.3 % of patients. Hospital mortality (28-day) in the total cohort of follow-up was 16.05 %, in total with out-of-hospital mortality of 22 %. Mortality in intensive care reached 62.7 %, on ventilator more than 86 %, with ARDS 94.3 %. No statistical significance was revealed by gender and the presence of diabetes mellitus (DM) in concomitant diseases. When comparing short-term outcomes, the age groups over 65 differed statistically. The following laboratory blood parameters showed a significant difference ($P < 0.001$): D-Dimer, Glucose, IL-6 lymphocytes, Leukocytes, Neutrophils, Platelets, LDH, Ferritin. The following odds ratios (OR) were obtained: ARDS (OR 143.78; 95 % CI 33.4-616.2; $p = 0.0001$), on ventilator (OR 57.96; 95 % CI 23.1-144.5; $p = 0.0001$), the presence of septic complications (OR 26.4; 95 % CI 13.8-50;

в реанимации достигла 62,7 %, на ИВЛ более 86 %, с ОРДС 94,3 %. Не выявлено статистической значимости по полу и наличию в сопутствующих заболеваниях сахарного диабета. При сравнении краткосрочных исходов статистически различались группы по возрасту старше 65 лет. Значимую разницу ($P < 0,001$) показали следующие лабораторные показатели крови: Д-димер, глюкоза, ИЛ-6, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, ЛДГ, ферритин. Получены следующие отношения шансов: острый респираторный дистресс-синдром (ОШ 143,78; 95 % ДИ 33,4–616,2; $p = 0,0001$), на искусственной вентиляции легких (ОШ 57,96; 95 % ДИ 23,1–144,5; $p = 0,0001$), наличие септических осложнений (ОШ 26,4; 95 % ДИ 13,8–50; $p = 0,0001$), тяжелое течение заболевания (ОШ 25; 95 % ДИ 12,9–48,2; $p = 0,0001$), осложнённое течение заболевания (ОШ 11,6; 95 % ДИ 6,8–19,7; $p = 0,0001$), наличие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ 6,5; 95 % ДИ 2,28–18,4; $p = 0,0007$), наличие ожирения (ОШ 2,57; 95 % ДИ 1,0–6,5; $p = 0,039$). Смертность пациентов, получающих две основные схемы лечения Т-1 и Т-2, не различалась (15,8 % vs 15,7 %). Значимые различия ($p = 0,0001$) появлялись при сравнении со схемами Т-0 и Т-4, при которых зарегистрирована смертность 8,8 % и 85,7 % соответственно.

При сравнении отдаленных исходов анализ не выявил статистической значимости по полу. Статистическое различие отмечалось по возрасту. Среди лабораторных показателей уровень РСТ был выше у выживших с осложнениями. Значимую разницу среди всех выживших и умерших ($P < 0,001$) показали: Д-димер, уровень глюкозы крови, ИЛ-6, СРБ. Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей: наличие ЖКТ-осложнений (ОШ 7,7; 95 % ДИ 1,0–57,7; $p = 0,03$), уровня исходного ЛДГ крови 622 Ег/л (ОШ 4,7; 95 % ДИ 1,63–13,63; $p = 0,0086$), осложнённое течение заболевания (ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,97–8,33; $p = 0,003$), тяжелое течение заболевания (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,17–5,0; $p = 0,03$).

Выводы: наибольшее влияние на неблагоприятные краткосрочные и отдаленные исходы у пациентов с COVID-19 на программном гемодиализе оказали осложнения со стороны ЖКТ. В отношении таких лабораторных маркеров, как ферритин, СРБ, ЛДГ, были получены пороговые значения значимого увеличения шансов, характерные именно для диализных пациентов. За первый год эпидемии терапия оставалась в значительной степени поддерживающей и направленной на профилактику осложнений, основные выделенные схемы лечения не показали существенных различий по влиянию на исходы COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, программный гемодиализ, краткосрочные и отдаленные исходы.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) была впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в Ухане и быстро распространилась до масштаба пандемии [1, 2]. Стремительный рост заболевших привел к большому числу госпитализаций, в том числе — к значимому потоку пациентов в отделения интенсивной терапии (ОРИТ) с различ-

$p = 0,0001$), the course of the disease is defined as severe (OR 25; 95 % CI 12.9–48.2; $p = 0,0001$), the course of the disease is defined as complicated (OR 11.6; 95 % CI 6.8–19.7; $p = 0,0001$), the presence of gastrointestinal complications (OR 6.5; 95 % CI 2.28–18.4; $p = 0,0007$), the presence of obesity (OR 2.57; 95 % CI 1.0–6.5; $p = 0,039$). Mortality of patients receiving two main treatment regimens T-1 and T-2 did not differ (15.8 % vs 15.7 %). Significant differences ($p = 0,0001$) appeared when compared with the T-0 and T-4 schemes, in which mortality was recorded at 8.8 % and 85.7 %, respectively.

When comparing long-term outcomes, the analysis did not reveal statistical significance by gender. The statistical difference was noted by age. Among laboratory indicators, the PCT level was higher in survivors with complications. A significant difference among all survivors and deceased ($P < 0,001$) was shown by: D-Dimer, blood glucose level, IL-6, CRP. The highest OR was calculated for the following indicators: the presence of gastrointestinal complications (OR 7.7; 95 % CI 1.0–57.7; $p = 0,03$), the initial LDH blood level of 622 units /l (OR 4.7; 95 % CI 1.63–13.63; $p = 0,0086$), the course of the disease defined as complicated (OR 4.05; 95 % CI 1.97–8.33; $p = 0,003$), the course of the disease is defined as severe (OR 2.4; 95 % CI 1.17–5.0; $p = 0,03$).

Conclusions: gastrointestinal complications had the greatest impact on unfavorable short-term and long-term outcomes in patients on programmed hemodialysis. In relation to such laboratory markers as Ferritin, CRH, LDH, threshold values of a significant increase in the chances characteristic of dialysis patients were obtained. During the first year of the epidemic, therapy remained largely supportive and aimed at preventing complications, the main isolated treatment regimens showed no significant differences in the impact on the outcomes of COVID-19.

Key words: COVID-19, risk factors, maintenance hemodialysis, short-term and long-term outcomes.

ными выявленными легочными, сердечными, сосудистыми и почечными осложнениями [3–7].

НКВИ не только ознаменовала собой новую веху для здравоохранения как отрасли, но также оказала значимое влияние на макроэкономику, став значимым событием новой истории. Обладая особыми характеристиками возбудителя, НКВИ способна к быстрому распространению в попу-

ляции, без значимых клинических симптомов в первые дни инфицирования для заболевшего и его окружения, развиваясь в динамике в тяжелое течение инфекционного процесса [8]. По данным John Hopkins Coronavirus Resource Centre, НКВИ уже стала причиной смерти более 6 млн человек в мире.

К группам высокого риска развития тяжелого течения были достаточно быстро и своевременно выделены пациенты старшей возрастной группы и пациенты с коморбидным фоном — сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями легких, хронической болезнью почек и др. По данным ВОЗ, каждый 9-й человек в мире имеет хроническую болезнь почек (ХБП), и данная проблема приобретает уровень неинфекционной эпидемии. Если быть точнее, то глобальная распространенность в общей популяции по результатам крупных когортных исследований составила в среднем 13,4% [9].

К группе особо высокого риска инфицирования и течения COVID-19 относятся пациенты, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) в виде программного гемодиализа по поводу терминальной стадии ХБП, в связи с невозможностью изоляции и необходимостью присутствия в диализных центрах для получения жизненно необходимой процедуры не менее чем 12 раз в месяц. Более того, пациенты, получающие ЗПТ вследствие терминальной стадии почечной недостаточности, зачастую имеют такие сопутствующие заболевания, как: сахарный диабет, артериальная гипертензия, системные заболевания с поражением легких и почек, онкогематологические заболевания, иммуноопосредованные и бактериальные поражения почек, иммунодефицит различного генеза, в том числе обусловленный уремией, а также нарушения нутриционного статуса. Данный спектр заболеваний значительно осложняет течение и отягощает прогноз НКВИ [10–12]. COVID-19-ассоциированная летальность составляет, по разным данным, от 25 до 52% [13–17].

По результатам крупного общероссийского исследования, в 2020 г. распространенность COVID-19 среди всех больных на ЗПТ в 6,7 раза превысила распространенность среди населения Российской Федерации, смертность — в 15 раз [18].

В какой степени COVID-19 повлиял на пациентов с терминальной стадией заболевания почек (тХПН), находящихся на диализе, до конца не выяснено. Понимание последствий заражения COVID-19 пациентов с тХПН и без него важно, потому что эта информация поможет стратифицировать пациентов с тХПН по степени риска для определенных методов лечения COVID-19 по мере их поступления в больницу, а также позволит кор-

ректировать различные возможные осложнения в период ранней реконвалесценции или затяжного течения инфекционного процесса (лонг-ковид). Большое влияние НКВИ оказывает на отдаленные исходы. На сегодняшний день долгосрочные последствия COVID-19 объединены общим определением постковидного синдрома, изучению которого в отношении пациентов на ЗПТ уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования — выявление факторов риска, в том числе и терапевтических стратегий на течение и исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов, получающих лечение программный гемодиализом, а также анализ долгосрочных последствий COVID-19.

Материалы и методы исследования

Представлены результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного на базе Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина (Больницы Боткина). В исследование были включены пациенты, получающие программный гемодиализ, госпитализированные с 1 апреля 2020 г. по 01 апреля 2021 г. Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз COVID-19, хроническая болезнь почек 5D стадии (ХБП 5D). В исследование не включались пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата, а также случаи острого почечного повреждения (ОПП).

В качестве первичной конечной точки исследования выбран исход госпитализации: выписка/перевод или 28-дневная (внутригоспитальная) смерть. В качестве вторичных конечных точек рассматривались смерть в течение 6 мес. после выписки и развитие осложнений, связанных с COVID-19, в этот период. Также оценивалось влияние различных факторов на тяжесть течения заболевания (нахождение в стационаре более 18 дней и/или нахождение в отделении интенсивной терапии как минимум 1 день и/или развитие пневмонии 3–4 стадии и осложнений).

Сбор клинико-анамнестических данных осуществлялся путем анализа электронных и архивных историй болезни. Для оценки вторичных исходов проанализированы базы данных ковидных госпиталей, в которые осуществлялась маршрутизация пациентов на ПГД: Городская Мариинская больница и Городская больница № 15, а также анкетирование докторов диализных центров, в которых пациенты получали ПГД амбулаторно.

В исследование включено 510 пациентов. Возраст варьировал от 18 до 89 лет, средний возраст составил $57,8 \pm 14$ лет, мужчины — 59,5%. Длительность госпитализации колебалась от 1 до 96 дней, средний койко-день $17,6 \pm 10,6$ дней. Диагноз но-

вой коронавирусной инфекции подтверждался положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 и/или типичными изменениями в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). ПЦР-негативные пациенты (8,4%), которым нельзя было исключить диагноз COVID-19, т.е. имеющие высокую степень подтверждения новой коронавирусной инфекции по КТ ОГК и обязательные характерные для вирусной инфекции лабораторные изменения, также были допущены до участия в исследовании. На момент включения в исследование все пациенты получали лечение ПГД. К исследованию также были допущены пациенты, находящиеся в «вводном периоде в ПГД», т.е. с диализным стажем менее 3 месяцев (5,7%). Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет был указан у 24% пациентов, ожирение зарегистрировано у 4,3% пациентов.

В ходе госпитализации все пациенты получали различные схемы лечения, из которых были выделены 4 основные: Т-0 — монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-1 — комбинация гидроксихлорохина и противовирусного препарата лопинавир/ритонавир; Т-2 — комбинация ГКС, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 — основная схема и моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6 или его рецепторы.

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сравнение количественных параметров, таких как: возраст, количество дней госпитализации (койко-день), дней в отделении интенсивной терапии, лабораторные показатели крови: уровень Д-димера в начале и в конце госпитализации (1 и 2), глюкозы (оценивался уровень глюкозы крови при поступлении для верификации исходного нарушения углеводного обмена), интерлейкина-6 (1 и 2), прокальцитонина (1 и 2), лимфоцитов и тромбоцитов (оценивался минимальный уровень как критерий тяжести вирусной инфекции), лейкоцитов и нейтрофилов (оценивался максимальный уровень как критерий тяжести воспалительного процесса), С-реактивного белка (СРБ) (1 и 2), креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (1 и 2), фибриногена, ферритина (1 и 2) в группах выживших и умерших пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному.

Частотные характеристики качественных показателей: пол, применение инвазивной вентили-

ляции легких (ИВЛ), развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наличие сахарного диабета (СД), наличие ожирения (зарегистрированного в сопутствующих заболеваниях), наличие осложнений: сердечно-сосудистых (острый инфаркт миокарда, острые нарушения ритма и др.), со стороны желудочно-кишечного тракта (вирусопосредованные поражения, а именно тяжелые энтериты, энтеропатии); осложнения, связанные с COVID-19, — тромбозы и следующая за ними нарушенная функция ЖКТ (некротический энтерит, колит); осложнения терапии — АБ-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит), септических, макротромботических (тромбоз сосудистого доступа), степень изменений (стадия пневмонии) по данным компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки и их динамика, оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Принципиально значимые пороговые значения лабораторных показателей лимфоцитов, СРБ, ферритина и ЛДГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов риска смерти, были получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Полученные таким способом значения затем проверялись, и оценивалось отношение рисков по стандартным формулам доказательной медицины.

Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ).

Результаты исследования

Госпитальная летальность (28-дневная) в общей когорте наблюдения ($n=510$) составила 16,05%, если суммировать ее с летальностью в отдаленном периоде до 6 месяцев после выписки из стационара, то она составит уже 22%. В отделении реанимации находилось 18% пациентов, и у 8,2% функция дыхания протезировалась инвазивной вентиляцией легких (ИВЛ). Соответственно, смертность среди пациентов реанимации достигла 62,7%, среди пациентов, находившихся на ИВЛ, — более 86%. Из 510 обследуемых у 35 был диагностирован ОРДС, летальность в этой группе составила 94,3%. Если сравнивать с демографическими данными общей популяции пациентов Больницы Боткина, не находящихся на ПГД, то среди гемодиализных пациентов преобладают мужчины (59,5% vs 48,2%), значимых различий по возрасту не было. Пациенты на ПГД дольше находились в стационаре (17,5 койко-дней vs 14,5 койко-дней). Госпитальная летальность в общей популяции Больницы Боткина была значительно меньше и составила 6,5%, как и умерших в ОРИТ — 33,8% и на ИВЛ — 47,6% (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика
демографических данных и показателей
смертности в группах гемодиализных пациентов
и пациентов общей популяции**

Показатель	Общая популяция	Пациенты на ПГД
Мужчины, (%)	48,2%	59,5%
Женщины, (%)	56,4%	40,5%
Средний возраст, лет	52,3	57,7
Средний койко-день	14,5	17,5
В ОРИТ находилось, % (умерло, %)	13% (33,8%)	18% (62,7%)
На ИВЛ находилось, % (умерло, %)	6,5% (47,6%)	8,2% (86,05%)
ОРДС, абс. (умерло, %)		35 (94,3%)
Летальность внутриспитальная (28-дневная)	6,4%	16,05%
Летальность общая (с учетом отделенных исходов)		22,7%

Сравнение основных клинико-демографических и лабораторных параметров групп первичного исхода — Исход 1 (28-дневная летальность) не выявило статистической значимости по полу и наличию в сопутствующих заболеваниях сахарного диабета (СД). Статистически различались группы по возрасту, и в дальнейшем при ранжировании результатов удалось получить разницу у пациентов старше 65 лет. Сравнение длительности нахождения в стационаре (койко-дня) показало даже обратную взаимосвязь: у умерших он был значительно меньше. Среди лабораторных показателей уровень исходного прокальцитонина крови (РСТ 1), креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) и фибриногена также не показали статистической разницы (табл. 2).

Значимую разницу ($P < 0,001$) показали следующие лабораторные показатели крови (см. табл. 2): Д-димер (как исходный, так и в конце госпитализации), глюкоза крови при поступлении в стационар, интерлейкин-6 (как исходный, так и в конце госпитализации), лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы,

Таблица 2

Сравнение основных клинико-демографических данных и лабораторных показателей в группах гемодиализных пациентов с различными госпитальными исходами (выжившие/умершие)

Показатель	Характеристики	Выжившие		Умершие		P
		N	Значение	N	Значение	
Возраст (лет)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	428	56,61 $\pm$ 13,87 18 $\div$ 89 58 (46,5;67)	82	63,74 $\pm$ 12,83 26 $\div$ 85 64 (59;73)	$P < 0,01$
Длительность госпитализации (дней)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	428	18,26 $\pm$ 10,34 1 $\div$ 96 17 (13;21)	82	14,05 $\pm$ 11,53 0 $\div$ 48 10,5 (6;18)	$P < 0,01$
Длительность дней в ОРИТ (суток)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	428	0,5 $\pm$ 2,43 0 $\div$ 30 0(0; 0)	82	4,49 $\pm$ 5,06 0 $\div$ 21 3(0; 7)	$P < 0,001$
Д-димер 1 (мкг/мл)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	341	1,58 $\pm$ 2,45 0,09 $\div$ 21,2 0,79(0,38; 1,66)	61	2,66 $\pm$ 3,47 0,18 $\div$ 20 1,74(1,01; 3,2)	$P < 0,001$
Д-димер 2 (мкг/мл)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	266	1,61 $\pm$ 2,69 0,01 $\div$ 27,1 0,78(0,37; 1,97)	61	4,23 $\pm$ 5,17 0,17 $\div$ 20,8 2,72(1,3; 4,57)	$P < 0,001$
Глюкоза (ммоль/л)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	423	5,96 $\pm$ 3,8 1,2 $\div$ 56,0 5,0(4,6; 6,0)	78	7,69 $\pm$ 4,89 3,0 $\div$ 30,7 6,15(5,0; 8,6)	$P < 0,001$
Интерлейкин-6 в крови 1 (пг/мл)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	236	39,99 $\pm$ 84,67 0,3 $\div$ 840,7 14,1(4,4; 34,7)	44	80,6 $\pm$ 112,5 1,8 $\div$ 500,6 41,3(11,6; 102,9)	$P < 0,001$
Интерлейкин-6 в крови 2 (пг/мл)	M $\pm$ s.d min $\div$ max Me (LQ; UQ)	66	32,24 $\pm$ 81,52 0,1 $\div$ 539,4 9,8(3,24; 23,7)	24	165,4 $\pm$ 208,7 0,7 $\div$ 652 50,2(21,3; 299,6)	$P < 0,001$

Окончание таблицы 2

Показатель	Характеристики	Выжившие		Умершие		P
		N	Значение	N	Значение	
Прокальцитонин 1 (нг/мл)	M $\pm$ s.d	43	11,8 $\pm$ 35,96	44	10,79 $\pm$ 20,52	P<0,01
	min $\div$ max		0,05 $\div$ 181,2		0,12 $\div$ 114,6	
	Me (LQ; UQ)		1,22(0,52; 6,33)		3,55(1,48; 8,87)	
Прокальцитонин 2 (нг/мл)	M $\pm$ s.d	19	2,14 $\pm$ 6,64	25	17,85 $\pm$ 33,89	P<0,005
	min $\div$ max		0,2 $\div$ 0,0		0,07 $\div$ 153,68	
	Me (LQ; UQ)		1,0(0,6; 5,0)		4,3(2,09; 17,69)	
Лимфоциты (%)	M $\pm$ s.d	427	16,3 $\pm$ 10,37	77	4,4 $\pm$ 3,8	P<0,001
	min $\div$ max		0,6 $\div$ 71,0		0,7 $\div$ 19,3	
	Me (LQ; UQ)		15,59,3; 21,8)		3,4(2,1; 4,8)	
Лейкоциты (*10)	M $\pm$ s.d	426	8,5 $\pm$ 4,37	77	17,21 $\pm$ 10,89	P<0,001
	min $\div$ max		1,13 $\div$ 31,4		2,45 $\div$ 57,5	
	Me (LQ; UQ)		7,42(5,5; 10,38)		14,1(8,98; 22,1)	
Нейтрофилы (%)	M $\pm$ s.d	424	73,26 $\pm$ 13,8	76	91,43 $\pm$ 6,12	P<0,001
	min $\div$ max		7,9 $\div$ 96,3		68,5 $\div$ 97,8	
	Me (LQ; UQ)		74,8(65,05; 83,1)		93,55(89,85; 95,5)	
Тромбоциты (*10)	M $\pm$ s.d	424	173,05 $\pm$ 64,86	76	132,79 $\pm$ 74,39	P<0,001
	min $\div$ max		17 $\div$ 464		6 $\div$ 407	
	Me (LQ; UQ)		163,5(127; 212,5)		124,5(79,5; 173)	
ЦРБ 1 (мг/л)	M $\pm$ s.d	423	86,46 $\pm$ 108,1	78	184,92 $\pm$ 142	P<0,001
	min $\div$ max		0,4 $\div$ 546		5,4 $\div$ 566,9	
	Me (LQ; UQ)		44,4(13; 119,7)		161,162,8; 270,5)	
ЦРБ 2 (мг/л)	M $\pm$ s.d	379	29,82 $\pm$ 44,8	67	163,13 $\pm$ 185,43	P<0,001
	min $\div$ max		0,2 $\div$ 369,8		2,8 $\div$ 760	
	Me (LQ; UQ)		14,5(4; 34,1)		79,2(43,6; 221,2)	
КФК (Ед/л)	M $\pm$ s.d	364	203,7 $\pm$ 252,9	64	440,5 $\pm$ 567,5	P<0,001
	min $\div$ max		11 $\div$ 2020		26 $\div$ 3152	
	Me (LQ; UQ)		120(63,15; 235)		231,5(112,5; 532)	
КФК-МВ (Ед/л)	M $\pm$ s.d	87	25,6 $\pm$ 40,8	16	27,58 $\pm$ 16,87	P<0,001
	min $\div$ max		5 $\div$ 334		9,7 $\div$ 75,5	
	Me (LQ; UQ)		15,9(11,8; 24,7)		24,15(15,3; 35,3)	
ЛДГ 1 (Ед/л)	M $\pm$ s.d	397	322,9 $\pm$ 192	73	585,3 $\pm$ 655,1	P<0,1
	min $\div$ max		78 $\div$ 1823		131 $\div$ 4860	
	Me (LQ; UQ)		269(209; 359)		383(279; 650)	
ЛДГ 2 (Ед/л)	M $\pm$ s.d	289	269,3 $\pm$ 138,8	55	1107 $\pm$ 2283,4	P<0,001
	min $\div$ max		118 $\div$ 1271		11,6 $\div$ 16910	
	Me (LQ; UQ)		234(190; 295)		623,2(369; 986)	
Фибриноген (г/л)	M $\pm$ s.d	203	5,45 $\pm$ 1,47	64	5,8 $\pm$ 2,1	P<0,1
	min $\div$ max		1,8 $\div$ 9,7		1,8 $\div$ 10,8	
	Me (LQ; UQ)		5,43(4,4; 6,56)		5,6(4,47; 7,06)	
Ферритин 1 (мкг/л)	M $\pm$ s.d	206	1021,4 $\pm$ 856,8	35	1716,1 $\pm$ 1009,6	P<0,001
	min $\div$ max		6 $\div$ 4938,4		93,9 $\div$ 4935,5	
	Me (LQ; UQ)		718,7(353,2; 1547,9)		1806,6(859,1; 2213)	
Ферритин 2 (мкг/л)	M $\pm$ s.d	109	975,67 $\pm$ 692,6	14	2587 $\pm$ 2367,4	P<0,001
	min $\div$ max		5,5 $\div$ 3385,7		232,9 $\div$ 9997,8	
	Me (LQ; UQ)		812(431,7; 1403)		2066,3(1654; 2742)	

тромбоциты, СРБ (как исходный, так и в конце госпитализации), ЛДГ (как исходный, так и в конце госпитализации), ферритин (как исходный, так и в конце госпитализации). Прокальцитонин показал разницу только при сравнении показателей в конце госпитализации (РСТ 2).

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (Исход 1) проведен расчет отношения шансов (ОШ) для ряда показателей и характеристик пациентов (табл. 3). Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей ОРДС (ОШ 143,78; 95% ДИ 33,4 – 616,2; $p=0,0001$), нахождение на ИВЛ (ОШ 57,96; 95% ДИ 23,1 – 144,5; $p=0,0001$), наличие септических осложнений (ОШ 26,4; 95% ДИ 13,8 – 50; $p=0,0001$), тяжелое течение заболевания (ОШ 25; 95% ДИ 12,9 – 48,2; $p=0,0001$), осложнённое течение заболевания (ОШ 11,6; 95% ДИ 6,8 – 19,7; $p=0,0001$), наличие осложнений со стороны ЖКТ (ОШ 6,5; 95% ДИ 2,28 – 18,4; $p=0,0007$), наличие ожирения (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,0 – 6,5; $p=0,039$).

Таблица 3

Оценка факторов риска, ассоциированных с внутригоспитальной летальностью (Исход 1)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины	1,31	0,79; 2,0	$p=0,25681$
Сахарный диабет	1,50	0,88; 2,5	$p=0,12527$
Ожирение	2,57	1,0; 6,5	$p=0,03938$
ИВЛ	57,96	23,1; 144,5	$p=0,0000$
ОРДС	143,78	33,4; 616,2	$p=0,0000$
Возраст (старше 65 лет)	1,82	1,13; 2,94	$p<0,001$
Сердечно-сосудистые осложнения	1,5	0,75; 2,97	$p=0,14256$
ЖКТ-осложнения	6,5	2,28; 18,4	$p=0,00007$
Септические осложнения	26,4	13,8; 50,0	$p=0,0000$
Тромбоз АВФ	1,4	0,4; 5,2	$p=0,14123$
Осложненное течение	11,6	6,8; 19,7	$p=0,0000$
Тяжелое течение	25	12,9; 48,2	$p=0,0000$

Принципиально значимые пороговые значения лабораторных показателей лимфоцитов, СРБ, ферритина и ЛДГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов риска смерти, были получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Полученные таким способом значения затем проверялись, и оценивалось отношение рисков (ОШ) по влиянию на конечные точки исследования (Исход 1) (табл. 4).

Таблица 4

Оценка лабораторных факторов риска, ассоциированных с внутригоспитальной летальностью (Исход 1)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Лимфопения $< 5,75\%$	29,28	15,4; 55,7	$p=0,00000$
ЦРБ $1 > 150$ мг/л	5,36	3,2; 8,9	$p=0,00000$
Ферритин $1 > 1339$ мкг/л	5,22	2,4; 11,3	$p=0,00000$
ЛДГ > 622 Ед/л	7,03	3,61; 13,48	$p=0,00001$

Проведен расчет ОШ и по тяжести поражения легких как фактора неблагоприятных исходов COVID-19. Риск каждой более высокой степени поражения оценивался по отношению к предыдущей, что более наглядно демонстрирует четкую зависимость неблагоприятных исходов от степени распространения патологического процесса в легких. Также оценены ОШ для заключений, которые можно объединить в один комплекс проявлений синдрома гипергидратации, без признаков вирусной пневмонии, и отдельно рассчитано ОШ для случаев, когда динамика заключений рентгенографии или компьютерной томографии легких была отрицательной (увеличение степени поражения) (табл. 5)

При сравнении влияния основных 4 схем лечения на Исход 1 не было выявлено разницы в отношении госпитальной смертности среди пациентов, получающих две основные схемы лечения Т-1 и Т-2 (15,8% vs 15,7%). Значимые различия ($p=0,0001$)

Таблица 5

Оценка влияния степени поражения легочной ткани по данным КТ или Rg легких на госпитальную летальность (Исход 1)

Степень поражения по КТ	ОШ	95% ДИ	p	Степень поражения по Rg	OR	95% ДИ	p
КТ 1	0,55	0,12; 2,44	$p=0,0000$	Rg 1	7,67	1,7; 34,1	$p=0,0000$
КТ 2	2,89 (1,6*)	1,0; 8,1	$p=0,0000$	Rg 2	1,52	0,63; 3,6	$p=0,03$
КТ 3	3,11	1,4; 6,9	$p=0,0000$	Rg 3	2,32	0,7; 7,3	$p=0,0001$
КТ 4	6,0 (30,0*)	1,4; 26,4	$p=0,0000$	Rg 4	13,75	1,45; 130,2	$p=0,0000$
Отрицательная динамика по КТ или Rg	3,08	1,56; 6,0	$p=0,00067$	Rg гипер-гидратация	8,65	1,3; 56,9	$p=0,0000$

появлялись при сравнении со схемами Т-0 и Т-4, при которых зарегистрирована смертность 8,8% и 85,7% соответственно (рис. 1).

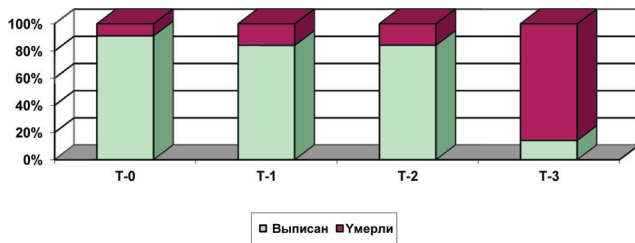


Рис. 1. Гистограмма влияния различных схем лечения на первичные конечные точки (госпитальная смерть): Т-0 — комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир; Т-1 — монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-2 — комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 — моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6

Сравнение основных клинико-демографических и лабораторных параметров групп вторичного исхода — Исход 2 (осложнившиеся: выжившие с осложнениями или с их развитием в течение 6 месяцев после выписки; умершие в течение 6 месяцев после выписки) не выявило статистической значимости по полу. Статистическое различие отмечалось по возрасту в группе умерших $64,7 \pm 11,8$ лет по сравнению с группой выживших в течение 6 месяцев после выписки $55,3 \pm 13,8$ и группой осложнившихся $57,4 \pm 13,5$ лет. Сравнение длительности нахождения в стационаре (койко-дня) так же, как и при изучении первичных исходов, показало обратную взаимосвязь: у умерших она была значимо меньше, чем у обеих групп выживших ($14,98 \pm 7,42$ vs $18,52 \pm 10,52$). Среди лабораторных показателей значимо не различались среди умерших, выживших без последствий и выживших с осложнениями по уровню глюкозы крови, лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, ЛДГ, фибриногена, КФК, КФК-МВ и ферритина. Уровень исходного прокальцитонина крови (РСТ 1) был значимо ниже ($P < 0,01$) у умерших, чем у выживших без и с осложнениями ($3,9 \pm 5,7$ vs $12,35 \pm 37,32$ и $18,42 \pm 49,79$ нг/мл соответственно). Значимую разницу среди всех выживших и умерших ($P < 0,001$) показали: Д-димер, как исходный, так и в конце госпитализации ($2,43 \pm 2,98$ vs $1,52 \pm 2,54$ мкг/мл для Д-димера 1 и $3,3 \pm 4,42$ vs $1,31 \pm 1,77$ мкг/мл для Д-димера 2), интерлейкин-6 в конце госпитализации ($104,23 \pm 199,82$ vs $28,26 \pm 60,86$ пг/мл), уровень СРБ 1 в конце госпитализации ($54,54 \pm 73,49$ vs $26,13 \pm 39,65$ мг/л).

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (Исход 2) проведен расчет отношения шансов (ОШ) для ряда показателей и характери-

стик пациентов (табл. 6). Наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей: наличие ЖКТ осложнений (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,0 – 57,7; $p = 0,03$), уровня исходного ЛДГ крови 622 Ед/л (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,63 – 13,63; $p = 0,0086$), осложнённое течение заболевания (ОШ 4,05; 95% 1,97 – 8,33; $p = 0,003$), тяжелое течение заболевания (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,17 – 5,0; $p = 0,03$).

Таблица 6

Оценка факторов риска, ассоциированных с внегоспитальной летальностью (Исход 2)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Тяжелое течение	2,4	1,17; 5,0	$p = 0,03$
Осложнения ЖКТ	7,7	1,0; 57,7	$p = 0,03$
Осложненное течение	4,05	1,97; 8,33	$p = 0,0003$
ЛДГ > 622 Ед/л (для исхода 2)	4,7	1,63; 13,63	$p = 0,0086$

При сравнении влияния основных 3 схем лечения (схема Т-3 была зафиксирована только у 1 выжившего) на Исход 2 не было выявлено разницы в отношении внегоспитальной смертности. Развитие осложнений после выписки из стационара наблюдались значительно чаще при применении схемы Т-1 (комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир) (рис. 2).

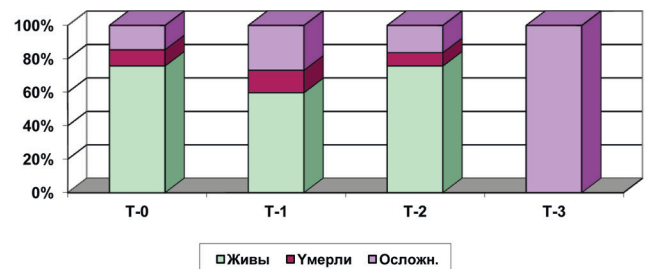


Рис. 2. Влияния различных схем лечения на вторичные конечные точки (внегоспитальная смерть, осложнения после выписки): Т-0 — комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир; Т-1 — монотерапия антибактериальным препаратом, в подавляющем большинстве азитромицин; Т-2 — комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата; Т-3 — моноклональные антитела, блокирующие ИЛ-6

Далее представлены результаты анкетирования диализных центров г. Санкт-Петербурга и анализ базы данных госпитализированных диализных пациентов в ковидные госпитали города за отчетный период. На рисунке 3 отражена частота осложнений после выписки пациентов, где с большей частотой встречаются легочные осложнения и осложнения со стороны ЖКТ. На рисунке 4 представлена частота известных причин смерти



Рис. 3. Детализация внегоспитальных исходов (> 28 дней до 6 мес.)

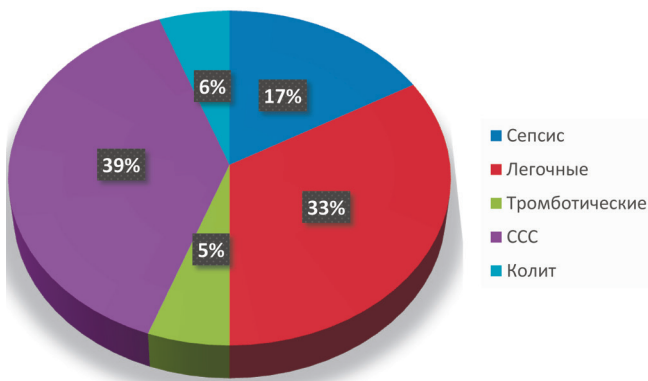


Рис. 4. Частота внегоспитальных причин смерти (> 28 дней до 6 мес.)

диализных пациентов в течение 6 месяцев после выписки. Наиболее частыми стали острые сердечно-сосудистые катастрофы и легочные заболевания (в основном, прогрессирование дыхательной недостаточности, повторные пневмонии).

Обсуждение

Первые месяцы пандемии COVID-19 показали немаловажную прогностическую пользу выявления факторов риска инфицирования и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции. Крупнейшие систематические обзоры и мета-анализы, проводимые среди общей популяции заболевших НКИ, выявили такие наиболее значимые факторы неблагоприятного течения заболевания, как коморбидные состояния: иммуносупрессия (коэф. 53,9), диабет (23,4), опухолевое заболевание (23,4), сердечно-сосудистые заболевания (19,6) и гипертензию (5,1). [19]

Из наиболее значимых демографических факторов выделяют возраст — увеличение риска на каждые 10 лет (OR 1,8, 95% ДИ 1,54–2,1) и мужской пол (OR 1,72, 95% ДИ 1,5–1,98). Среди наиболее значимых лабораторных маркеров риска неблагоприятного исхода и тяжести течения заболевания авторы выделили высокий уровень

прокальцитонина (OR 12,42, 95% ДИ 7,18–21,5), маркеры повреждения миокарда (OR 10,89, 95% ДИ 5,39–22,04), лейкоцитоз (OR 4,06, 95% ДИ 2,7–6,12), высокий уровень лактата (OR 3,66, 95% ДИ 2,26–5,94), тромбоцитопению (OR 5,43, 95% ДИ 2,55–11,56), повышение Д-димера (OR 4,81, 95% ДИ 3,15–7,34), ЛДГ (OR 4,09, 95% ДИ 1,18–14,17), ЦРБ (OR 6,6, 95% ДИ 3,36–12,99), лимфопению (OR 3,57, 95% ДИ 2–6,67) как показатели гипервоспаления, прогрессирования синдрома активации макрофагов, присоединения сердечно-сосудистых и бактериально-септических осложнений [20].

В первый год пандемии НКИ опубликовано большое количество работ, посвященных исследованию факторов риска неблагоприятного течения и исходов COVID-19, в том числе и у пациентов получающих программный гемодиализ. По мере распространения инфекции увеличивались и масштабы проводимых исследований: от локальных с десятками участвующих до мультинациональных с включением нескольких тысяч пациентов.

Самое первое исследование, посвященное течению и клиническим исходам у пациентов на ПГД, опубликовано в Ухане, КНР. Из 36 пациентов 11 (30,5%) умерли. Ни один из классических факторов сердечно-сосудистого риска в общей популяции не был связан с более высокой смертностью. Однако более длительный диализный стаж (коэффициент риска 1,008 (95% ДИ 1,001–1,015) в год), повышенный уровень ЛДГ (1,006 (1,001–1,011)) и более низкое количество лимфоцитов (0,996 (0,992–1,000) через неделю после начала клинической картины были связаны с более высоким риском смертности [21]. Похожие результаты были получены в одном небольшом исследовании испанских авторов, куда было включено 36 диализных пациентов. Статистически значимыми маркерами неблагоприятного исхода оказались только лимфопения и высокий уровень ЛДГ [22]. Также одним из первых свое наблюдение опубликовали нефрологи из региона г. Брешиа, где общий уровень смертности для всей когорты (94 пациента) составил 29%. Лихорадка, кашель и С-реактивный белок выше 50 мг/л были связаны с более высоким риском смерти. [23] В исследовании профессора Зенлтынь-Абрамова и соавт. московской больницы № 52 среди 85 включенных диализных пациентов с НКИ общая летальность — 43,5%, среди пациентов ОРИТ — 75%, на ИВЛ — 89%. Получены следующие отношения шансов (ОШ): ИВЛ (ОШ 31; 95% ДИ 8–121; $p=0,0001$), КВС (ОШ 8,3; 95% ДИ 2,5–28; $p=0,0001$), ССИ ≥ 6 баллов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,6–11,2; $p=0,002$), ФВЛЖ $\leq 45\%$ (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,3–11,3; $p=0,018$) [24].

Похожие результаты показали и более поздние и масштабные исследования. Так, при изучении 28-дневной летальности от COVID-19 в европей-

ской популяции пациентов на заместительной почечной терапией смертность у 3285 пациентов, получающих диализ, составила 20,0% (95% доверительный интервал 18,7%–21,4). Выявлен повышенный риск смертности у пожилых пациентов и пациентов мужского пола, получающих диализ [25]. В ретроспективном исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 13 клиник Нью-Йорка с 1 марта 2020 г. по 27 апреля 2020 г., оценили первичный исход (смерть в больнице) и вторичные исходы (ИВЛ и продолжительность пребывания) у 10 482 пациентов с COVID-19, 419 из которых находились на ПГД. Пациенты с тХПН были старше, имели больший процент самоидентифицированных как черные и больше сопутствующих заболеваний. Независимыми факторами риска госпитальной смерти у пациентов с тХПН были повышенный возраст, нахождение на ИВЛ, лимфопения и повышенный ферритин сыворотки крови [15]. Наконец, в большом мультинациональном когортном ретроспективном исследовании (обсервационный период с 1 марта по 3 июля 2020 г.), было включено 1259 диализных пациентов, инфицированных COVID-19. Смертность составила 22%. Из факторов риска смерти выделили доступ для диализа, кроме артериовенозной фистулы, высокий индекс коморбидности (CCI), и все те же: возраст 70 лет и старше, мужской пол, ИБС [16].

В нашем исследовании мы подтвердили общие опасения в отношении пожилых мужчин (59,5%) для исхода заболевания, но, учитывая, что процентное соотношение мужчин в общей диализной популяции города на момент начала исследования составляло 56,1%, мужской пол нельзя считать фактором риска неблагоприятных исходов пациентов на программном гемодиализе. Летальность среди диализных пациентов составила 16%, что несколько меньше, чем в среднем по европейским странам, но значительно больше летальности в общей популяции больных в стационаре (6,5%), что еще раз подтверждает определение ХБП как самостоятельный фактор риска неблагоприятного течения и исходов COVID-19. Летальность же больных в отделениях интенсивной терапии и на ИВЛ была особенно высока и значительно выше летальности в общей популяции, а развитие респираторного дистресс-синдрома практически не оставляло шансов на выживание пациентов на ПГД. Обременительным для данной популяции пациентов является более длительное нахождение в стационаре по сравнению с пациентами без ХБП, что также само по себе может в определенной степени являться фактором риска в силу нарушения пациентом привычной диеты, образа жизни, режима диализа, иногда приема всех необходимых медикаментов и т.д.

При сравнении когорт умерших и выживших пациентов (28-дневная летальность) мы также не

нашли статистической разницы по полу в подтверждение исключения этого параметра из факторов риска. Не было разницы в когортах и по наличию или отсутствию сахарного диабета в сопутствующих заболеваниях, но, учитывая некоторые предвзятости в отношении указания всего спектра сопутствующих заболеваний в электронной медицинской карте в период разгара пандемии, мы проконтролировали данный параметр по уровню глюкозы крови при поступлении в стационар как признак нарушения углеводного обмена. Как раз исходно более высокий уровень глюкозы чаще встречался у умерших больных, что, с одной стороны, можно трактовать как возможное отнесение сахарного диабета к факторам риска неблагоприятных исходов, а с другой стороны, гипергликемия является одним из критериев тяжести воспалительной реакции, и поступление пациента в стационар с более высоким уровнем глюкозы может лишь свидетельствовать о более выраженном воспалительном ответе. В когорте умерших меньшую длительность госпитализации можно объяснить скоротечностью исхода у более тяжелых и терминальных пациентов. Наличие ожирения в сопутствующих заболеваниях было сопряжено с большими шансами смерти. Не удалось параллельно оценить влияние данного фактора по индексу массы тела в силу некоторых ограничений в ретроспективной оценке данного параметра.

В представленном исследовании мы оценили большой спектр лабораторных маркеров в отношении влияния на исходы НКИ в диализной популяции. В отличие от общей популяции больных, где уровень прокальцитонина и маркеров сердечного повреждения имели самые большие риски, в нашем исследовании эти показатели не имели статистической разницы среди выживших и умерших. Но увеличение прокальцитонина в динамике закономерно было присуще умершим пациентам. Так же, как в общепопуляционных исследованиях и других исследованиях пациентов ПГД, в нашем анализе была обнаружена сильная статистическая связь неблагоприятных исходов в отношении таких лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19, как: увеличение Д-димера, ЦРБ, интерлейкина-6, ферритина, ЛДГ, как исходных, так и в динамике; лимфопения и тромбоцитопения; лейкоцитоз и нейтрофилия как показатели присоединения бактериально-септических осложнений. Как известно, для диализной популяции характерны более высокие исходные показатели ЦРБ, ЛДГ и особенно ферритина. Для этих лабораторных маркеров мы нашли пороговые значения более достоверного увеличения отношения шансов неблагоприятных исходов (см. табл. 4): для ферритина пороговым значением оказался уровень 1339 мкг/л, а самый большой риск, как и в

большинстве других исследованиях, был получен в отношении развития лимфопении (ОШ 29) как показателя тяжести вирусной инфекции.

При оценке шансов неблагоприятного исхода в зависимости от наличия различных осложнений НКИ, к удивлению, сердечно-сосудистые осложнения, такие как ОИМ, острые нарушения ритма, миокардиты не показали значимой разницы. К еще большему удивлению, не было разницы и в отношении развития внутригоспитального тромбоза сосудистого доступа (артериовенозной фистулы), что само по себе несет целый ряд urgentных и опасных процедур для пациента. Самым грозным для летального исхода оказалось бактериально-септическое осложнение НКИ. Но здесь есть ограничение данного анализа: COVID-19 сам по себе имеет септический вариант течения, который является прогностически крайне неблагоприятным, но ретроспективно по данным электронной медицинской карты разграничить такой вариант течения и присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием сепсиса оказалось крайне затруднительно.

При оценке шансов неблагоприятного исхода в зависимости от степени распространенности патологического процесса в легочной ткани по данным КТ и Rg, в целом, были получены закономерные результаты с достоверно значимым возрастанием ОШ при увеличении каждой степени пневмонии относительно предыдущей. Но были также выявлены интересные результаты. Так, один из самых высоких ОШ определялся для описаний рентгенологической картины синдрома гипергидратации (выпот в плевральных полостях, застойные явления в легких вплоть до картины отека легких). И это отражено в национальных рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции о недопущении развития так называемого синдрома «влажных легких» у диализных пациентов. Также высокий риск смерти выявлен при обнаружении даже первой стадии пневмонии по данным рентгенографии, тогда как обнаружение первой стадии пневмонии по данным КТ даже имело обратное отношение шансов. Возможно, даже самые незначительные изменения в легких, обнаруженные при компьютерной томографии, в силу большей чувствительности метода могли быть описаны как признаки вирусной пневмонии.

Большие сложности и ограничения представились при оценке терапевтических схем лечения на исходы заболевания, начиная с выделения этих схем и заканчивая областью их применения. Так, самые неблагоприятные исходы получились у больных, которым к основной схеме лечения добавляли блокаторы рецепторов ИЛ-6. Такие неутешительные результаты, скорее всего, обусловлены немногочисленной группой диализных пациентов

с данной схемой лечения в нашем исследовании ввиду ограничения для них применением блокаторов ИЛ-6 в нашем стационаре в первые месяцы пандемии (отсутствие данной группы препаратов в рекомендациях для диализных пациентов и отсутствие разрешения для пациентов с СКФ менее 30 мл/мин). Поэтому зачастую блокаторы ИЛ-6 для наших пациентов применялись как терапия отчаяния. Отдельно была выделена группа со схемой лечения одним антибактериальным препаратом (азитромицин). В данной группе получен самый низкий показатель смертности, т.к. область применения для данной схемы, вероятнее всего, ограничивалась пациентами с бессимптомным и легким течением НКИ. При сравнении двух основных схем лечения (Т-1 комбинация гидроксихлорохина противовирусного препарата лопиновир/ритонавир и Т-2 комбинация глюкокортикоидов, низкомолекулярных гепаринов и антибактериального препарата) разницы в исходах получено не было, вероятно, по причине, что первая схема Т-1 была выведена из рекомендаций по причине своей неэффективности, а схема Т-2 ориентирована на симптоматическое лечение.

При оценке влияния различных факторов на отдаленные исходы (смерть или развитие осложнений в течение 6 месяцев после выписки) наибольшую значимость опять же показали возраст, лабораторные маркеры синдрома активации фагоцитов: ЦРБ, ИЛ-6, ЛДГ, Д-димер, прокальцитонин. А вот при оценке отношения шансов смерти в зависимости от наличия того или иного осложнения больший риск неблагоприятного исхода имели пациенты с осложнениями ЖКТ (в основном, с симптоматикой колита). Это же осложнение сыграло ключевую роль при оценке разницы в отдаленных исходах в зависимости от схем лечения. Если при сравнении двух основных схем Т-1 и Т-2 разницы в смертности также не наблюдалось, то развитие осложнений значимо превалировало при применении схемы Т-1.

Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов, находящихся на диализе, остаются плохо описанными. Длительный синдром COVID-19, определяемый Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) как не разрешающиеся или вновь возникающие симптомы в течение 4 недель после первоначальной инфекции [26], был выявлен у пациентов как с очень легкой, так и с тяжелой формой COVID-19. Основные симптомы включают усталость, одышку, поражение сердца, мышечную боль, головную боль, боль в суставах, нейропсихологические расстройства. Поскольку эти симптомы обычно возникают у пациентов, находящихся на диализе, трудно оценить распространенность длительного COVID. Недавнее исследование с участием 183 выживших паци-

ентов, находящихся на гемодиализе, с 6-месячным наблюдением после острой инфекции не выявило избыточных сердечно-сосудистых заболеваний или смертности, но кахексия и крайняя мышечная слабость наблюдалась у 13% пациентов [27]. В нашем исследовании долгосрочные осложнения и возможные причины смерти мы оценивали путем анкетирования докторов тех диализных центров, где конкретный пациент наблюдается на постоянной основе. Поэтому данные этого анкетирования не могут быть использованы в статистическом анализе в силу высокой субъективности, но могут быть полезны при сравнении для будущих исследований.

Ограничение исследования

В обсуждении результатов уже упоминалось, что не проводилась оценка влияния индекса массы тела по причине отсутствия данных в электронной истории болезни. По причине отсутствия данных о диализном стаже некоторых пациентов не учитывался и этот фактор, и по этой же причине в исследование были допущены пациенты с диализным стажем менее 3 месяцев. Также выше упоминалось о включении пациентов с возможным септическим вариантом течения НКИ к пациентам с бактериально-септическими осложнениями. Озвучены были и некоторые погрешности с указанием всего спектра сопутствующей патологии в электронной медицинской карте пациентов. Отсюда не учитывался такой важнейший фактор, как индекс коморбидности, и по этой же причине, а также по причине частой гипердиагностики сердечно-сосудистых заболеваний у данной популяции (например, артериальная гипертензия), мы не выделяли отдельно сопутствующую сердечно-сосудистую патологию у диализных пациентов. Были и ограничения с выделением схем лечения, так как за отчетный период полностью сменился спектр используемых препаратов по сравнению с первыми месяцами пандемии, некоторые варианты лечения можно отнести к переходным схемам, также не учитывались дозировки медикаментов.

Заключение

При суммарной оценке влияния на краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов на программном гемодиализе наибольшее влияние оказали осложнения ЖКТ, куда мы внесли вирус-опосредованные поражения, а именно тяжелые энтериты, энтеропатии; осложнения, связанные с COVID-19, — тромбозы и следующая за ними нарушенная функция ЖКТ (некротический энтерит, колит); осложнения терапии — АБ-ассоциированная диарея, псевдомембранозный

колит, состояния, ведущие к транслокационному синдрому [28]. Диарейный синдром для диализных пациентов представляет особую опасность ввиду терминального нарушения регуляции водно-электролитного баланса почками. В отношении таких лабораторных маркеров, как ферритин, ЦРБ, АДГ, были получены пороговые значения значимого увеличения шансов, характерные именно для диализных пациентов. В то же время мы не получили подтверждения неблагоприятного влияния на исходы таких строгих маркеров, как пол, сахарный диабет, уровень прокальцитонина и маркеров сердечного повреждения. Трудно оценивать влияние каких-то схем лечения в силу выраженных ограничений данной оценки, но в целом можно заключить, что за первый год эпидемии терапия оставалась в значительной степени поддерживающая и направлена на профилактику осложнений.

Литература

1. WHO. Novel Coronavirus — China. January 2020. Available online: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>, (accessed 17.05.2020)
2. Reese HE, Wallace M, Wang C, Moeller D, Korpics J. // First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA // *Lancet*. 2020. 395. P. 1137-1144. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620306073>
3. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. Vascular injury and COVID-19-related mortality: What lies below the tip of the iceberg? *Clin Nephrol*. 2020 Jul; 94(1):11-13. doi: 10.5414/CN110217.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
7. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1948-1958. doi:10.1681/ASN.2020050699.
8. Мурашко, М.А. Первая пандемия цифровой эпохи: уроки для национального здравоохранения / М.А. Мурашко // Национальное здравоохранение. — 2020. — № 1(1). — С. 4—8.
9. Hill NR, Fotoba ST, Oke JL et. al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
10. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208.

11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISAR-IC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22; 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470.
14. Tortonesi S., Scriabine I., Anjou L. et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep*. 2020 Sep; 5(9):1535-1544. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.016.
15. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Dec; 98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
16. M. Haarhaus, C. Santos, Others. Risk prediction of COVID-19 incidence and mortality in a large multi-national hemodialysis cohort: implications for management of the pandemic in outpatient hemodialysis settings. *Clin Kidney J*. 2021 Feb 5;14(3):805-813. doi: 10.1093/ckj/sfab037.
17. De Meester J. De Bacquer D. Naesens M. et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a nationwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 385-396. doi: 10.1681/ASN.2020060875.
18. Шилов Е.М. Эпидемиология COVID-19 у больных, получающих заместительную почечную терапию в Российской Федерации: итоги 2020 года / Е.М. Шилов [и др.] // Клиническая нефрология. — 2021. — № 1. — С. 5 — 12.
19. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar; 93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
20. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
21. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv*. 2020 Jun 17; doi:10.1101/2020.02.24.20027201.
22. Alberici F, Delbarba E, Manenti C. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):20-26. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.
23. Goicoechea M, Sanchez C, Mara LA. et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
24. Зелтынь-Абрамов, Е.М. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с Covid-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность. Опыт одного центра / Е.М. Зелтынь-Абрамов // [и др.] Нефрология и диализ. — 2020. — № 22 (Спецвыпуск). — С. 9 — 20.
25. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC. et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.
26. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
27. Chawki S, Buchard A, Sakhi H. et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2021 Sep 27; 15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
28. Винокуров, А.С. Антибиотик-ассоциированный колит у пациентов с COVID-19 — от визуализации к диагнозу / А.С. Винокуров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т.13, № 4. — С. 25 — 34.

References

1. WHO. Novel Coronavirus — China. January 2020. Available online: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>, (accessed 17.05.2020)
2. Reese HE, Wallace M, Wang C, Moeller D, Korpics J. // First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA // *Lancet*. 2020. 395. P. 1137-1144. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620306073>
3. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. Vascular injury and COVID-19-related mortality: What lies below the tip of the iceberg? *Clin Nephrol*. 2020 Jul; 94(1):11-13. doi: 10.5414/CN110217.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
7. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1948-1958. doi:10.1681/ASN.2020050699.
8. Murashko M.A. Pervaya pandemiya cifrovoj e'poxi: uroki dlya nacional'nogo zdravooxraneniya. *Nacional'noe zdravooxranenie*. 2020;1(1):4 — 8. UDK [616.98:578.834.1]-036.21:614.2.
9. Hill NR, Fotoba ST, Oke JL et. al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
10. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208.
11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISAR-IC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22; 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19.

ID-19. J Am Soc Nephrol. 2020; 31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470.

14. Tortonese S., Scriabine I., Anjou L. et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. Kidney Int Rep. 2020 Sep; 5(9):1535-1544. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.016.

15. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020 Dec; 98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.

16. M. Haarhaus, C. Santos, Others. Risk prediction of COVID-19 incidence and mortality in a large multi-national hemodialysis cohort: implications for management of the pandemic in outpatient hemodialysis settings. Clin Kidney J. 2021 Feb 5;14(3):805-813. doi: 10.1093/ckj/sfab037.

17. De Meester J. De Bacquer D. Naesens M. et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. J Am Soc Nephrol. 2021; 32: 385-396. doi: 10.1681/ASN.2020060875.

18. Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M., Mil'chakov K.S., Rumyantseva E.I., Xal'fin R.A. Epidemiologiya COVID-19 u bol'ny'x, poluchayushhix zamestitel'nyu pochechnuyu terapiyu v Rossijskoj Federacii: itogi 2020 goda. Klinicheskaya nefrologiya. 2021;1:5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.1.5-12>.

19. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021 Mar; 93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424.

20. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.

21. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center

in Wuhan China. medRxiv. 2020 Jun 17; doi:10.1101/2020.02.24.20027201.

22. Alberici F, Delbarba E, Manenti C. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Kidney Int. 2020 Jul; 98(1):20-26. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

23. Goicoechea M, Sanchez C, Mara LA. et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. Kidney Int. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

24. Zel'tyn'-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. i soavt. Faktory riska neblagopriyatnogo prognoza u pacientov na programmnom gemodialize s Covid-19. Akcent na serdechno-sosudistuyu komorbidnost'. Opyt odnogo centra. Nefrologiya i dializ. 2020. 22(Speczy'pusk): 9-20. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.

25. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC. et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. Kidney Int. 2020 Dec;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.

26. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021 Jul 26;374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.

27. Chawki S, Buchard A, Sakhi H. et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. Clin Kidney J. 2021 Sep 27; 15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.

28. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Yudin A.L. Antibiotik-associrovannyj kolit u pacientov s COVID-19 – ot vizualizacii k diagnozu. Zhurnal infektologii. 2021;13(4):25-34. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-25-34>.

Авторский коллектив:

Сучков Виктор Николаевич — заведующий отделением гемодиализа Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-921-924-96-10, e-mail: vnsuchkov@mail.ru

Клиценко Ольга Анатольевна — доцент кафедры педагогики, философии и права Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-326-72-01, e-mail: olkl@yandex.ru

Уртаева Кристина Казбековна — врач-нефролог отделения гемодиализа Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-816-86-00, e-mail: kristi.urtava@gmail.com

Авдошина Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист инфекционного отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-953-358-56-71, e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru

БРЕМЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА 2020–2021 ГГ.

Е.А. Дондурей^{1,2}, В.А. Кондратьев^{1,2}, Л.Н. Исанкина², Н.Ю. Каика¹, Ю.А. Гайст², В.В. Есиков², И.М. Косенко^{2,3}, В.А. Казиахмедов^{2,3}, К.В. Пшениснов³, О.В. Забирова², С.И. Дворак², Л.В. Иванова², О.О. Осипова², О.И. Афанасьева¹, Д.А. Лioзнов¹

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

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

The burden of a new coronavirus infection in a Children's multidisciplinary hospital in St. Petersburg 2020–2021

E.A. Dondurei^{1,2}, V.A. Kondratev¹, L.N. Isankina², N.Yu. Kaika¹, Yu.A. Gaist², V.V. Yesikov², I.M. Kosenko^{2,3}, V.A. Kaziakhmedov^{2,3}, K.V. Pshenisnov³, O.V. Zabirova², S.I. Dvorak², L.V. Ivanova², O.O. Osipova², O.I. Afanasyeva¹, D.A. Lioznov¹

¹ Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

² Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: описать бремя COVID-19 в детском многопрофильном стационаре за два года пандемии с учетом возраста, тяжести заболевания, спектра сопутствующей патологии и потребности в интенсивной терапии.

Материалы и методы: проведена оценка 6048 случаев COVID-19 у пациентов до 18 лет, госпитализированных с 26 марта 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Диагноз подтверждался методом полимеразной цепной реакции амбулаторно или после госпитализации с помощью зарегистрированных в РФ диагностических наборов. Представлены особенности работы детского многопрофильного стационара в новых условиях, динамика госпитализации, возрастная характеристика и тяжесть новой коронавирусной инфекции в процессе развития пандемии. Проведен анализ структуры сопутствующей патологии в зависимости от тяжести течения заболевания, а также потребности и объема терапии в отделе реанимации. Установлены частота и основные характеристики детского мультифакторного воспалительного синдрома в условиях стационара, длительной ПЦР-позитивности и ее влияния на продолжительность стационарного лечения детей.

Результаты: распространение SARS-CoV-2 в Санкт-Петербурге потребовало кардинального изменения работы детского многопрофильного стационара. За 2 года пандемии выявлено 4 волны госпитализации детей с новой коронавирусной инфекцией, отличавшиеся продолжительностью, интенсивностью, частотой поражения легких, но не имевшие значимых различий по доле тяжелых форм заболевания (1,7–2,8% случаев). Интенсивная терапия потребовалась в 3,6% случаев, из них лишь в 1/3 – по причине тяжелого течения COVID-19 с объемом поражения легких до 100%. В 1/3

Abstract

Objective: To describe the burden of COVID-19 in a children's multidisciplinary hospital for two years of the pandemic, taking into account of age, severity of the disease, the spectrum of underlying conditions and the intensive care need.

Methods: An assessment of 6048 cases of COVID-19 in patients under 18 years of age hospitalized from March 26, 2020 to December 31, 2021 was carried out. The diagnosis was confirmed by PCR on an outpatient basis or after hospitalization with the help of diagnostic kits registered in the Russian Federation. The features of the work of a children's multidisciplinary hospital in new conditions, the dynamics of hospitalization, age characteristics and new coronavirus (CV) infection severity in the pandemic development process are presented. The analysis of the underlying condition's structure depending on the severity of the disease, as well as the need and volume of therapy in the intensive care unit. The frequency and main characteristics of children's multi-system inflammatory syndrome (MIS-C) in hospital conditions, long-term PCR positivity and its effect on the duration of inpatient treatment of children have been established.

Results: The spread of SARS-CoV-2 in St. Petersburg required a radical change in the work of the children's multidisciplinary hospital. During the two years of the pandemic, four waves of hospitalization of children with new CV were revealed, differing in duration, intensity, and frequency of lung damage, but having no significant differences in the proportion of severe forms of the disease (1.7–2.8% of cases). Intensive therapy was required in 3.6% of cases, of which only 1/3 was due to the severe course of COVID-19 with a lung lesion volume of up to 100%. In 1/3 of cases, patients had risks of developing severe forms and in 1/3 – other pathology. Severe course of new CV was significantly more often accom-

случаев у пациентов имелись риски развития тяжелых форм и в 1/3 — другая патология. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции значимо чаще сопровождалось потребностью в аппаратной респираторной поддержке, антикоагулянтах и противовоспалительной терапии. Предрасполагающими факторами тяжелых форм и неблагоприятных исходов явились: патология центральной нервной системы, генетические заболевания и пороки развития, ожирение, а также хроническая бронхолегочная патология. Летальность в стационаре была зафиксирована только среди детей с тяжелой сопутствующей патологией (0,1% случаев). Детский мультисистемный воспалительный синдром регистрировался значимо чаще у мальчиков (7 из каждых 10 пациентов), составив 1,2% случаев госпитализации детей с новой коронавирусной инфекцией за весь период. Реконвалесцентная ПЦР-позитивность в исходе COVID-19 выявлена у 1/3 детей, значимо чаще во время осенне-зимних волн пандемии и среди пациентов старшего школьного возраста.

Заключение: НКВИ постепенно укрепляет свои позиции в структуре острой респираторной патологии у детей. В ряде случаев инфицирование SARS-CoV-2 сопровождается обширным поражением легких, а также тяжелым системным воспалением самостоятельным или в структуре других инфекционных заболеваний, не исключена индукция дебюта различной соматической патологии. Представленные данные подтверждают необходимость повышенного внимания к детям групп риска неблагоприятных исходов респираторных заболеваний. Все тяжелые случаи COVID-19 у детей требуют персонализированного подхода с учетом имеющихся фоновых заболеваний и возможных вариантов прогрессирования процесса. Детский мультисистемный воспалительный синдром следует рассматривать как синдром системного воспалительного ответа в рамках инфекционного заболевания различной этиологии, дифференцировать с болезнью Кавасаки и дебютом системных заболеваний. Длительная ПЦР-позитивность в исходе COVID-19 требует дальнейшего изучения для решения вопроса о необходимости и характере терапии с целью предотвращения распространения инфекции в популяции.

Ключевые слова: дети, COVID-19, стационар, пневмония, сопутствующая патология, интенсивная терапия, лечение, детский мультисистемный воспалительный синдром, реконвалесцент, вирусная нагрузка, исходы.

Введение

Небывалое глобальное распространение новой респираторной вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, существенно изменило образ жизни и работы каждого без исключения жителя планеты и, конечно, серьезно отразилось на функционировании учреждений здравоохранения, особенно включившихся в работу в «красной зоне» [1–4].

Особенности эпидемического процесса на территории Российской Федерации, предпринятые ограничительные мероприятия позволили российским специалистам в некоторой мере подготовиться к работе с новой патологией, а впоследствии на-

panied by the need for respiratory support, anticoagulants and anti-inflammatory therapy. Contributing factors of severe forms and unfavorable outcomes were: pathology of the central nervous system, genetic diseases and malformations, obesity, as well as chronic bronchopulmonary pathology. Mortality in the hospital was recorded only among children with severe underlying conditions (0.1% of cases). D-MVS was registered significantly more often in boys (7 out of every 10 patients), accounting for 1.2% of cases of hospitalization of children with new CV over the entire period. Convalescent PCR-positivity in the outcome of COVID-19 was detected in 1/3 of children, significantly more often during the autumn-winter waves of the pandemic and among patients of high school age.

Conclusion: New CV is gradually strengthening its position in the structure of acute respiratory pathology in children. Some of SARS-CoV-2 infection cases is accompanied by extensive lung damage, as well as severe systemic inflammation independently or in the other infectious diseases structure, induction of the debut of various somatic pathology is not excluded. The presented data confirm the need for increased attention at high risk of adverse respiratory diseases outcomes children. All severe cases of COVID-19 in children require a personalized approach, taking into account the existing background diseases and possible options for the progression of the process. MIS-C should be considered as a systemic inflammatory response syndrome within the framework of an infectious disease of various etiologies, differentiated with Kawasaki disease and the debut of systemic diseases. The long-term PCR-positivity in the outcome of COVID-19 requires further study to address the need and nature of therapy in order to prevent further spread of infection in the population.

Key words: children, COVID-19, hospital, pneumonia, underlying conditions, intensive care, treatment, MIS-C, convalescence, viral load, outcomes.

копить собственный опыт, в том числе в педиатрической практике [5–8].

Несмотря на общепринятое мнение о меньшей патогенности вируса у детей, врачи стационаров, ведущие прием маленьких пациентов с COVID-19, регулярно сталкивались со случаями тяжелого течения, необходимостью дифференциальной диагностики нового заболевания с другой инфекционной и неинфекционной патологией, а также уникальным для педиатрии явлением — детским мультисистемным воспалительным синдромом (Д-МВС) [9–11]. Причем данный синдром, встречающийся у единичных детей во всем мире, рас-

ценивался как аналог тяжелого течения COVID-19 у взрослых [12].

В условиях невозможности специфической профилактики новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в детском возрасте пристальное внимание уделялось определению групп риска — детям с разнообразной сопутствующей патологией, угрожаемых по тяжелому течению и неблагоприятным исходам COVID-19 [13].

Важнейшей проблемой работы с НКВИ стала лекарственная терапия по причине минимального количества данных об эффективности и безопасности большинства препаратов. Ограничения по применению лекарственных средств всегда осложняли работу педиатров, достигнув своего апогея в период пандемии, когда приходилось использовать препараты, не только запрещенные у детей в принципе, но и при инфекционной патологии в частности. Относительным подспорьем были регулярно обновляемые методические рекомендации с главой об особенностях заболевания у детей. Они содержали минимум информации и неуклонно ссылались на «детские» методические рекомендации, ограничившиеся двумя версиями в начале первого года пандемии.

Таким образом, при выборе терапевтической тактики у детей, особенно с тяжелыми и осложненными формами COVID-19, приходилось экстраполировать данные из взрослых рекомендаций, а также опираться на публикации отечественных и зарубежных авторов. Последние свидетельствовали об эффективности противовоспалительной терапии НКВИ [14]. В отечественных исследованиях продемонстрирована сопоставимая частота назначения различных групп препаратов (противовирусной, антибактериальной, респираторной, кортикостероидной терапии) у детей с различными исходами заболевания, а также высокая доля полипрагмазии [15].

Наконец, серьезно осложняла ведение пациентов с COVID-19 внушительная частота реконвалесцентной ПЦР-позитивности в исходе заболевания, а также вопрос необходимости и продолжительности изоляции таких пациентов с целью предотвращения дальнейшего распространения новой инфекции [16–18].

Таким образом, большинство имеющихся публикаций, посвященных НКВИ у детей, ссылаются на зарубежный опыт работы, ограничены, как правило, немногочисленными наблюдениями и, таким образом, не дают всестороннего понимания проблемы новой инфекции в детской популяции.

Цель исследования — описать бремя COVID-19 в детском многопрофильном стационаре за 2 года пандемии с учетом возраста, тяжести заболевания, спектра сопутствующей патологии и потребности в интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведена оценка 6048 случаев госпитализации пациентов от рождения до 18 лет, госпитализированных в период с 26 марта 2020 г. по 31 декабря 2021 г. в детский многопрофильный стационар г. Санкт-Петербурга, у которых либо амбулаторно (до госпитализации), либо в стационаре (после поступления) была лабораторно подтверждена НКВИ.

Этиологическая диагностика COVID-19 осуществлялась прямым методом — полимеразной цепной реакции (ПЦР). С начала пандемии и до 14.05.2020 г. выявление и идентификация специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителя в мазках из верхних дыхательных путей (ВПД) проводилось в лаборатории особо опасных и вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге методом ПЦР (набор реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦР-2019-nCoV — RG»). С этой целью биологический материал от пациентов (согласно нормативным документам) ежедневно отправлялся в стороннюю организацию, что существенно увеличивало сроки постановки этиологического диагноза.

В дальнейшем, после прохождения необходимых процедур и соответствующих распоряжений, этиологическая диагностика COVID-19 начала проводиться непосредственно в вирусологической лаборатории стационара, что существенно сократило время ожидания результата. Применялись только зарегистрированные в Государственном реестре медицинских изделий на территории Российской Федерации диагностические наборы реагентов (тест-системы) в соответствии с инструкциями по их применению.

Обследование на SARS-CoV-2 проводилось у всех без исключения пациентов, в том числе без симптомов острого респираторного заболевания, направляемых на госпитализацию с хирургической или соматической патологией (с целью предотвращения заноса инфекции на «чистые» отделения).

В зависимости от диагноза направления (НКВИ или контактные), а также длительности реконвалесцентной ПЦР-позитивности пациентам проводились повторные исследования. Кроме того, обязательно обследовались лица, находящиеся в контакте с детьми.

Представлена интенсивность госпитализации пациентов с COVID-19 в детский многопрофильный стационар в течение 2020–2021 гг., в том числе в ОАРИТ с учетом возраста и пола, тяжести заболевания и поражения легких. Проведен

анализ нозологической структуры сопутствующей патологии и ее роли в течении НКВИ у детей. Указаны основные терапевтические подходы и исходы новой инфекции среди педиатрических пациентов. Описана частота реконвалесцентной ПЦР-позитивности у детей по волнам и возрастным группам и ее влияние на продолжительность стационарного лечения.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10 (Stat Soft Inc., США). Полученные качественные показатели сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Продолжительность лечения, возраст и объем поражения легких представлены в виде медианы (25; 75-й процентиль), гипотезу о равенстве которых проверяли U-критерием Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Представление точного значения p ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

Результаты исследования и обсуждение

Одним из наиболее важных и трудоемких разделов работы многопрофильного стационара в условиях пандемии явилась организация потоков пациентов с различной инфекционной и неинфекционной патологией, а также движения сотрудников. Его реализация осуществлялась и регулярно корректировалась согласно действующим на территории Российской Федерации нормативным документам, касающимся организации работы лечебного учреждения в условиях распространения

НКВИ, ее диагностики, лечения и профилактики [19].

В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией уже с 22.01.2020 г. стационар был переведен на строгий противоэпидемический режим. В кратчайшие сроки разработаны алгоритмы маршрутизации пациентов и сотрудников, методология внутренних и внешних коммуникаций, созданы запасы средств индивидуальной защиты, дезинфекции и лекарственных препаратов, актуализирована схема по обращению с медицинскими отходами, проведено обучение по краткосрочным дополнительным профессиональным программам. Немедицинские подразделения, обеспечивающие работу стационара, максимально переведены на удаленную работу, пересмотрен документооборот.

Медицинская сортировка пациентов начиналась на уровне боксированного приемного отделения, откуда дети, не обследованные на SARS-COV-2, направлялись в отделения-фильтры или отделения для контактных с НКВИ, а имеющие положительный результат обследования — в отделения, развернутые для оказания помощи пациентам с НКВИ (рис. 1).

Соответствующее зонирование помещений осуществлялось также в отделении реанимации и интенсивной терапии с учетом наличия двух изолированных палат, а также боксов. Кроме того, на каждом уровне детям была доступна помощь всех необходимых узких специалистов (отоларинголо-



Рис. 1. Маршрутизация пациентов в Детской городской клинической больнице № 5 им. Н.Ф. Филатова

гов, хирургов, неврологов, травматологов). В ряде случаев прибегали к помощи специалистов вне штата с использованием дистанционного консультирования и средств телемедицины.

В течение всей пандемии в стационаре были развернуты инфекционные и хирургические отделения, свободные от НКВИ, располагавшиеся в «чистой» зоне, количество которых регулярно менялось в зависимости от эпидемиологической обстановки в городе и потребности в госпитализации детей различного профиля (рис. 2).

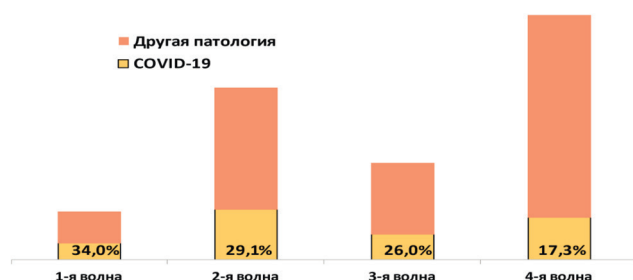


Рис. 2. Доля COVID-19 среди пролеченных пациентов в Детской городской клинической больнице № 5 им. Н.Ф. Филатова за 2020 – 2021 гг.

Если в начале пандемии на фоне серьезных ограничительных санитарно-эпидемиологических мероприятий отмечалось значительное снижение абсолютного числа пациентов, госпитализированных с другой патологией, то, начиная со 2-й волны, отмечен существенный рост госпи-

тализированных, достигший максимума во время 4-й волны. При этом доля НКВИ в структуре пролеченных пациентов неуклонно снижалась. В конце 2021 г. с COVID-19 выписывался уже каждый 5 – 6-й ребенок против каждого 3-го в 1-ю волну.

За 9 месяцев 2020 г. в стационаре зафиксировано 3746 случаев НКВИ, среди которых каждый 4-й на себя внимание преимущественное распространение инфекции от взрослых к детям: как правило, первыми в семье заболевали родители. Мальчики госпитализировались с COVID-19 на первом году значимо чаще, чем девочки (57% против 43% случаев, $p = 0,000$).

За 12 месяцев 2021 г. через стационар прошло уже 4035 инфицированных НКВИ, при этом доля взрослых существенно снизилась, вероятно, по причине наличия у них приобретенного естественным или искусственным путем иммунитета. Эпидемический процесс среди детского населения на втором году пандемии существенно активизировался на фоне ослабления ограничительных мероприятий и восстановления учебного процесса. Гендерные различия у детей были менее выражены, но статистически значимы ($p = 0,023$).

За двухлетний период пандемического распространения НКВИ в мире и РФ зафиксировано 4 подъема (волны) заболеваемости COVID-19, отчетливо прослеживающиеся по уровню недельной госпитализации детей с новой инфекцией в стационаре (рис. 4).

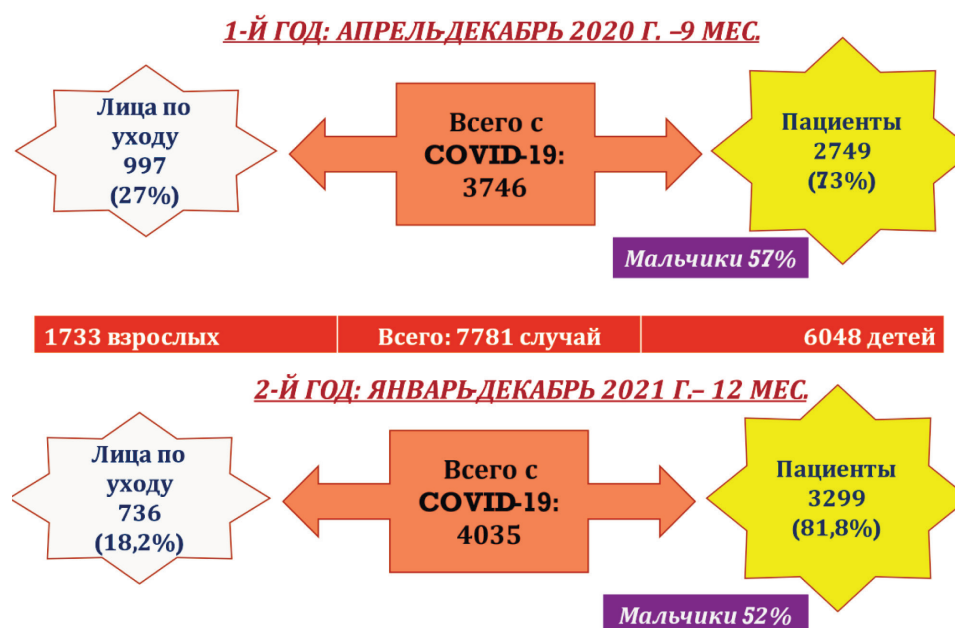
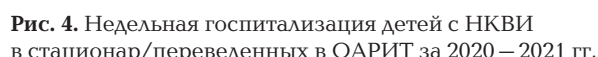


Рис. 3. Число инфицированных COVID-19 в Детской городской клинической больнице № 5 им. Н.Ф. Филатова за 2020 – 2021 гг.



Наименее продолжительными для детской госпитализации были летние (1-я и 3-я) волны — 9 и



Тяжесть COVID-19 у госпитализированных в 2020–2021 гг., абс. /%

Степень тяжести	1-я волна (n = 574)	2-я волна (n = 1950)	3-я волна (n = 1398)	4-я волна (n = 1397)
Легкая	413/72,0	1247/63,9	207/23,1	237/17,0
Уровень р при сравнении с 1-й волной		0,000	0,000	0,000
Среднетяжелая	151/26,3	649/33,3	674/75,1	1126/80,6
Уровень р при сравнении с 1-й волной		0,000	0,000	0,000
Тяжелая	10/1,7	54/2,8	17/1,9	34/2,4
Уровень р при сравнении с 1-й волной		0,221	0,991	0,438

10 недель соответственно, протекавшие на фоне прекращения работы большинства организованных коллективов. Напротив, наибольшая нагрузка на стационар закономерно отмечалась в осенне-зимние (2-я и 4-я) волны, сопровождавшиеся максимальным числом госпитализированных в неделю (163 пациента) и более 1,5 тысяч пролеченных детей на протяжении каждой.

Среди всех пролеченных пациентов в стационаре пневмония осложняла течение заболевания в 16,5% случаев. Однако регистрация поражения нижних дыхательных путей не была равномерной на протяжении волн. Так, минимальное число пневмоний зафиксировано во 2-ю волну (в 12,9% случаев), максимальное — в 3-ю волну (в 17,8% случаев).

Анализ госпитализации пациентов с НКВИ выявил существенные отличия в возрасте детей по сравнению с предпандемическим периодом, а также в течение волн (табл. 2).

До пандемии COVID-19 привычной ситуацией было преобладание госпитализации пациентов с ОРВИ, в том числе гриппом, среди детей раннего возраста (первые 2—3 года жизни) с непродолжительным всплеском госпитализации школьников в период пандемии гриппа 2009 г. [20, 21].

Распространение НКВИ в детской популяции сопровождалось существенным изменением возрастной структуры госпитализированных детей (см. табл. 2). В стационаре отмечено преобладание пациентов школьного возраста, превышающее половину всех госпитализированных с НКВИ, за исключением 3-й летней волны 2021 г. Также обращает на себя внимание минимальная госпитализация детей дошкольного возраста в течение всего двухлетнего периода (13—17,0% случаев, $p=0,000$ при сравнении с другими возрастными группами).

В течение всех 4 волн пандемии отмечено последовательное снижение доли госпитализированных с легкими формами заболевания и рост числа пациентов, переносящих НКВИ в среднетяжелой форме ($p=0,000$, см. табл. 1). Однако не выявлено значимых различий доли госпитализированных с тяжелыми формами заболевания ($p>0,05$). На фоне увеличения абсолютного числа инфицированных SARS-COV-2 детей в городе разработка четких показаний для госпитализации и терапевтической тактики позволили направлять на стационарное лечение только пациентов, нуждающихся в оказании круглосуточной специализированной медицинской помощи.

Перевод пациентов в ОАРИТ несколько чаще (но без значимых различий) отмечался в первую волну госпитализации детей с НКВИ, сохраняясь в дальнейшем на одном уровне (табл. 3).

Всего от начала пандемии и до завершения 4-й волны, с учетом периодов спада госпитализации, в ОАРИТ стационара было переведено 216 детей, что составило 3,6% случаев среди всех детей с НКВИ.

Следует обратить внимание, что причиной перевода в ОАРИТ только у каждого третьего пациента являлось тяжелое течение НКВИ за счет развития тяжелой дыхательной недостаточности или интоксикации (рис. 6).



Рис. 6. Тяжесть НКВИ у детей, переведенных в ОАРИТ стационара

Таблица 2

Возраст госпитализированных с COVID-19 в 2020–2021 гг., абс. /%

Возраст	1-я волна (n = 660)	2-я волна (n = 2035)	3-я волна (n = 1025)	4-я волна (n = 1791)
≤ 2 года	207/31,0	463/23,0	462/45,0	573/32,0
3–6	96/15,0	255/13,0	175/17,0	304/17,0
7–13 лет	187/28,0	520/26,0	161/16,0	394/22,0
14–17 лет	170/26,0	797/39,0	238/23,0	519/29,0

Таблица 3

Число пациентов с НКВИ, переведенных в ОАРИТ

В ОАРИТ	1-я волна (n = 660)	2-я волна (n = 2035)	3-я волна (n = 1025)	4-я волна (n = 1791)
Число пациентов абс. /%	25/3,8	66/3,2	33/3,2	58/3,2
Уровень p при сравнении с 1-й волной		0,501	0,532	0,505

В остальных случаях пациенты либо расценивались угрожаемыми по развитию тяжелого течения НКВИ в связи с наличием различной сопутствующей патологии на фоне среднетяжелой формы заболевания (в 29,0% случаев), либо нуждались в интенсивной терапии по причине другой тяжелой, нередко хирургической патологии на фоне бессимптомного или легкого течения НКВИ (в 37,0% случаев).

С целью сравнения особенностей течения НКВИ и спектра сопутствующей патологии пациенты, проходившие лечение в ОАРИТ, были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты с тяжелой формой COVID-19, 2-я группа — дети со среднетяжелым течением и 3-я — с легкой и бессимптомной формой НКВИ (табл. 4).

В 1-й и 2-й группах выявлено незначительное преобладание девочек, в то время как в 3-й чаще

Таблица 4

COVID-19 у госпитализированных в ОАРИТ в 2020–2021 гг.

Показатели	1-я (n = 73)	2-я (n = 61)	Уровень р (1 – 2 группы)	3-я (n = 82)	Уровень р (1 – 3 группы)	Уровень р (2 – 3 группы)
Мальчики	35 / 47,9	30 / 49,2	0,887	48 / 58,5	0,187	0,266
Возраст, годы: Ме (LQ; UQ)	12 (4; 15)	9 (1,5; 14)	0,155	8 (3; 14)	0,294	0,522
< 3 лет	17 / 23,3	22 / 36,1	0,105	17 / 20,7	0,701	0,042
3 – 6 лет	9 / 12,3	7 / 11,5	0,879	19 / 23,2	0,080	0,073
7 – 13 лет	21 / 28,8	14 / 23,1	0,445	22 / 26,8	0,788	0,597
≥14 лет	26 / 35,6	18 / 29,5	0,453	24 / 29,3	0,399	0,975
Дни лечения в ОАРИТ, Ме (LQ; UQ):	6 (3; 10)	4 (2; 8)	0,023	3 (2; 8)	0,001	0,334
Летальный исход	6 / 8,0	1 / 1,6	0,088	0	0,008	0,245
Пневмония	70/95,9	33 / 54,1	0,000	5 / 6,1	0,000	0,000
% поражения по КТ Ме(LQ; UQ)	60 (38; 75)	18 (13; 33)	0,000	*		
Аппаратная респираторная поддержка	27 / 37,0	10 / 16,4	0,008	8 / 9,8	0,000	0,237
ИВЛ	14 / 19,2	10 / 16,4	0,676	7 / 8,5	0,054	0,151
ВИВЛ	13 / 17,8	0	0,001	1 / 1,2	0,000	0,387
ИВЛ до НКВИ**	0	3 / 4,9	0,055	1 / 1,2	0,347	0,185
Синдром внутригрудного напряжения	7 / 9,6	5 / 8,2	0,779	1 / 1,2	0,019	0,040
Плеврит, ателектаз	10 / 13,7	3 / 4,9	0,087	0	0,001	0,042
ОНМК, САК	2 / 2,7	1 / 1,6	0,668	1 / 1,2	0,493	0,833
<i>Сопутствующая патология</i>						
Всего:	65 / 89,0	61 / 100,0	0,008	82 / 100,0	0,002	
ЦНС (органическое поражение, судороги, ДЦП, ВСД, менингит, энцефалит)	29 / 39,7	26 / 42,6	0,734	18 / 22,0	0,016	0,008
ОКИ	21 / 28,8	10 / 16,4	0,091	21 / 25,6	0,659	0,186
Генетика, пороки развития	19 / 26,0	6 / 9,8	0,017	5 / 6,1	0,001	0,407
Ожирение	19 / 26,0	4 / 6,6	0,003	0	0,000	,019
Хирургия (гидро-, пневмоторакс, пневмомедиастинум, перитонеум, ГПА, перитонит, ЖКК, травмы, инородные тела, гинекология)	15 / 20,5	6 / 9,8	0,089	30 / 36,6	0,028	0,000
Хроническая патология ССС (пороки, кардиомиопатии, нарушения ритма)	12 / 16,4	6 / 9,8	0,264	6 / 7,3	0,077	0,591
Хроническая легочная патология (ХОБЛ, пороки, респираторные аллергозы)	9 / 12,3	1 / 1,6	0,019	3 / 3,7	0,044	0,469
Хроническая ЖКТ-патология (хронический гастроудоденит, ВЗК, пороки, реактивный гепатит)	8 / 11,0	8 / 13,1	0,702	7 / 8,5	0,611	0,377
ОРЗ (вирусы, бактерии)	5 / 6,8	3 / 4,9	0,638	2 / 2,4	0,187	0,425
Нефрология (ИМВП, пиелонефрит, ГУС)	4 / 5,5	4 / 6,6	0,793	2 / 2,4	0,327	0,224
ЛОР (кровотечение, хронические ЛОР-пороки, отит, синусит)	3 / 4,1	10 / 16,4	0,017	1 / 1,2	0,257	0,001
Онкология, в том числе онкогематология	3 / 4,1	3 / 4,9	0,822	8 / 9,8	0,172	0,283

Окончание таблицы 4

Группа Показатели:	1-я (n = 73)	2-я (n = 61)	Уровень p (1 – 2 группы)	3-я (n = 82)	Уровень p (1 – 3 группы)	Уровень p (2 – 3 группы)
Гематология (коагулопатия, тромбоцитопения, анемия)	2 / 2,7	5 / 8,2	0,157	1 / 1,2	0,493	0,020
СД (дебют, декомпенсация)	0	3 / 4,9	0,055	9 / 11,0	0,004	0,196
Отравление	0	2 / 3,3	0,119	10 / 12,2	0,002	0,057
<i>Основные группы препаратов в ОАРИТ</i>						
Антибиотики	73 / 100,0	61 / 100,0		63 / 76,8	0,000	0,000
Антикоагулянты	56 / 76,8	25 / 41,0	0,000	2 / 2,4	0,000	0,000
Глюкокортикостериды	53 / 72,6	27 / 44,3	0,001	4 / 4,9	0,000	0,000
Мочегонные	30 / 41,1	18 / 29,5	0,164	2 / 2,4	0,000	0,000
Иммуноглобулины	3 / 4,1	6 / 9,8	0,187	0	0,064	0,004
Биологическая терапия	6 / 8,2	0	0,022	0	0,008	

Данные в таблице представлены в абс. / %, если не указано иное.

* – % поражения легких не оценивался в связи с бактериальной этиологией; ** – только инвазивная ИВЛ.

наблюдались мальчики (в 58,5% случаев). Однако выявленные гендерные различия по группам не были статистически значимыми.

Среди пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением НКВИ распределение по возрасту практически полностью отражало возрастные особенности госпитализации детей с новой инфекцией в целом. Наблюдалось преобладание школьников (до 64,4% в 1-й группе), каждый 3-4-й ребенок раннего возраста и значимо более низкая доля детей дошкольного возраста – лишь каждый 10-й ($p < 0,05$ при сравнении со всеми возрастами в пределах группы). Напротив, в 3-й группе существенных возрастных различий среди нуждавшихся в интенсивной терапии не было, выявлена лишь тенденция к постепенному увеличению доли переведенных в ОАРИТ с возрастом.

Тяжелое течение COVID-19 закономерно сопровождалось значимо большей продолжительностью лечения в ОАРИТ и частотой летальных исходов. Всего за рассматриваемый период в стационаре было зафиксировано 7 летальных исходов у детей, каждый из которых имел какую-либо серьезную сопутствующую патологию с уникальным вариантом прогрессирования патологического процесса, в том числе активизацией и присоединением полирезистентной флоры. При этом только у 3 из них новая инфекция явилась непосредственной причиной смерти, но у всех протекала на фоне патологии ЦНС, а у 2 – ожирения и генетической патологии. Остальные 4 летальных исхода зафиксированы уже на фоне лабораторного выздоровления от НКВИ в связи с декомпенсацией имеющейся хронической патологии, послужившей основной причиной неблагоприятного исхода, среди них впервые выявленная онкология с множественными отдаленными метастазами,

тяжелый ВПС, ГУС на фоне острого эшерихиоза, тяжелое органическое поражение ЦНС. Также обращает на себя внимание возраст умерших детей: по 3 раннего возраста и старшей школы, 1 – средняя школа (рис. 7).

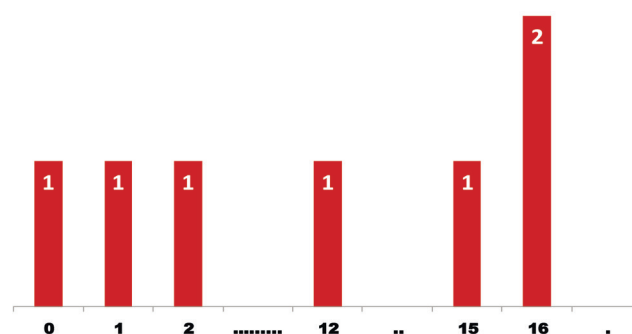


Рис. 7. Возраст детей, умерших с НКВИ в стационаре

Пневмония значимо чаще сопровождала более тяжелое течение НКВИ. Среди пациентов 1-й группы в ОАРИТ поражение легких выявлено в 95,9% случаев с медианой и межквартильным размахом объема изменений по КТ в 60% (38%; 75%) (см. табл. 4). Максимальный объем изменений в легких у детей в стационаре составил 100%. На частоту вовлечения нижних дыхательных путей у детей, вероятнее всего, оказывал влияние не только штамм циркулирующего SARS-COV-2, но и сочетанная бактериальная инфекция (в основном, пневмококковая, гемофильная, микоплазменная), выявляемые у ряда пациентов с обширным поражением легких. В 3-й группе пневмонии регистрировались лишь в 6,1% случаях и уже всегда носили бактериальный характер.

В аппаратной респираторной поддержке (ИВЛ/ВИВЛ) в условиях ОАРИТ нуждался каждый пятый

ребенок с НКВИ — в 20,8% случаев, при этом статистически значимо чаще при тяжелом течении COVID-19. Также подавляющее большинство случаев использования ВИВЛ приходилось именно на пациентов с НКВИ. В целом, среди детей, госпитализированных с COVID-19, аппаратная респираторная поддержка потребовалась в 0,7% случаев.

Кроме того, 3 пациента во 2-й и 1 в 3-й группах требовали ИВЛ еще до регистрации НКВИ.

Осложненное течение пневмонии (плеврит, ателектаз), а также хирургические осложнения COVID-19 (пневмо-, гидроторакс и др.), в том числе у детей с аппаратной респираторной поддержкой, значимо чаще регистрировались у детей 1-й и 2-й групп.

Нейрохирургическая патология (ОНМК, САК) зафиксированы в единичных случаях во всех сравниваемых группах.

Среди 216 пациентов, пролеченных с НКВИ в ОАРИТ, лишь у 8 не было какой-либо значимой сопутствующей патологии. Все они имели тяжелую форму COVID-19 с обширным поражением легких, однако у них наблюдался быстрый ответ на стартовую терапию, отсутствовали серьезные осложнения, а также зафиксирована меньшая продолжительность интенсивной терапии — 2,75 (3,5; 8,5) против 6 (3; 10) в группе.

Среди многообразия нозологических форм, сопутствующих течению НКВИ, в каждой группе были выделены 5 наиболее часто встречающихся (рис. 8). При этом патология ЦНС и ОКИ регистрировались в пятерке лидеров при любой степени тяжести COVID-19, однако первая значимо чаще выявлялась у пациентов с более тяжелыми (1 и 2 группы) формами заболевания, а последние не имели каких-либо значимых отличий (см. табл. 4). Полученные данные свидетельствуют лишь о широком распространении острых кишечных инфекций среди населения в целом и пациентов с инфекционной и неинфекционной патологией в частности. В то же время патология ЦНС является значимым фактором развития тяжелого течения НКВИ, в том числе с неблагоприятными исходами.



Рис. 8. Ведущие нозологии, сопутствующие НКВИ разной степени тяжести

Кроме того, маркерами более тяжелого течения COVID-19 у детей явилось наличие генетической патологии, пороков развития и ожирения, выявляемых статистически значимо чаще по сравнению с 3-й группой, а также хронической бронхолегочной патологии, значимо чаще выявляемой у пациентов с тяжелым течением НКВИ, что подтверждается и другими авторами [22, 23].

Основной причиной поступления в ОАРИТ при легкой и бессимптомной форме НКВИ была хирургическая патология (гангренозно-перфоративный аппендицит, перитонит, инородные тела). Кроме того, в эту группу чаще попадали пациенты с отравлениями и дебютом сахарного диабета, находка генетического материала SARS-COV-2 при которых не сопровождалась наличием какой-либо клинической картины респираторного заболевания ($p < 0,05$).

Хирургическая патология при тяжёлом течении НКВИ чаще включала осложнения на фоне обширного поражения легких, основным проявлением которых был синдром внутригрудного напряжения (пневмо- и гидроторакс, пневмоперитонеум и др.).

Отмечена более высокая частота хронической бронхолегочной патологии у детей с тяжелым течением НКВИ — у каждого 10-го пациента ($p = 0,019$ и $0,044$ при сравнении со 2-й и 3-й группой соответственно). В то же время обращает на себя внимание отсутствие существенного влияния на течение и исход НКВИ у детей наличие онкологических и онкогематологических заболеваний.

Объем и характер лекарственной терапии напрямую зависел от тяжести течения заболевания и наличия сопутствующих заболеваний (см. табл. 4). Все пациенты 1-й и 2-й групп получали антибактериальную терапию с учетом предполагаемой и подтвержденной сопутствующей бактериальной инфекции. Значимо реже антибиотики назначались детям 3-й группы, основными показаниями к их назначению было наличие сопутствующих заболеваний бактериального генеза.

Статистически значимые различия выявлены в частоте использования кортикостероидов, антикоагулянтов, диуретиков, иммуно- и биологической терапии у детей с более тяжелым течением COVID-19. Последняя проводилась в строгом соответствии с методическими рекомендациями только у детей с крайне тяжелым течением НКВИ.

Иммуноглобулины преимущественно назначались пациентам, имеющим клиничко-лабораторные данные Д-МБС. Всего в стационаре за 2020–2021 гг. Д-МБС, ассоциированный с SARS-COV-2, диагностирован в 1,2% случаев (73 пациента) (табл. 5). Диагноз устанавливали в соответствии с актуальными диагностическими критериями [24]. Отдельно выделяли синдром Кавасаки, имеющий отличия

Таблица 5

Д-МВС в структуре COVID-19 в 2020–2021 гг.

Показатель	2020 г. (n = 2749)	2021 г. (n = 3299)	Уровень p
Синдром Кавасаки, абс.	3	6	0,466
ДМВС, абс. /%	28 / 1,0	45 / 1,4	0,226
Мальчики, абс. /%	20 / 71,4	30 / 66,7	0,670
Возраст: Ме (LQ; UQ), лет	8 (3; 10,5)	9 (5; 12)	0,184
Переводы, абс. /%	13 / 46,4	2 / 4,4	0,000
Сопутствующая патология, абс. /%	8 / 28,6	20 / 44,4	0,175

тельные черты и отсутствие связи с перенесенной НКВИ, диагностируемый как до, так и во время пандемии. Все дети со слизисто-кожным лимфонулярным синдромом переведены в другие лечебные учреждения согласно маршрутизации с целью оказания специализированной помощи по профилю «Кардиология» и/или «Ревматология».

Новый синдром характеризовался преобладанием среди мальчиков, а также возрастом детей — большой долей пациентов из возрастной группы с минимальной госпитализацией в остром периоде COVID-19 (см. табл. 1, 5). Нередко в ходе дифференциальной диагностики у пациентов, имеющих в диагнозе направления или первоначальном клиническом диагнозе подозрение на Д-МВС, была впервые диагностирована ревматологическая, аутоиммунная, гематологическая, гастроэнтерологическая патология и др.

За 2 года работы в условиях пандемии не было выявлено значимых различий среди пациентов с Д-МВС, за исключением частоты переводов в другие лечебные учреждения города для дальнейшего обследования и лечения: около половины в 2020 г., единичные случаи — в 2021 г.

Обращает на себя внимание существенная частота сопутствующей инфекционной патологии (подтвержденной острой кишечной, герпетической, пневмококковой, микоплазменной) у пациентов с Д-МВС в стационаре (28,6–44,4%), не исключающей в ряде случаев гипердиагностики данного синдрома либо его полиэтиологичности. Клиническая картина и лабораторные данные нового синдрома схожи с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) — неспецифической реакцией организма на инфекционные и неинфекционные агенты, в основе которого лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов с развитием полиорганной недостаточности [25].

В целом, отмечалось благоприятное течение НКВИ у детей в стационаре. В подавляющем

большинстве случаев (99,3%) дети выписывались с улучшением или выздоровлением на амбулаторный режим, в том числе в 54,0% случаев до получения контрольного отрицательного результата обследования на SARS-COV-2 по просьбе законных представителей и возможности соблюдения актуальных санитарно-эпидемиологических правил. В 0,7% случаев пациенты переводились в другие лечебные учреждения города для получения узкоспециализированной помощи, чаще уже в периоде реконвалесценции новой инфекции. Летальность в стационаре составила 0,1% случаев.

Следует подчеркнуть, что до изменения нормативных документов необходимость контрольного обследования перед выпиской выявила существенную частоту реконвалесцентной ПЦР-позитивности детей в исходе НКВИ — каждый третий стационарный пациент (35,1% случаев среди всех пролеченных детей) [26].

При этом отчетливо прослеживается более частая регистрация длительного выявления РНК SARS-COV-2 в материалах из верхних дыхательных путей (ВДП) у детей в летние волны (1-я и 3-я), а также у пациентов старшего школьного и подросткового возраста (рис. 9, табл. 6).

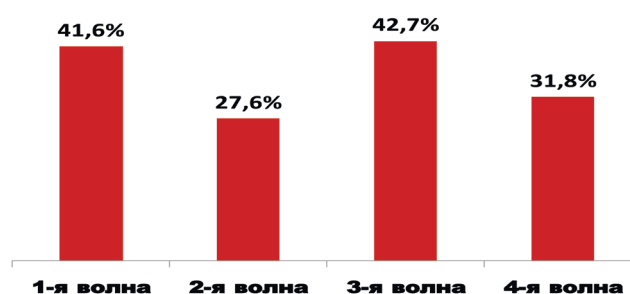


Рис. 9. Реконвалесцентная ПЦР-позитивность у детей с НКВИ в стационаре (уровень p при сравнении 1–2 волн — 0,000, 2–3 — 0,006, 1–4 — 0,005, 2–3 — 0,000, 3–4 — 0,006, в остальных — $\geq 0,05$)

Таблица 6

Реконвалесцентная ПЦР-позитивность у детей с COVID-19 и продолжительность лечения

Группы		Волна пандемии			
		1-я	2-я	3-я	4-я
<i>Возрастные группы</i>					
I	(≤ 3 лет)	42,5%	21,8%	38,1%	24,2%
II	(4 – 6 лет)	45,5%	10,4%	46,2%	26,4%
III	(7 – 10 лет)	35,1%	20,0%	43,2%	29,7%
IV	(11 – 13 лет)	40,4%	32,8%	33,3%	36,7%
V	(14 – 17 лет)	43,0%	44,3%	50,0%	41,6%
<i>Продолжительность стационарного лечения</i>					
Me(LQ; UQ), дни		14 (11; 18)	11 (7; 14)	8 (5; 12)	8 (5; 11)
Max, дни		44	53	46	40

С целью выравнивания продолжительности сравниваемых в отношении длительной ПЦР-позитивности SARS-COV-2 возрастных периодов дети были разделены на 5 групп с учетом преимущественно социальной периодизации возрастного развития с шагом в 3 – 4 года: ранний возраст, дошкольники, младшие школьники, средний школьный возраст, подростки (см. табл. 6) [27].

Если во время первой волны пандемии частота реконвалесцентной ПЦР-позитивности колебалась в пределах 35 – 45% во всех возрастных группах, то уже начиная со второй волны отмечается ее устойчивое преобладание в старшей возрастной группе, достигая половины всех случаев в группе во время 3-й волны и значимыми различиями в 4-й ($p=0,009$ и $0,049$ при сравнении I – V и II – V возрастных групп).

Кроме того, если в старших группах (IV – V) не отмечалось существенных колебаний регистрации длительного клиренса SARS-COV-2 в разные волны пандемии, то у детей раннего и дошкольного возраста выявлено значимое преобладание доли реконвалесцентной ПЦР-позитивности в летние волны по сравнению с зимними ($p<0,05$).

Потребность в контрольном лабораторном обследовании пациентов перед выпиской и реконвалесцентная ПЦР-позитивность у ряда пациентов отражались на продолжительности стационарного лечения, которая постепенно уменьшалась на фоне сокращения частоты контрольных исследований (1 вместо 2) и облегчения процедуры перевода пациентов на амбулаторный режим наблюдения ($p<0,05$, за исключением сравнения 3 – 4 волн). Однако дети из декретированных групп, в том числе закрытых организованных коллективов, завершали стационарное лечение только при условии лабораторно подтвержденного выздоровления от

COVID-19 с максимальной продолжительностью 53 койко-дня.

Заключение

Неуклонное распространение НКВИ, сопровождающееся изменением штаммов, расширением географии, тяжести течения заболевания и восприимчивого контингента, свидетельствует о постепенном закреплении нового возбудителя в структуре острой респираторной патологии, в том числе у детей. С учетом выявленных возрастных особенностей госпитализации можно предположить, что новая респираторная вирусная инфекция первоначально распространяется среди наиболее активной части населения (взрослых и школьников), далее – среди детей раннего возраста, имеющих наиболее тесный контакт со взрослыми. Дети дошкольного возраста включаются в эпидемический процесс последними.

Несмотря на первоначальное мнение о низкой патогенности у детей, описываются случаи инфицирования SARS-COV-2 с обширным поражением легких, тяжелым системным воспалением в структуре моно- и микст-инфекции, не исключается возможность индукции дебюта различной соматической патологии.

Представленные данные подтверждают необходимость повышенного внимания к детям из групп риска по неблагоприятным исходам респираторных заболеваний: с патологией ЦНС, генетическими заболеваниями и пороками развития, ожирением, а также хронической бронхолегочной патологией. Они подлежат получению всего комплекса профилактических мероприятий, включая неспецифическую профилактику и максимально возможную специфическую в отношении контролируемых вакцинами инфекционных

заболеваний с составлением индивидуального календаря.

Все тяжелые случаи COVID-19 у детей требуют персонализированного подхода с учетом имеющихся фоновых заболеваний и возможных вариантов прогрессирования процесса. В большинстве своем это дети с длительным пребыванием в различных медицинских учреждениях, поэтому важнейшим фактором осложненного течения любого респираторного заболевания у них является активизация или присоединение другой инфекционной патологии (в том числе внутрибольничной полирезистентной флоры).

Д-МВС, вероятнее всего, следует рассматривать как ССВО в рамках инфекционного заболевания различной этиологии, дифференцировать с болезнью Кавасаки и дебютом разнообразных соматических, в том числе системных заболеваний.

На длительность сохранения генетического материала SARS-CoV-2 в ВДП в периоде реконвалесценции оказывают влияние штамм возбудителя, возраст пациента и, возможно, спектр сопутствующей вирусной и бактериальной инфекции. Можно предположить, что иммунологические механизмы у детей раннего и младшего возраста способствуют более быстрому освобождению организма от вирусной инфекции, а дети старшего возраста часто становятся потенциальными источниками инфицирования для окружающих. Таким образом, длительная ПЦР-позитивность в исходе COVID-19 требует дальнейшего изучения с целью решения вопроса о необходимости и характере терапии с целью предотвращения дальнейшего распространения инфекции в популяции.

Следует подчеркнуть, что прокатившаяся по всему миру пандемия COVID-19 выявила проблемы медицинской службы, накопившиеся по причине снижения настороженности к инфекционным заболеваниям в целом. Однако итоги работы ковидных стационаров показали способность практического здравоохранения к быстрой мобилизации в меняющихся условиях и готовности к вызовам со стороны новых и возвращающихся инфекционных агентов.

Авторы выражают искреннюю благодарность и глубокую признательность слаженной и самоотверженной работе всего коллектива Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, без которой данный труд был бы невозможен.

Литература

1. Богдан, И.В. Сотрудники многопрофильных стационаров в условиях пандемии COVID-19: условия работы, лояльность и эмоциональное состояние / И.В. Богдан [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2021. — № 29(S2). — С. 1264 — 1270.
2. Simonelli C, Paneroni M, Fokom AG, Saleri M, Speltoni I, Favero I, Garofali F, Scalvini S, Vitacca M. How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 May 19; 90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1085. PMID: 32431134.
3. Организация труда в условиях пандемии COVID-19 : руководство для работодателей. Коллектив авторов. Март 2020 г. Международная организация труда. www.ilo.org/actemp.
4. Пандемия COVID-19. Биология и экономика. Специальный выпуск: информационно-аналитический сборник / под ред. д.э.н. М.Ф. Мизинцевой. — ВИНТИ РАН. — М.: Издательство Перо, 2020. — 110 с.
5. Мелехина, Е.В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, А.Д. Музыка // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — № 15(2). — С. 7 — 20.
6. Рзянкина, М.Ф. Распространенность новой коронавирусной инфекции среди детского населения. Обзор литературы / М.Ф. Рзянкина [и др.] // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. — 2021. — № 2 (43). — С. 48 — 58.
7. Дондурей, Е.А. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (3). — С. 56 — 63.
8. Дети ковидом не болеют... Заметки из красной зоны Педиатрического университета / Д.О. Иванов [и др.] ; ред. Д.О. Иванов. — СПб.: СПбГПМУ, 2022. — 208 с.: ил.
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun; 53(3): 371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32147409; PMCID: PMC7102573.
10. Лобзин, Ю.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — № 13(1). — С. 13-20.
11. Kostik MM. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study / MM Kostik, LV Bregel, IS Avrusin, EA Dondurei, AE Matyunova, OS Efremova, EA Isupova, TL Kornishina, VV Masalova, LS Snegireva, VV Shprakh, YA Kozlov, OV Kalashnikova, VG Chasnyk. *Front Pediatr*. 2021; 9: 787353. doi: 10.3389/fped.2021.787353.
12. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей // Временные методические рекомендации / Коллектив авторов. — Версия 2 (03.07.20). — 74 с.
13. Kompaniyets L., Agathis N. T., Nelson J. M. et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Network Open*. 2021; 4(6): e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
14. Howard-Jones, Annaleise R et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *Journal of paediatrics and child health*. 2022; 58(1): 46-53. doi:10.1111/jpc.15811
15. Александрович, Ю.С. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю.С. Александрович [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — № 18(6). — С. 7 — 14.

16. Singanayagam, Anika et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro surveillance*: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2020; 25(32): 2001483. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.

17. Pirae E Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 in asymptomatic versus symptomatic patients / E Pirae, M Davoodi, A Valipour, MG Ghogh, A Jafari, H Azarbaksh. *J Prev Med Hyg.* 2022 Jan 31; 62(4): E854-E858. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.2254. PMID: 35603235; PMCID: PMC9104676.

18. Song KH Dynamics of viral load and anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive RT-PCR results after recovery from COVID-19 / KH Song, DM Kim, H Lee, SY Ham, SM Oh, H Jeong, J Jung, CK Kang, JY Park, YM Kang, JY Kim, JS Park, KU Park, ES Kim, HB Kim. *Korean J Intern Med.* 2021 Jan; 36(1): 11-14. doi: 10.3904/kjim.2020.325. Epub 2020 Nov 25. PMID: 32972123; PMCID: PMC7820639.

19. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198-н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения НКИ».

20. Дондурей, Е.А. Грипп у детей после пандемии в условиях многопрофильного стационара Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — № 4(3). — С. 257–266.

21. Суховецкая, В.Ф. Острые респираторные инфекции у детей Санкт-Петербурга в пандемическом периоде гриппа АН1N1 / В.Ф. Суховецкая [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — № 11(2). — С. 23–25.

22. Пшениснгов, К.В. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда (клинические случаи) / К.В. Пшениснгов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (3). — С. 80–89.

23. Александрович, Ю.С. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Ю.С. Александрович [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — № 18 (4). — С. 29–36.

24. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / Ю.Ю. Новикова [и др.]; под ред. Д.Ю. Овсянникова, Е.Е. Петряйкиной. — М.: РУДН, 2020. — 62 с.

25. Межирова, Н.М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 1–2 (32–33). — С. 34–39.

26. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 21.01.2022.

27. Крымская, И. Г. Гигиена и экология человека : учебное пособие / И. Г. Крымская. — Изд. 2-е, стер. — Ростов н/Д : Феникс, 2012. — 351 с.

References

1. Bogdan I.V., Malenkova N.L., Malysheva E.S., Pravednikov A.V., Sirina E.A., Chistyakova D.P. Sotrudniki mnogoprofil'nyh stacionarov v usloviyah pandemii COVID-19: usloviya raboty, loy'al'nost' i emocional'noe sostoyanie. Problemy social'noj gigieny, zdoravoohraneniya i istorii mediciny. 2021; 29(S2): 1264-70. (In Russian) doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1264-1270.

2. Simonelli C, Paneroni M, Fokom AG, Saleri M, Speltoni I, Favero I, Garofali F, Scalvini S, Vitacca M. How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 May 19; 90 (2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1085. PMID: 32431134.

3. Organizaciya truda v usloviyah pandemii COVID-19: rukovodstvo dlya rabotodatelej. Kollektiv avtorov. Mart 2020. Mezhdunarodnaya organizaciya truda. www.ilo.org/actemp.

4. Pandemiya COVID-19. Biologiya i ekonomika. Special'nyj vypusk: informacionno-analiticheskij sbornik / pod redakciej d.e.n. Mizincevoj M.F. VINITI RAN. M., Izdatel'stvo Pero, 2020: 110 s.

5. Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Klinicheskie osobennosti techeniya COVID-19 u detej razlichnyh vozrastnyh grupp. Obzor literatury k nachalu aprelya 2020 goda. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15 (2): 7–20. (In Russian) doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20.

6. Rzyankina M.F. Rasprostranennost' novoj koronavirusnoj infekcii sredi detskogo naseleniya. Obzor literatury / M.F. Rzyankina, K.E. Potapova, E.A. Ul'yanova, N.A. Korzini-na. Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdavoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii. 2021; 2 (43): 48-58. (In Russian) doi: 10.35177/2226-2342-2021-2-7.

7. Dondurej E.A. Harakteristika COVID-19 u detej: pervyj opyt raboty v stacionare Sankt- Peterburga / E.A. Dondurej, L.N. Isankina, O.I. Afanas'eva, A.V. Tityova, T.V. Vishnevskaya, V.A. Kondrat'ev, I.A. Gryaznova, M.V. Berezina, M.A. Zolotova, V.M. Volzhnin. Zhurnal infektologii. 2020; 12 (3): 56- 63. (In Russian) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63.

8. Deti kovidom ne boleyut... Zametki iz krasnoj zony Pediatricheskogo universiteta / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, V.A. Reznik [i dr.]; red. D.O. Ivanov. — SPb.: SPbGPMU, 2022. — 208 s.: il. ISBN 978-5-907565-15-9.

9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun; 53 (3): 371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32147409; PMCID: PMC7102573.

10. Lobzin Yu.V. Pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshennye problemy / Yu.V. Lobzin, A.A. Vil'nic, M.M. Kostik, M.K. Bekhtereva, A.N. Uskov, N.V. Skripchenko, I.V. Babachenko, D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, Yu.E. Konstantinova, E.A. Dondurej, A.I. Konev, V.V. Karasev. Zhurnal infektologii. 2021; 13 (1): 13-20. (In Russian) doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.

11. Kostik MM. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study / MM Kostik, LV Bregel, IS Avrusin, EA Dondurei, AE Matyunova, OS Efremova, EA Isupova, TL Kornishina, VV Masalova, LS Snegireva, VV Shprakh, YA Kozlov, OV Kalashnikova, VG Chasnyk. *Front Pediatr.* 2021; 9: 787353. doi: 10.3389/fped.2021.787353.

12. Osobennosti klinicheskikh proyavlenij i lecheniya zabol-evaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej // Vremennye metodicheskie rekomendacii / Kollektiv avtorov. — Versiya 2 (03.07.20). — 74 s. (In Russian)

13. Kompaniyets L., Agathis N. T., Nelson J. M. et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Network Open.* 2021; 4 (6): e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.

14. Howard-Jones, Annaleise R et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *Journal of paediatrics and child health.* 2022; 58 (1): 46-53. doi:10.1111/jpc.15811.

15. Aleksandrovich Yu.S. Ocenka meropriyatij intensivnoj terapii u detej s tyazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii / Yu.S. Aleksandrovich, D.V. Prometnoj, P.I. Mironov, K.V. Pshenishnov, P.E. Anchutin, A.V. Vasilenok, S.N. Nezabudkin. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2021; 18 (6): 7-14. (In Russian)
16. Singanayagam, Anika et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2020; 25 (32): 2001483. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
17. Pirae E Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 in asymptomatic versus symptomatic patients / E Pirae, M Davoodi, A Valipour, MG Ghogh, A Jafari, H Azarbakhsh. J Prev Med Hyg. 2022 Jan 31; 62(4): E854-E858. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.2254. PMID: 35603235; PMCID: PMC9104676.
18. Song KH Dynamics of viral load and anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive RT-PCR results after recovery from COVID-19 / KH Song, DM Kim, H Lee, SY Ham, SM Oh, H Jeong, J Jung, CK Kang, JY Park, YM Kang, JY Kim, JS Park, KU Park, ES Kim, HB Kim. Korean J Intern Med. 2021 Jan; 36(1): 11-14. doi: 10.3904/kjim.2020.325. Epub 2020 Nov 25. PMID: 32972123; PMCID: PMC7820639.
19. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198-н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения НКИ». (In Russian)
20. Dondurej E.A. Gripp u detej posle pandemii v usloviyah mnogoprofil'nogo stacionara Sankt-Peterburga / E.A. Dondurej, V.F. Suhoveckaya, L.V. Osidak [i dr.]. Infekciya i immunitet. 2014; 4(3): 257-66. (In Russian)
21. Suhoveckaya V.F. Ostrye respiratornye infekcii u detej Sankt-Peterburga v pandemicheskom periode grippa AH1N1 / V.F. Suhoveckaya, E.A. Dondurej, E.V. Obrazcova [i dr.]. Detskie infekcii. 2012; 11(2): 23-5. (In Russian)
22. Pshenishnov K.V. Novaya koronavirusnaya infekciya u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami: shans na vyzdorovlenie est' vseгда (klinicheskie sluchai) / K.V. Pshenishnov, Yu.S. Aleksandrovich, V.A. Kaziahmedov, M.M. Kostik, I.A. Kondrashev. Zhurnal infektologii. 2020; 12(3): 80-9. (In Russian)
23. Aleksandrovich Yu.S. Prediktory letal'nogo iskhoda novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 u detej / Yu.S. Aleksandrovich, D.V. Prometnoj, P.I. Mironov, K.V. Pshenishnov, P.E. Anchutin, E.D. Teplyakova. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2021; 18(4): 29-36. (In Russian)
24. Detskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, assotsirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19): uchebnoe posobie / Yu.Yu. Novikova, D.Yu. Ovsyannikov, D.S. Abramov [i dr.]; pod red. D.Yu. Ovsyannikova, E.E. Petryajkinov. — M.: RUDN, 2020. — 62 s. (In Russian)
25. Mezhirova N.M., Danilova V.V., Ovcharenko S.S. Patofiziologicheskie i diagnosticheskie aspekty sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta. Medicina neotlozhnyh sostoyanij. 2011; 1 — 2(32-33): 34-9.
26. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila 3.1.3597-20 «Profilaktika novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» ot 21.01.2022. (In Russian)
27. Krymskaya I. G. Gigiena i ekologiya cheloveka: ucheb. posob. / I. G. Krymskaya. — Izd. 2-e, ster. — Rostov n/D : Feniks, 2012. — 351 s. (str. 270). (In Russian)

Авторский коллектив:

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник отделения РВИ у детей Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцева; заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н.; тел.: +7-952-361-30-46, e-mail: DondurejElena@yandex.ru

Кондратьев Вячеслав Алексеевич — аспирант Научно-исследовательского института гриппа имени А.А. Смородинцева, врач-инфекционист Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-768-23-25, e-mail: Raymondnox@hotmail.ru

Исанкина Людмила Николаевна — главный врач Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-905-30-96, e-mail: isan-ludmila@yandex.ru.

Каика Наталья Юрьевна — врач-инфекционист, аспирант Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-950-011-59-12, e-mail: n.y.kaika@yandex.ru.

Гайст Юлия Александровна — врач-эпидемиолог Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-164-31-55, e-mail: gaist.y@yandex.ru.

Есиков Валентин Владимирович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел. +7-981-165-05-56, e-mail: medicus_est@mail.ru

Косенко Ирина Максимовна — врач — клинический фармаколог Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: +7-921-423-30-47, e-mail: ikos2511@yandex.ru

Казиахмедов Виталий Анварович — главный специалист по токсикологии Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-939-26-22; e-mail: vac-spb@yandex.ru

Пшениснoв Константин Виктoрович — профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-265-85-00, e-mail: Psh_K@mail.ru

Забирова Ольга Владимировна — врач-статистик Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел. +7-950-220-47-50, e-mail: zabiroya@db5.ru

Дворак Светлана Ивановна — врач-эпидемиолог Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел. 7-911-908-62-29, e-mail: sdvorac@mail.ru

Иванова Лариса Виктoровна — заведующая отделом медицинской статистики, страховой медицины и экспертизы качества медицинской помощи Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-994-53-58, e-mail: laiv08@mail.ru

Осипова Ольга Олеговна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-921-961-56-74, e-mail: olgamd777@mail.ru

Афанасьева Ольга Ивановна — заведующая отделением РВИ у детей Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8 (812)499-15-13, e-mail: olga-afanaseva57@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: office@influenza.spb.ru

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

М.А. Вашукова^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,2}, Н.Ю. Семенова^{1,2}, Д.В. Барам¹, А.В. Фадеев³,
К.С. Комиссарова³, А.Б. Комиссаров³, Д.А. Лioзнов^{3,4}

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

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

³ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical and pathological analysis of deaths from different SARS-CoV-2 coronavirus genotypes

M.A. Vashukova^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,2}, N.Yu. Semenova^{1,2}, D.V. Baram¹, A.V. Fadeev³,
K.S. Komissarova³, A.B. Komissarov³, D.A. Lioznov^{3,4}

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

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

³ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Генотип вируса SARS-CoV-2 играет важную роль в эпидемиологической и клинической характеристике новой коронавирусной инфекции. Литературные данные о морфологических особенностях поражений, обусловленных разными генотипами вируса, отсутствуют.

Цель: оценка клинико-лабораторных и морфологических изменений в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 39 больных COVID-19 с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая определение генотипа вируса, уровни лейкоцитов, лимфоцитов, аланинаминотрансферазы, креатинина, ферритина, С-реактивного белка, Д-димера, интерлейкина-6. Произведена оценка макро- и микроскопических изменений, в том числе иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD14 68, 163, коллагену 1 и 3 типа. Препараты были оцифрованы на сканере RapoGatis, морфометрические исследования проведены с использованием программы SlideViewer, в том числе количественно определено содержание CD68+ макрофагов в 12 наблюдениях.

Результаты. У всех пациентов заболевание осложнилось развитием пневмонии, большинство имели сопутствующие заболевания (94,6 %). Среднее время госпитализации $19,0 \pm 1,6$ дня, среднее время пребывания в реанимационном отделении $7,7 \pm 1,2$ дней. В зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 установлены статистически значимые различия между возрастом больных, длительностью пребывания в отделении реанимации и

Abstract

The genotype of the SARS-CoV-2 virus pathogen plays an important role in the epidemiological and clinical characteristics of a new coronavirus infection. There are no published data on the morphological features of lesions caused by different virus genotypes.

The aim of the study was to evaluate clinical, laboratory and morphological changes depending on the genotype of the SARS-CoV-2 virus.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 39 patients with COVID-19 with a severe course of the disease, which ended in death, who were hospitalized at the St. Petersburg State Budgetary Infectious Diseases Clinical Hospital named after S.P. Botkin in 2020–2022. Clinical and laboratory characteristics were assessed, including determination of the virus genotype, levels of leukocytes, lymphocytes, alanine aminotransferase, creatinine, ferritin, C-reactive protein, D-dimer, interleukin-6. Macro- and microscopic changes were assessed, including immunohistochemical examination of the lungs and other organs using sera to CD14 68, 163, type 1 and 3 collagen. The preparations were digitized on a Panoramic scanner, morphometric studies were carried out using the SlideViewer program, including the quantitative determination of the content of CD68+ macrophages in 12 cases.

Results. In all patients, the disease was complicated by the development of pneumonia, the majority had concomitant diseases (94.6 %). The average time of hospitalization was 19.0 ± 1.6 days, the average time of stay in the intensive care unit was 7.7 ± 1.2 days. The analysis, depending on the genotype of the SARS-CoV-2 virus, showed a statistical difference between the age of patients, the length of stay in the intensive care unit and the level of lymphocytes. Differences in the average duration of hospitalization, the level of laboratory parameters were not revealed. Histopathological picture

уровнем лимфоцитов. Различий по средней продолжительности госпитализации, уровню лабораторных показателей не выявлено. Гистопатологическая картина у всех обследованных была примерно одинаковой. Содержание макрофагов CD68+ на единицу площади при различных генотипах не отличалось, но значительно колебалось в пределах одного генотипа.

Заключение. Таким образом, существенных различий между изменениями, обусловленными разными генотипами нового коронавируса, выявить не удалось. Вероятно, это можно объяснить тем, что в состав мутаций не входят участки генома, релевантные факторам вирулентности, хотя необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, патоморфологические изменения.

Введение

Количество вариантов SARS-CoV-2, согласно классификатору PANGO, в настоящее время превышает 1900 различных генетических линий [1]. Генетическое разнообразие вирусов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории России, претерпевало значительные изменения. В период максимального генетического разнообразия (осень 2020 г. — весна 2021 г.) в России ко-циркулировали эндемичные генетические линии (B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523, AT.1), а также завезенные варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC) — альфа (B.1.1.7) и бета (B.1.351) [2]. В течение конца весны — начала лета 2021 г. все линии были вытеснены вариантом дельта (преимущественно AY.122), а затем в начале 2022 г. вариант дельта (B.1.617.2) и его производные генетические линии (AY.*) исчезли из циркуляции, уступив штамму омикрон (BA.1 и BA.2) [3, 4]. Варианты дельта и омикрон, получившие широкое распространение, несут в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, мутации, повышающие сходство S-белка вируса к АПФ-2 и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами.

Морфологическая картина при новой коронавирусной инфекции описана довольно подробно [5, 6, 8, 11, 12, 13]. Вместе с тем, нам неизвестны исследования, в которых сравнивались бы изменения, обусловленные разными генотипами вируса.

Определенная роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции отводится альвеолярным макрофагам, которые гиперпродуцируют ряд биологически активных веществ, в том числе интерлейкин-1, который стимулирует Т-лимфоциты и привлекает их в очаг воспаления, т.е. в интерстициальную ткань легких и альвеолы [14]. В последнее время появились работы, показывающие, что внутриклеточные макрофаги легких играют клю-

чевую роль в развитии первых стадий инфекции и в формировании очагов воспалений. Блокировка тех сигналов, которые вырабатывают зараженные макрофаги, потенциально может остановить развитие пневмонии при заражении COVID-19 [15].

Conclusion. Thus, it was not possible to identify significant differences between the changes caused by different genotypes of the new coronavirus, which can probably be explained by the fact that mutations do not include genome regions that are relevant to virulence factors, although further research is needed.

Key words: COVID-19, pathogenesis, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, pathomorphological changes.

чевую роль в развитии первых стадий инфекции и в формировании очагов воспалений. Блокировка тех сигналов, которые вырабатывают зараженные макрофаги, потенциально может остановить развитие пневмонии при заражении COVID-19 [15].

Во всех существующих на сегодняшний день многочисленных исследованиях показано значительное число макрофагов в легких, обычно типизируемых как CD68+ [13]. С самого начала морфологического изучения новой коронавирусной инфекции внимание патологов привлекало изменение формы макрофагов, нередко становившихся двухъядерными, высказывалась мысль, что их можно отнести к вирус-индуцированным [16]. К числу вирус-индуцированных изменений принято относить и разрастания мерцательного эпителия.

Общеизвестным важнейшим структурным изменением является интерстициальный фиброз, в той или иной степени выраженный во всех наблюдениях с длительностью заболевания более 2 недель [9, 10]. Следует заметить, что степень его выраженности в отдельных наблюдениях существенно варьирует. Данных о составе коллагена в легких при фиброзе, связанном с новой коронавирусной инфекцией, нет. Считается, что синтез коллагена осуществляется миофибробластами, которые могут иметь различное происхождение как из циркулирующих в крови клеток, так и посредством преобразования местных эпителиальных и эндотелиальных клеток [7]. Показано, что ведущую роль в патогенезе фиброзирования играют макрофаги 2 класса (антивоспалительные и ответственные за восстановление ткани) субпопуляции CD 163+ [17].

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные и морфологические изменения в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Выполнен ретроспективный анализ 39 медицинских карт больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (Больницу Боткина) в 2020–2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с летальным исходом. У всех пациентов диагноз COVID-19 подтвержден путем лабораторного исследования отделяемого носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот и определены методом секвенирования генетические варианты вируса SARS-CoV-2 (согласно классификатору PANGO). Всем пациентам проводились лучевые методы исследования (компьютерная томография или рентгенография легких) для подтверждения диагноза пневмонии, степень поражения легких оценивалась в соответствии с Приложением 1 Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». У всех пациентов проводилась лабораторная диагностика с определением общеклинического исследования крови с определением уровней лейкоцитов (норма мужчины $4,23–9,07$, женщины $3,98–10,04 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитов (норма $0,85–3,18 \times 10^9/\text{л}$), биохимических показателей (активность аланинаминотрансферазы (норма $0–40$ Ед/л), концентрация креатинина (норма мужчины $42–106$, женщины $44–80$ мкмоль/л), ферритина (норма мужчины $30–400$, женщины $15–150$ мкг/мл), D-димера (норма $0–0,285$ мкг/мл), С-реактивного белка (норма $0–5$ мг/л) и интерлейкина-6 (норма $0–10$ пг/мл) в сыворотке крови). Все пациенты получали лечение в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Произведена оценка макро- и микроскопических изменений, в том числе иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD 68, 163, коллагену 1 и 3 типа. Препараты были оцифрованы на сканере RapoGamic, морфометрические исследования проведены с использованием программы SlideViewer, в том числе количественно определено содержание CD68+ макрофагов в 12 наблюдениях.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся критерий Краскала – Уоллиса для независимых групп, поправка Бонферрони для множественных сравнений. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Пациенты были в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $65,1 \pm 2,3$ лет), мужчины составили 43,6% (17 человек).

Сопутствующая патология имела у подавляющего большинства пациентов (37 пациента, 94,8%). В различных сочетаниях у пациентов отмечались — гипертоническая болезнь (32 пациента, 86,5%), ишемическая болезнь (34 пациента, 91,9%), хроническая сердечная недостаточность (17 пациентов, 45,9%), ожирение (15 пациента, 40,5%), сахарный диабет (22 пациента, 59,5%), хроническая болезнь почек (6 пациентов, 16,2%), заболевание крови (1 пациент, 2,7%), хроническая обструктивная болезнь легких (2 пациента, 5,4%).

Пневмония диагностирована у 100% больных. В зависимости от интенсивности инфильтрации легочной ткани при визуализации лучевыми методами исследования при проведении компьютерной томографии и рентгеновских методов исследования у 1 пациента диагностирована минимальная степень (КТ1 — поражение менее 25% объема), у 6 пациентов — средняя степень (КТ2 — поражение 25–50% объема), у 13 пациентов — значительная степень (КТ3 — поражение 50–75% объема), у 19 пациентов — субтотальная степень (КТ4 — субтотальная) поражения легочной ткани.

Дыхательная недостаточность определялась у 39 пациентов (100%). Признаки дыхательной недостаточности 0–1 степени диагностированы у 7 пациентов (17,9%), 1–2 степени — у 3 пациентов (8,0%), 2–3 степени — у 29 пациентов (74,1%).

В связи с тяжестью течения заболевания и выраженностью проявлений дыхательной недостаточности всем пациентам потребовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 31 (79,5%) пациента из госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалось последовательное проведение методов респираторной поддержки в виде высокопоточной оксигенации (ВПО) с последующим переходом на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). У 1 пациента проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с ИВЛ.

В 24 случаях (61,5%) на фоне течения COVID-19 развились осложнения, в том числе абсцесс легкого — у 2 пациентов (8,3%), сепсис — у 11 человек (45,8%), изолированная тромбоэмболия ветвей легочной артерии — у 11 больных (45,8%), сочетанные осложнения определялись у 7 пациентов (сепсис и тромбоэмболия ветвей легочной артерии в 29,2% случаев).

У всех больных причиной смерти явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная вирусной пневмонией.

Средний койко-день за весь период госпитализации составил $19,0 \pm 1,6$, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии — $7,7 \pm 1,2$ койко-дней.

Этиотропную терапию получили 33 пациента (84,6%), у 6 пациентов (15,4%) этиотропная терапия не назначалась в связи с наличием противопоказаний.

Патогенетическую терапию получили все пациенты, в том числе антикоагулянтную терапию получили 39 пациентов (100%), 38 пациентам (97,4%) назначали терапию глюкокортикостероидами, в том числе в сочетании с блокаторами интерлейкина-6 или его рецептора лечение получили 12 пациентов (30,8%), в сочетании с ингибиторами янускиназ 1,2 — 2 пациента (5,1%). Антибактериальная терапия в зависимости от выделенного возбудителя проводилась по показаниям в 100% случаев.

Методом секвенирования вариант SARS-CoV-2 дельта (AY.122) обнаружен у 25 пациентов (64,1%), северо-западный вариант (AT.1) обнаружен у 5 пациентов (в 12,8% случаев), редко встречающиеся линии (B.1.1.317, B.1.1., B.1.1.336) — у 9 пациентов (23,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Варианты вируса SARS-CoV-2

Линия PANGO	Показатель	
	Абс.	%
AT.1	5	12,8
AY.122	25	64,1
B.1.1.	4	10,3
B.1.1.317	4	10,3
B.1.1.336	1	2,5
Всего	39	100

В зависимости от варианта вируса пациенты были разделены на 3 группы: первая группа (дельта) — пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO AY.122, вторая группа (северо-западный вариант) — пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO AT.1, третья группа (редко встречающиеся линии) — пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO B.1.1.317, B.1.1., B.1.1.336.

Как показано в таблице 2, наблюдалось статистически значимое различие между наличием генотипа и возрастом пациента, а также сроком пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Пациенты 2-й группы (северо-западный вариант) были достоверно старше пациентов 3-й группы (редко встречающиеся линии) при оценке по критерию Краскала — Уоллиса для независимых выборок (рис. 1). При внесении поправки Бонферрони для множественной проверки гипотез данное различие являлось статистически не значимым ($p = 0,094$).

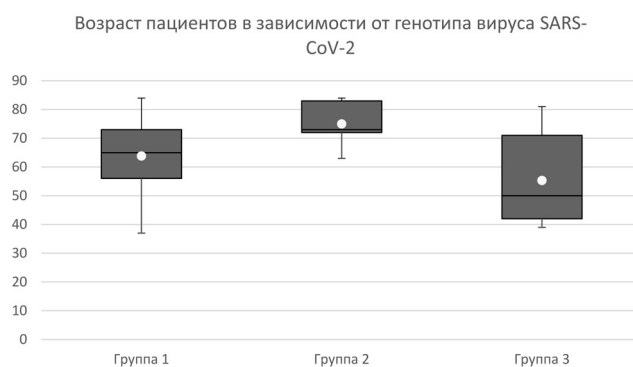


Рис. 1. Возраст пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Показатель	1-я группа (дельта)	2-я группа (северо-западный вариант)	3-я группа (редко встречающиеся линии)
Возраст*	$63,8 \pm 13,0$	$75,0 \pm 8,7^{**}$	$55,3 \pm 17,2$
Койко-день*	$18,8 \pm 7,3$	$15,0 \pm 6,4$	$24,4 \pm 15,9$
Койко-день в отделении реанимации*	$9,4 \pm 7,9^{***}$	$9,2 \pm 3,4^{**}$	$1,8 \pm 2,7$

* Результат представлен в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между 2-й и 3-й группой).

*** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между 1-й и 3-й группой).

Как показано на рисунке 2, пациенты 1-й группы (дельта) и 2-й группы (северо-западный вариант) пребывали в отделении реанимации статистически дольше, чем пациенты 3-й группы, при оценке по критерию Краскала—Уоллиса для независимых выборок ($p < 0,05$). При внесении поправки Бонферрони для множественной проверки гипотез данное различие являлось незначимым ($p = 0,088$).

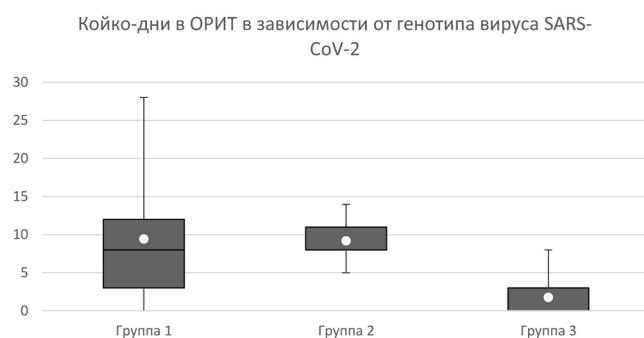


Рис. 2. Койко-дни в ОРИТ в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Как показано в таблице 3, достоверных различий при оценке зависимости лабораторных данных пациентов от генотипа вируса SARS-CoV-2 (уровней лабораторных показателей (лейкоцитов, интерлейкина-6, D-димера, С-реактивного белка, ферритина, креатинина, аланинаминотрансферазы) выявлено не было.

Показано достоверное различие в уровне лимфоцитов между 2-й группой (северо-западный вариант) и 3-й группой (редко встречающиеся линии), при оценке по критерию Краскала—Уоллиса для независимых выборок ($p < 0,05$). При внесении поправки Бонферрони статистическая зна-

чимось данного сравнения сохранялась, но была выражена не явно ($p = 0,046$) (рис. 3).

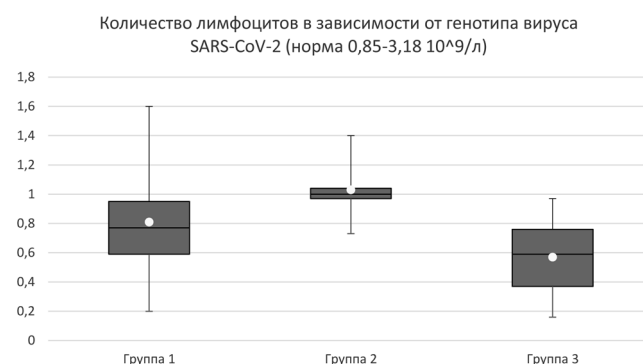


Рис. 3. Количество лимфоцитов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 (норма $0,85 - 3,18 \times 10^9/\text{л}$)

При патолого-анатомическом исследовании у всех умерших в легких определялась морфологическая картина, характерная для коронавирусной инфекции (рис. 4, 5). В клетках воспалительного инфильтрата в ткани легкого было выявлено преобладание макрофагов CD68+, среди которых часто определялись макрофаги 2 типа (CD163+). В большинстве случаев в ткани легких также обнаружены диффузные фибротические изменения, при иммуногистохимическом исследовании в таких случаях выявлена ярко выраженная экспрессия коллагена 1 и 3 типа, с преобладанием коллагена 3 типа (рис. 6—9).

У 12 пациентов было определено количество макрофагов CD 68+, данные показаны в таблице 4. У всех пациентов наблюдалось значительное повышение количества макрофагов CD 68+ в мм^2 , статистических различий между группами не было.

Таблица 3

Лабораторные данные пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Показатель*	1-я группа (дельта)	2-я группа (северо-западный вариант)	3-я группа (редко встречающиеся линии)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$5,75 \pm 4,0$	$4,26 \pm 1,62$	$6,03 \pm 2,36$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$0,81 \pm 0,36$	$1,03 \pm 0,24^{**}$	$0,57 \pm 0,26$
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	$33,98 \pm 23,01$	$34,02 \pm 11,91$	$21,38 \pm 12,9$
С-реактивный белок (мг/л)	$89,79 \pm 101,91$	$38,12 \pm 35,37$	$47,87 \pm 46,44$
Креатинин (мкмоль/л)	$115,73 \pm 100,09$	$186,32 \pm 173,29$	$97,89 \pm 84,22$
Ферритин (мкг/мл)	$805,17 \pm 639,67$	$823 \pm 124,66$	$814,35 \pm 769,26$
D-димер (мкг/мл)	$0,83 \pm 0,88$	$0,37 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,52$
Интерлейкин-6 (пг/мл)	$54,09 \pm 88,89$	$35,33 \pm 31,16$	$102,17 \pm 179,28$

* Результат представлен в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между группой 2 и 3 группой)

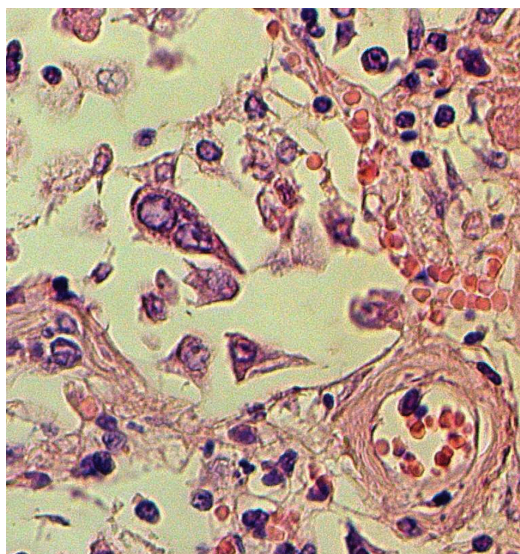


Рис. 4. Макрофаги измененной формы в просвете альвеолы. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 400$

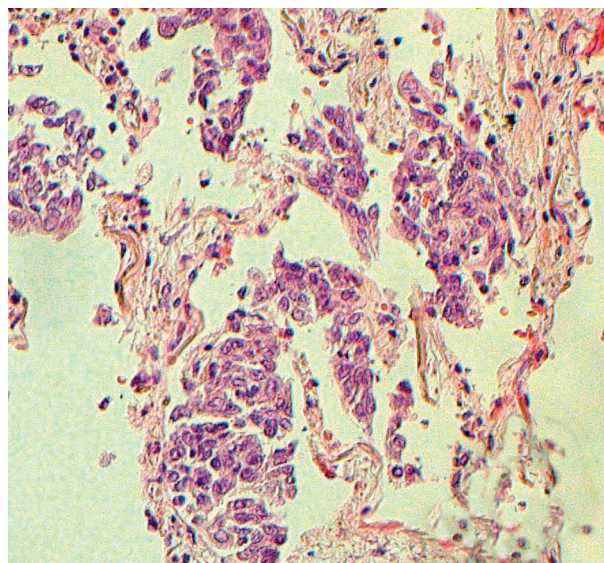


Рис. 5. Разрастания мерцательного эпителия бронхиолы. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$

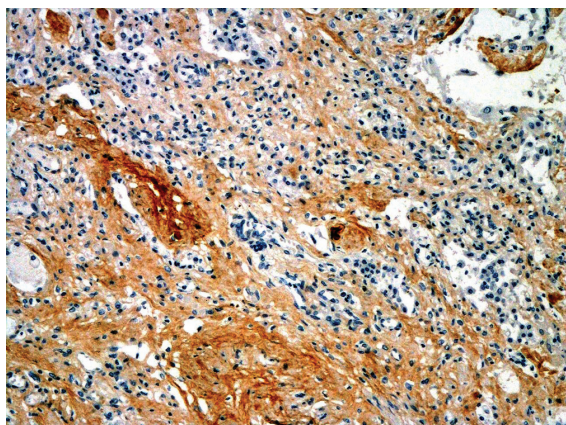


Рис. 6. Коллаген 1 типа в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

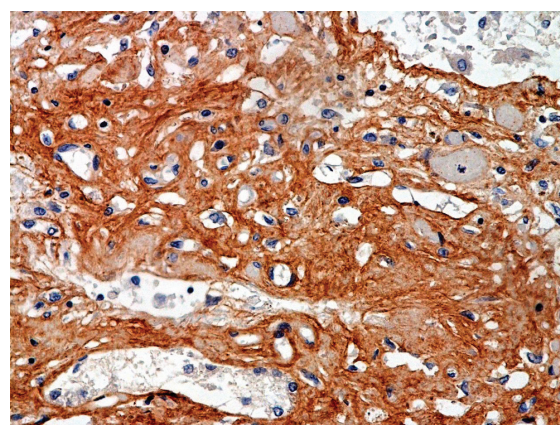


Рис. 7. Коллаген 3 типа в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

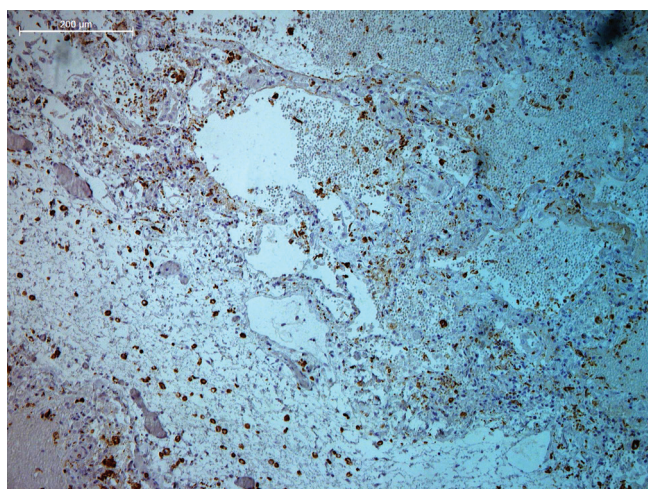


Рис. 8. Макрофаги CD68+ в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

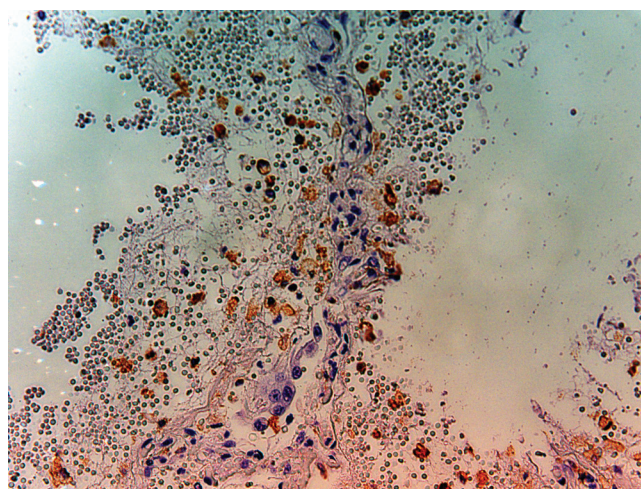


Рис. 9. Макрофаги CD163+ в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 200$

Таблица 4

Результаты количественного определения макрофагов CD 68+

Пациент	Возраст	Генотип вируса	Группа	CD68, клеток/мм ² (норма 1 – 2 клеток/мм ²)
Пациент К.	71	AT.1	2-я группа (северо-западный вариант)	55
Пациент С.	84	AT.1	2-я группа (северо-западный вариант)	33
Пациент Л.	73	B.1.1.317	3-я группа (редко встречающиеся линии)	38
Пациент Г.	41	AY.122	1-я группа (дельта)	67
Пациент Н.	89	AY.122	1-я группа (дельта)	58
Пациент Б.	66	AY.122	1-я группа (дельта)	93
Пациент З.	84	AY.122	1-я группа (дельта)	55
Пациент Т.	62	AY.122	1-я группа (дельта)	34
Пациент Щ.	73	AY.122	1-я группа (дельта)	27
Пациент Б.	69	AY.122	1-я группа (дельта)	31
Пациент Д.	84	AY.122	1-я группа (дельта)	34
Пациент Н.	43	AY.122	1-я группа (дельта)	33

Заключение

В зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 установлены статистически значимые различия между возрастом больных (2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)), длительностью пребывания в отделении реанимации (1-я (дельта) и 3-я (редко встречающиеся линии) и 2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)) и уровнем лимфоцитов (2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)). Различий по средней продолжительности госпитализации, уровню других лабораторных показателей не выявлено.

Показано принципиальное сходство морфологических изменений у умерших от новой коронавирусной инфекции, вызванной различными генотипами возбудителя. В рамках одного генотипа инфильтрация макрофагами CD68+ существенно варьировала. Безусловно, патогенез новой коронавирусной инфекции нуждается в дальнейшем комплексном изучении.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.).

Литература

- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020 5:1403–1407.
- Klink GV, Safina KR, Nabieva E, Shvyrev N, Garushyants S, Alekseeva E, Komissarov AB, Danilenko DM, Pochtovyi AA, Divisenko EV, Vasilchenko LA, Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA. Coronavirus Russian Genetics Initiative (CoRGI) Consortium Speranskaya AS, Samoilov AE, Neverov AD, Popova AV, Fedonin GG; CRIE Consortium, Akimkin VG, Lioznov D, Gushchin VA, Shchur V, Bazykin GA. The rise and spread of

the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *Virus Evol.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi: 10.1093/ve/veac017

- Komissarov AB, Safina KR, Garushyants SK, Fadeev AV, Sergeeva MV, Ivanova AA, Danilenko DM, Lioznov D, Shneider OV, Shvyrev N, Spirin V, Glyzin D, Shchur V, Bazykin GA. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nat Commun.* 2021 Jan 28;12(1):649. doi: 10.1038/s41467-020-20880-z

- Galya V. Klink, Ksenia R. Safina, Sofya K. Garushyants, Mikhail Moldovan, Elena Nabieva, The CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium, Andrey B. Komissarov, Dmitry Lioznov, Georgii A Bazykin Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.25.21257695>

- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020 Sep; 477(3):359-372. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.

- Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, López-Molina DS, Arteaga-Livias K, Grimes Z, Bryce C, Paniz-Mondolfi A, Rodríguez-Morales AJ. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020 Nov; 105:74-83. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.023.

- Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Collard HR et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12):1698-1702

- Зайратьянц, О.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц [и др.] // Судебная медицина — 2020. — Т. 6, № 4. — С. 10–23.

- Самсонова, М.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова [и др.] // Пульмонология. — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 519–532.

- Коган, Е.А. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е.А. Коган [и др.] // Судебная медицина. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 8–30.

- Рыбакова, М.Г. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления / М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова // Архив патологии. — 2020. — Т. 82, № 5. — С. 5–15.

- Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг

[и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11.

13. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) // Министерство здравоохранения российской Федерации <https://rosminzdrav.ru>

14. Barczyk, A., et al.. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1484-92

15. Wu TT, Travaglini KJ, Rustagi A, Xu D, Zhang Y, Jang SK, Gillich A, Dehghannasiri R, Martinez-Colon G, Beck A, Wilk AJ, Morri M, Trope WL, Shrager JB, Quake SR, Kuo CS, Salzman J, Kim PS, Blish CA, Krasnow MA Activated interstitial macrophages are a predominant target of viral takeover and focus of inflammation in COVID-19 initiation in human lung doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.10.491266>

16. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2020 Aug; 20:1–11. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.

17. Giacomelli Ch, Piccarducci R, Marchetti L, Romei Ch, Martini C Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients *Biochemical Pharmacology* 193 (2021) 114812 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114812>

References

1. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020 5:1403–1407.

2. Klink GV, Safina KR, Nabieva E, Shvyrev N, Garushyants S, Alekseeva E, Komissarov AB, Danilenko DM, Pochtovyi AA, Divisenko EV, Vasilchenko LA, Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA. Coronavirus Russian Genetics Initiative (CoRGI) Consortium Speranskaya AS, Samoilov AE, Neverov AD, Popova AV, Fedonin GG; CRIE Consortium, Akimkin VG, Lioznov D, Gushchin VA, Shchur V, Bazykin GA. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *virus evolution.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi:10.1093/ve/veac017

3. Komissarov AB, Safina KR, Garushyants SK, Fadeev AV, Sergeeva MV, Ivanova AA, Danilenko DM, Lioznov D, Shneider OV, Shvyrev N, Spirin V, Glyzin D, Shchur V, Bazykin GA. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nat Commun.* 2021 Jan 28;12(1):649. doi: 10.1038/s41467-020-20880-z

4. Galya V. Klink, Ksenia R. Safina, Sofya K. Garushyants, Mikhail Moldovan, Elena Nabieva, The CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium, Andrey B. Komissarov, Dmitry Lioznov, Georgii A Bazykin Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.25.21257695>

5. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The

experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020 Oct; 477(3):359-372. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.

6. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, López-Molina DS, Arteaga-Livias K, Grimes Z, Bryce C, Paniz-Mondolfi A, Rodríguez-Morales AJ. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020 Nov; 105:74-83. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.023.

7. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Collard HR et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12):1698-1702

8. Zayratyants O.V. Pathological anatomy of COVID-19: experience of 2000 autopsies / O.V. Zairatyants, M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, O.D. Mishnev, L.M. Mikhaleva, N.M. Krupnov, D.V. Kalinin // *Forensic medicine* — 2020. — V. 6, No. 4. — P.10 — 23. DOI: 10.19048/fm340

9. Samsonova M.V. Features of the pathological anatomy of the lungs in COVID-19 / M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, Zh.R. Omarova, E.A. Pershina, O.D. Mishnev and others // *Pulmonology.* — 2020. — V.30, No. 5. — P.519-532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

10. Kogan E.A. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 / E.A. Kogan, Yu.S. Berezovsky, D.D. Protsenko, T.R. Bagdasaryan, E.M. Grevtsov and others // *Forensic medicine.* -2020. — V.6, No. 2. — P.8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

11. Rybakova M.G. Pathological anatomy of the new coronavirus infection COVID-19. First impressions. / M.G. Rybakova, V.E. Karev, I.A. Kuznetsova // *Archive of Pathology.* — 2020. — T.82, No. 5. — P.5-15. DOI: 10.17116/ptol20207820515

12. Zinserling V.A. Issues of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) / V.A. Zinserling, M.A. Vashukova, M.V. Vasilyeva and others // *Journal of Infectology.* — 2020. — V.12, No. 2. — P.5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-11

13. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022) // Ministry of Health of the Russian Federation <https://rosminzdrav.ru>

14. Barczyk, A., et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1484-92

15. Wu TT, Travaglini KJ, Rustagi A, Xu D, Zhang Y, Jang SK, Gillich A, Dehghannasiri R, Martinez-Colon G, Beck A, Wilk AJ, Morri M, Trope WL, Shrager JB, Quake SR, Kuo CS, Salzman J, Kim PS, Blish CA, Krasnow MA

16. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2020 Aug; 20:1-11. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.

17. Giacomelli Ch, Piccarducci R, Marchetti L, Romei Ch, Martini C Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients *Biochemical Pharmacology* 193 (2021) 114812 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114812>

Авторский коллектив:

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович — врач-патологоанатом Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: zinserling@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна — биолог Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: paokib@yandex.ru

Барам Дмитрий Валерьевич — оператор ЭВМ Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел: 8(812)246-06-27, e-mail: paokib@yandex.ru

Фадеев Артем Викторович — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812) 499-15-00, e-mail: afadeew@gmail.com

Комиссарова Ксения Сергеевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: kseniya.sintsova1994@gmail.com

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

Леоэнов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: dliozenov@yandex.ru

ИНФЕКЦИИ И ШИЗОФРЕНИЯ

В.А. Орлова¹, И.И. Михайлова¹, В.А. Цинзерлинг^{2,3}

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

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

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

Infections and schizophrenia

V.A. Orlova¹, I.I. Mikhailova¹, V.A. Zinserling^{2,3}

¹ Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

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

³ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящей работе приводится критический обзор литературы, демонстрирующий определенную этиопатогенетическую роль различных инфекций, прежде всего, вирусов из группы герпеса и хламидий в развитии и прогрессировании шизофрении, в том числе опубликованных собственных многолетних исследований авторов.

Ключевые слова: инфекционная этиология шизофрении, вирусы группы герпеса, хламидии.

Abstract

This paper provides a critical review of the literature, demonstrating a certain pathogenetic role of various infections, primarily viruses from the herpes and chlamydia groups, in the development and progression of schizophrenia, including published results of the authors' own long-term studies.

Key words: infectious etiology of schizophrenia, herpes group viruses, chlamydia, immunohistochemical diagnostics.

Шизофрения является весьма распространенным (поражающим до 1% населения) и в значительной части случаев хроническим прогрессирующим психическим заболеванием, причины которого до настоящего времени точно не установлены.

Макроскопически мозг при шизофрении не имеет каких-либо характерных особенностей, за исключением своеобразной отечности. Микроскопическая картина описана в руководствах по психиатрии [1, 2]. Микроскопические изменения полиморфны: наряду с уменьшением количества нейронов, их атрофией, сморщиванием, содержанием большого количества липофусцина, отечностью, образованием клеток-теней, выявляется и набухание клеток с изменением органелл. Характерной особенностью этого заболевания является отсутствие астроглиоза, атрофичность микроглии и регрессивные изменения олигодендроглии при отсутствии классических проявлений васкулита. Описаны тонкие нарушения цитоархитектоники, проявляющиеся изменением плотности расположения клеток, ориентации нейронов и их отростков, искажением разветвления отростков. Выявлены изменения межнейрональных связей на синаптическом уровне. В патологический процесс вовлекается как кора, так и другие отделы мозга

(подкорковые структуры, ствол мозга, гипоталамус, мозжечок). Важной особенностью патоморфологической картины мозга при шизофрении является мелкоочаговость поражения ткани, а также широкий диапазон тяжести изменений мозговой ткани. Весьма распространенной является точка зрения, определяющая описанные мозговые аномалии при шизофрении как энцефалопатию, представленную диффузными дистрофическими изменениями токсико-гипоксического характера и обусловленную обменными сдвигами в организме или в пределах самой нервной системы, в частности, в результате нарушения обмена медиаторов.

Длительное время доминировало мнение о том, что структурные изменения при шизофрении формируются еще до начала заболевания и отражают патологию развития мозга [3–5]. Это мнение подтверждалось их стабильностью по данным целого ряда томографических исследований [6–9], а также отсутствием заместительного глиоза в очагах выпадения нервных клеток [1, 2].

Однако постепенно накапливались данные, свидетельствующие о текущем патологическом процессе в мозге. Сообщалось об утяжелении нейропатологических изменений у больных после повторных приступов заболевания [3, 10, 11]. В некоторых электронно-микроскопических ис-

следованиях выявлялась корреляция между степенью дистрофических изменений олигодендроглии и тяжестью психопатологической симптоматики [12].

Возникла также унитарная точка зрения, объединяющая оба подхода к оценке генеза нейропатологических изменений при шизофрении [12–15]. Она базируется, с одной стороны, на установлении у родственников больных сходных, хотя и менее выраженных изменений МРТ-характеристик мозга, а с другой стороны — на наличии корреляций между МРТ-параметрами мозговых структур и тяжестью клинических проявлений заболевания у больных, их связью с длительностью течения болезни. Использование специфических морфометрических МРТ-индексов, направленных на дифференциацию первичной гидроцефалии и текущего атрофического процесса [16], подтверждает эту точку зрения, выявляя у больных шизофренией, наряду с первичной гидроцефалией, преобладающую центральную атрофию полушарий.

Как и большинство заболеваний человека, шизофрения относится к группе так называемых мультифакторных болезней, в генезе которых участвуют как средовые, так и генетические факторы.

Как было показано ранее [17], в последнее время интерес к роли возбудителей инфекционных болезней в патогенезе психических заболеваний, в том числе шизофрении, существенно возрос. В разных исследованиях были описаны возможные механизмы, по которым инфекционные агенты могут включаться в этиопатогенетическую цепь развития заболевания:

1. Предрасположенность к шизофрении определяет ряд генов, белковые продукты которых участвуют в функционировании сигнальных систем, ответственных за глутаматэргическую нейротрансмиссию, функцию олигодендроцитов, процессы нейропластичности и окислительного стресса. Одновременно они связаны с жизненным циклом таких патогенов, как вирусы простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы краснухи, гриппа, Борна, полиовирусы, а также токсоплазмы и хламидии [18]. Например, сигнальный путь нейрегулина 1 (NRG1), ответственного за глутаматэргическую передачу и функцию олигодендроцитов, связан с высвобождением фактора EBP1, угнетающего репликацию вируса гриппа А.

2. Взаимодействие вируса с генетическим аппаратом, провоцирующее экспрессию аномальных генетических структур. Например, «экзогенные» вирусные инфекции могут активировать гены, в структуру которых внедрен тот или иной вирус, в том числе внедрившийся с древних времен и распространяющийся путем вертикальной передачи потомству [19].

3. Сенсibilизация микроглии [20] под воздействием различных стимулов, в том числе и связанных с нейродегенерацией и воспалением [21]: подобно клеткам иммунной системы, микроглия обладает памятью и сохраняет свой активированный статус длительное время, что приводит к усиленному иммунному ответу на последующие слабые стимулы. Небольшое системное воспаление или стресс приводят к пролиферации микроглии и усилению продукции провоспалительных цитокинов [22], что, в свою очередь, может приводить к обострению воспалительной патологии в мозге. Изменение нейроиммунных процессов и активация микроглии, присущие шизофрении, возможны под влиянием инфекций, в том числе внутриутробных [23, 24].

4. Влияние белков биологических возбудителей (в частности, гриппа, ЦМВ) на глутаматэргические сигнальные пути, вовлеченные в патогенез шизофрении [25].

5. Влияние вирусов на метаболизм серотонина, IFN-γ, ИЛ-1β и ФНО-α, уровень которых повышается в ответ на вирусную инфекцию, стимулирует экспрессию и активность триптофан-расщепляющего фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), а ИЛ-4 и ИЛ-10, в свою очередь, угнетают активность IDO [26]. При этом изменяется концентрация предшественника серотонина — триптофана и продукта его метаболизма — N-формилкинуридина, предшественника кинуреновой кислоты, уровень которой при шизофрении повышается, а также пиколиновой кислоты — эндогенного антагониста никотиновых, ацетилхолиновых и NMDA-рецепторов [27]. Данный эффект может быть вызван каскадом воспалительных реакций в ответ на инфицирование, что, в свою очередь, способствует нейротрансмиттерному дисбалансу, который лежит в основе симптомов многих психических заболеваний [28].

6. Нарушение под влиянием инфекции процесса метилирования белка внеклеточного матрикса рилина [29], отвечающего за процессы репарации нервной ткани.

7. Непосредственное влияние биологических возбудителей на элементы нервной ткани (нейроны, глиальные клетки, миелин) и сосудистый эндотелий [30, 31], нарушающее процессы нейротрансмиссии. Многие вирусы, в частности, герпес-вирусы, обладают выраженным тропизмом к клеткам эндотелия сосудов и нервной системы, способны пожизненно персистировать в латентном состоянии в вегетативных ганглиях, реактивироваться и восстанавливать инфекционные свойства, а также вызывать не только опасные острые воспалительные реакции и нейродегенеративные заболевания, но и малосимптомные нейроинфекционные процессы. В экспериментальной модели шизоф-

рении, полученной путем пренатального заражения мышей вирусом гриппа А, показано развитие целого ряда морфологических нарушений в мозге, сходных с таковыми у больных, — истончение коры и гиппокампа, нарушение миграции нейронов, атрофия пирамидных нейронов, снижение экспрессии рилина [33].

Открытие хронической гриппозной инфекции [33] показало, что при медленном течении заболевания возможны первично-дегенеративные изменения в мозге при отсутствии воспалительных. Здесь уместно напомнить об отсутствии классических признаков воспалительных реакций в мозговой ткани у больных шизофренией. Кроме того, в настоящее время считается, что в форме медленной инфекции может протекать и герпес-вирусная инфекция.

8. Повреждение ткани мозга в процессе аутоиммунных реакций, возникающих вследствие сходства отдельных белков или аминокислотных последовательностей вирусов со структурами тканей человека, то есть молекулярной мимикрии [34, 35].

Во многих работах, выполненных с использованием иммунологического подхода, было показано повышение уровня антител, главным образом Ig G, к разным герпес-вирусам в крови и спинно-мозговой жидкости у больных шизофренией [36–42], а также сопряженность этих серологических показателей как с иммунологическими признаками воспаления, так и с клинической симптоматикой, нейрофизиологическими и психологическими показателями, аномалиями структур мозга и церебральных сосудов [43, 44]. В ряде исследований были выявлены косвенные иммунологические признаки наличия ассоциации герпес-вирусов с представителями бактериальных или грибковых инфекций [45–54]. Значительный материал накоплен о выявляемости у больных шизофренией токсоплазмы [55].

Имеются лишь отдельные работы, направленные на выявление хламидийной инфекции у больных шизофренией. Между тем хламидии относятся к числу важнейших биологических возбудителей, способных вызывать острые и хронические инфекционные процессы в разных органах, включая мозг, а также вносящих свой вклад в патогенез ряда неинфекционных заболеваний [56–58].

В. Fellerhoff et al. [59–61] показали возможность персистенции хламидий в клетках микроглии и нейронах. Частота выявления с помощью ПЦР хламидий в лобных долях головного мозга при патоморфологическом исследовании в 4 раза превышала таковую в контроле. По результатам прижизненных исследований, у пациентов с шизофренией отмечалось устойчивое улучшение психического статуса после антихламидийной терапии независимо от лечения психотропными препаратами.

Установлена достоверная связь между шизофренией и хламидиозом [61].

Приведенные данные свидетельствуют о безусловной роли ряда биологических возбудителей в патогенезе шизофрении. Кроме важных теоретических вопросов, не меньшее значение имеют и клинические аспекты, в том числе направленные на оптимизацию терапии. Вместе с тем, очевидно, что проблема нуждается в комплексном изучении с участием психиатров, инфекционистов, микробиологов, иммунологов и морфологов.

Литература

1. Орловская, Д.Д. Патологическая анатомия психозов / Д.Д. Орловская // Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневский. — М.: Медицина, 1983. — Ч. 1. — С. 158–186.
2. Тиганов, А.С. Патологическая анатомия шизофрении / А.С. Тиганов // Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганов. — М.: Медицина, 1999. — Ч. 1. — С. 506–510.
3. Pearlson G.D., Marsh L Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol. Psychiatry*.1999; 46 (5):627 — 649.
4. Chua S.E., Murray R.M. The neurodevelopment theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Acta Neuropsychiat*. 1996; 8: 25-34.
5. Jones P., Murray R.M. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br. J. Psychiatry*.1991;158: 615 — 623.
6. Jakob H., Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neur Transm*, 1986; 65:303 — 326.
7. Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res*. 1994; 14: 23 -28.
8. Lim K.O., Harris D., Beal M., J.G. et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol. Psychiatry*. 1996; 40: 4 — 13.
9. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., et al. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1991;148: 1577 — 1579.
10. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim KO, et al. Progressive Brain Volume Changes and the Clinical Course of Schizophrenia in Men. A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(2):148-157. doi:10.1001/archpsyc.58.2.148
11. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neuro — degeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res*. 2006; 31:1279-1294.
12. Uranova N., Orlovskaya D., Vikhreva O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Research Bulletin*, 2001; 55 (5): 597 — 610.
13. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psych Research*. 1999; 33:513 — 521.
14. Орлова, В.А. Генетический анализ анатомо-морфологических особенностей головного мозга (по данным МРТ) в семьях больных шизофренией / В.А. Орлова [и др.] // Генетика. — № 35 (7). — С. 998–1004.
15. Орлова, В.А. Клинико-генетические исследования шизофрении (современное состояние и перспективы развития) / В.А. Орлова // Российский психиатрический журнал. — 2003. — № (1). — С. 31–35.

16. Милосердов, Е.А. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников I степени родства по данным морфометрического анализа МР-изображений мозга / Е.А. Милосердов [и др.] // Соц. клин. Психиатрия. — 2005. — № 15.
17. Орлова, В.А. Роль вирусных факторов в развитии эндогенной психической патологии (шизофрения, шизоаффективный психоз): клиничко-биологические аспекты / В.А. Орлова [и др.] // Психическое здоровье. — 2021. — №12. — С. 65 — 78.
18. Carter, C.J. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycle of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and toxoplasma gondii. *Schizophr Bull.* 2009; 35(6):1163 — 1182. doi: 10.1093/schbul/sbn054.
19. Ойфа, А.И. Мозг и вирусы (вирусогенетическая гипотеза происхождения психических заболеваний) / А.И. Ойфа. — М: Русский мир, 1999. — 190 с.
20. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(2):161-167. <https://doi.org/10.1038/nri.2015>
21. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 2005; 25(40): 9275-9284. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2614-05.2005>
22. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(1):47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
23. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
24. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2):239-257. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>
25. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 776 — 789.].
26. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003; 24: 242 — 248
27. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. // *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (7): 521-530.
28. Muller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 269 — 280.
29. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 9341 — 9346.
30. Domegan LM, Atkins GJ. Apoptosis induction by the Therien and vaccine RA27/3 strains of rubella virus causes depletion of oligodendrocytes from rat neural cell cultures. *J Gen Virol.* 2002; 83: 2135 — 2143.
31. Bello-Morales R, Fedetz M, Alcina A, Tabares E, Lopez-Guerrero JA. High susceptibility of a human oligodendroglial cell line to herpes simplex type 1 infection. *J Neurovirol.* 2005; 11: 190 — 198.
32. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 145 — 154.
33. Зуев, В.А. Многоликий вирус: тайны скрытых инфекций / В.А. Зуев. — М., 2020. — 370 с.
34. -Brok HP, Boven L, van Meurs M, Kerlero de Rosbo N. The human CMV-UL86 peptide 981-1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide 34-56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys. *J Neuroimmunol.* 2007;182(1-2):135-152.
35. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007; 27(2-3):87-95.
36. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Rusanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch PsychiatryNeurosci.* 2004; 254(1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0481-6>
37. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(5):739-743. <https://doi.org/10.3109/15622971003653246>
38. Tedla Y, Shibire T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J.* 2011;49 (3):211-20.
39. Mohagheghia M, Alikhanib MY, Taheri M, Eftekhari-ane M M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. *Human Antibodies.* 2017; 26 (2): 1 — 6. DOI 10.3233/HAB-170325
40. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yan Sh, Rodriguez KM et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res.* 2017; 115: 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
41. Dickerson F, Jones-Brando L, Ford G, Genovese G. Schizophrenia is Associated With an Aberrant Immune Response to Epstein–Barr Virus. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 1112 — 1119. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby164>
42. Torrey EF, Leweke MF, Schwarz MJ, Mueller N, Bachmann S, Schroeder J, et al. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006; 20: 879 — 885. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620110-00001>
43. Михайлова, И.И. Приступообразная параноидная шизофрения как инфекционный процесс (мультидисциплинарное исследование) / И.И. Михайлова [и др.] // Норвежский журнал развития международной науки / Norwegian J. Development of the International Science. — 2019. — № 37. — С. 31 — 35.
44. Орлова, В.А. Аномалии уровней сывороточных антител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая оценка / В.А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — № 26 (1). — С. 12 — 20.
45. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, et al. Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of sub-clinical psychosis: The TRAILS study. *Schizophr Res.* 2011; 129 (1): . <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.013>
46. Hannachi N, El Kissi Y, Samoud S, Jaafar Nakhli J, Lettaief L, Gaabout S, Ben Hadji Ali B, Boukadida J. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients *Psychiatry Res.* 2014; 15; 216(2):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.035>
47. Михайлова, И.И. Взаимосвязи клинической симптоматики и уровня сывороточных антител к герпесвирусам у больных разными формами шизофрении / И.И. Михайлова [и др.] // Российский психиатрический журнал. — 2014. — № 3. — С. 61 — 66.

48. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Malisheva I.N. Correlations between the Serum Antibody Levels to Herpes Family Viruses and Multi-parametric Immunity Characteristics with Clinical Symptoms in Episodic Remittent form of Paranoid Schizophrenia. *International Neuropsychiatric Disease J*; 2015; 4 (1): 1 – 13. <https://doi.org/10.9734/INDJ/2015/16029>.)

49. Орлова, В.А. Сопряженность функционального состояния центрального звена слухового анализатора (по данным длиннолатентных и когнитивных ВП) и уровня сывороточных антител к вирусам группы герпеса при шизофрении / В.А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — № 1. — С. 13 – 19.

50 Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res*. 2011; 128 (1-3): 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.020>,

51. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB. et al. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 2012; 38 (6): 1137-1148.<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs046>)

52. Михайлова, И.И. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга / И.И. Михайлова [и др.] // Психическое здоровье. — 2014. — № 10. — С. 17 – 31.

53. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Malisheva I.N., Berezovskaya T.P. The role of Herpes family viruses in the pathogenesis of paranoid schizophrenia: the data of multidimensional correlations of immunological, morphological and clinical characteristics. *International Neuropsychiatric Disease Journal*. 2015; 3(3): 74-83.

54. Михайлова И.И. Взаимосвязи между особенностями иммунитета и клиническими параметрами приступообразной параноидной шизофрении / И.И. Михайлова [и др.] // *Norwegian J of development of the International Science*. — 2019. — № 34. — С. 19 – 27.

55. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, Yolken RH. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):983-992. doi: 10.1093/schbul/sby082

56. Цинзерлинг, А.В. Хламидиозы (диагностика, роль в патологии человека) / А.В. Цинзерлинг // *Архив патологии*. — 1989. — № 1. — С. 3 – 9.

57. Contini C., Seraceni S., Cultrera R. Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. Chlamydomphila pneumoniae Infection and Its Role in Neurological Disorders// *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010: 273573.

58 Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: диагностика, клиника, лечение, реабилитация : руководство для врачей / Ю.В Лобзин [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2010. — 484 с.

59. Бойко, Э.В. О развитии полиорганного хламидийного поражения при первичном локальном заражении глаза в эксперименте / Э.В. Бойко [и др.] // *Архив патологии*. — 2011. — № 6. — С. 15 – 18.

60. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R.High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy.// *Med Hypotheses*. 2005;65(2):243-52.

61. Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R.Associations between Chlamydomphila infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. // *Mol Psychiatry*. 2007;

62. Fellerhoff B, Wank R.Increased prevalence of Chlamydomphila DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia.// *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):191-5.

References

1. Orlovskaya D.D.. Pathological anatomy of psychosis. In: *A Guide to Psychiatry*. Ed. A.V. Snezhnevsky. Part 1. M.: Medicine, 1983: 158 -186. (In Russian).

2. Tiganov A.S. Pathological anatomy of schizophrenia.. In: *A Guide to Psychiatry*. Ed. A.S. Tiganov. Ch.1. M.: Medicine, 1999: 506-510. (In Russian).

3 Pearlson G.D., Marsh L Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46 (5): 627 – 649.

4 Chua S.E., Murray R.M. The neurodevelopment theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Acta Neuropsychiat*. 1996; 8: 25-34.

5 Jones P., Murray R.M. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br. J. Psychiatry*. 1991; 158: 615 – 623.

6 Jakob H., Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neur Transm*, 1986; 65: 303 – 326.

7. Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res*. 1994; 14: 23 -28.

8. Lim K.O., Harris D., Beal M., J.G. et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol. Psychiatry*. 1996; 40: 4 – 13.

9. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., et al. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1577 – 1579.

10. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim KO, et al. Progressive Brain Volume Changes and the Clinical Course of Schizophrenia in Men. A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(2):148-157. doi:10.1001/archpsyc.58.2.148

11. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neuro – degeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res*. 2006; 31:1279-1294.

12. Uranova N., Orlovskaya D., Vkhreva O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Research Bulletin*, 2001; 55 (5): 597 – 610.

13. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psych Research*. 1999; 33:513 – 521.

14. Orlova V.A., Trubnikov V.I., Odintsova S.A., et al. Genetic analysis of the anatomical and morphological signs of the brain detected by magnetic resonance imaging in families of patients with schizophrenia. *Genetics*. 1999; 35 (7): 998-1004. (In Russ.).

15. Orlova V.A. Clinical and genetic studies of schizophrenia (current state and development prospects). *Russian Psychiatric Journal*. 2003; 1 (31-35). (In Russ.).

16. . Miloserdov E.A., Gubsky L.V., Orlova V.A., et al. Structural peculiarities of the brain in patients with schizophrenia and their relatives according to morphometric analysis of MRI images of the brain. *Soc. and clinical Psychiatry*, 2005; 15 (1): 5 – 12. (In Russ.).

17. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Lavrov V.F., et al. The role of viral factors in the development of endogenous mental pathology (schizophrenia, schizoaffective psychosis): clinical-biological aspects. *Mental health*. 2021; N12:65 – 78.

18. Carter, C.J. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycle of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and toxoplasma gondii. *Schizophr Bull*. 2009; 35(6):1163 – 1182. doi: 10.1093/schbul/sbn054.

19. Oifa A. Brain and viruses (virus-genetic hypothesis of the origin of mental diseases). M: Russkii mir 1999. 190 p. (In Russian)

20. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(2):161-167. <https://doi.org/10.1038/nri2015>
21. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunn K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 2005; 25(40): 9275-9284. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2614-05.2005>
22. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(1):47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
23. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
24. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2):239-257. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>
25. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 776 – 789.]
26. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003; 24: 242 – 248
27. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (7), 521-530.
28. Muller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 269 – 280.
29. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 9341 – 9346.
30. Domegan LM, Atkins GJ. Apoptosis induction by the Therien and vaccine RA27/3 strains of rubella virus causes depletion of oligodendrocytes from rat neural cell cultures. *J Gen Virol.* 2002; 83: 2135 – 2143.
31. Bello-Morales R, Fedetz M, Alcina A, Tabares E, Lopez-Guerrero JA. High susceptibility of a human oligodendroglial cell line to herpes simplex type 1 infection. *J Neurovirol.* 2005; 11: 190 – 198.
32. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 145 – 154.
33. Zuev V.A. The many faces of the virus: the secrets of latent infections. M.; 2020. 370 p. (in Russian)
34. Brok HP, Boven L, van Meurs M, Kerlero de Rosbo N. The human CMV-UL86 peptide 981-1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide 34-56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys. *J Neuroimmunol.* 2007;182(1-2):135-152.
35. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007; 27(2-3):87-95.
36. Lewke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch PsychiatryNeurosci.* 2004; 254(1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0481-6>
37. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(5):739-743. <https://doi.org/10.3109/15622971003653246>
38. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J.* 2011;49 (3):211-20.
39. Mohagheghia M, Alikhanib MY, Taheri M, Eftekhari-ane M M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. *Human Antibodies.* 2017; 26 (2): 1 – 6. DOI 10.3233/HAB-170325
40. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yan Sh, Rodriguez KM et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res.* 2017; 115: 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
41. Dickerson F, Jones-Brando L, Ford G, Genovese G. Schizophrenia is Associated With an Aberrant Immune Response to Epstein–Barr Virus. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 1112 – 1119. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby164>
42. Torrey EF, Lewke MF, Schwarz MJ, Mueller N, Bachmann S, Schroeder J, et al. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006; 20: 879 – 885. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620110-00001>
43. Mikhailova I. I., Orlova V. A., Minutko V. L., Simonova A.V., Pogodina E. A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary study). *Norwegian J. Development of the International Science.* 2019; 37: 31 – 35.
44. Orlova V.A., Mikhaylova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Anomalies in the levels of serum autoantibodies to antigens of nervous tissue in patients with schizoaffective psychosis: association with herpes viruses. *Doctor. RU. neurology and psychiatry.* 2020; 19: 4: 43 -49 (in Russian).
45. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, et al. Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of sub-clinical psychosis: The TRAILS study. *Schizophr Res.* 2011; 129 (1): 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.013>
46. Hannachi N, El Kissi Y, Samoud S, Jaafar Nakhli J, Le-taief L, Gaabout S, Ben Hadj Ali B, Boukadida J. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients *Psychiatry Res.* 2014; 15; 216(2):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.035>
47. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko, Malysheva I.N., Eliseeva N.A. Relationship between clinical symptomatology and the level of serum antibodies to human herpesvirus in patients with different types of schizophrenia *Russian Psychiatric Journal* 2014; 3: 61 – 66. (In Russian.).
48. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Malisheva I.N. Correlations between the Serum Antibody Levels to Herpes Family Viruses and Multi-parametric Immunity Characteristics with Clinical Symptoms in Episodic Remittent form of Paranoid Schizophrenia. *International Neuropsychiatric DiseaseJ;* 2015; 4 (1): 1 – 13. <https://doi.org/10.9734/INDJ/2015/16029>.), нейрофизиологическими
49. Orlova V.A., Gerasimova O.V., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Gnezdickij V.V. Correlation between the functional state of the central link of the auditory analyzer (according to cognitive EP data) and the level of serum antibodies to herpes viruses in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2017;1:13 – 19 (In Russian).
50. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res.* 2011; 128 (1-3): 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.020>,

51. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB. et al. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012; 38 (6): 1137-1148. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs046>
52. Mikhajlova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Berezovskaja T.P., Shavladze N.Z., Malysheva I.N., Tokarev A.S., Panina A.V. Clinical and immunological correlations in patients with unfavorable flowing paroxysmal schizophrenia and their conjugates with MRI-signs of brain abnormalities. // *Mental health.* 2014. № 10. С. 17-31 (In Russian).
53. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Malisheva I.N., Berezovskaya T.P. The role of Herpes family viruses in the pathogenesis of paranoid schizophrenia: the data of multidimensional correlations of immunological, morphological and clinical characteristics. *International Neuropsychiatric Disease Journal.* 2015; 3(3): 74-83.
54. Mikhailova I. I., Orlova V. A., Minutko V. L., Simonova A.V., Pogodina E. A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary study). *Norwegian J. Development of the International Science.* 2019; 37: 31 – 35 (In Russian).
55. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, Yolken RH. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018 Aug 20;44(5):983-992. doi: 10.1093/schbul/sby082]
56. Zinserling A.V. Chlamydiosis: diagnosis and role in human pathology *Arkh. patologii* 1989;51 (1): 3-9 (in Russian).
57. Contini C., Seraceni S., Cultrera R. Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. Chlamydophila pneumoniae Infection and Its Role in Neurological Disorders// *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010; 2010: 273573.
58. Zinserling V.A., Chukhlovina M.L. (2011) Infectious Lesions of nervous system. Issues of etiology, pathogenesis and diagnostics. Saint-Petersburg, ElbiSPb . 583 p (In Russian).
59. Lobzin Yu.V. Poznyak A.L., Sidorchuk S.N. Chlamydia infections: diagnostics, clinic, treatment and rehabilitation. Manual for doctors. SPb, Foliant, 2010, ,484 p. (in Russian)
60. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. // *Med Hypotheses.* 2005;65(2):243-52.
61. Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R. Associations between Chlamydophila infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. // *Mol Psychiatry.* 2007;
62. Fellerhoff B, Wank R. Increased prevalence of Chlamydophila DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia. // *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):191-5.

Авторский коллектив:

Орлова Вера Александровна — врач-психиатр, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-606-64-28, e-mail: vorlova@yandex.ru

Михайлова Ирина Иосифовна — врач-психиатр, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-917-532-21-18, e-mail: iim@bk.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, врач-патологоанатом Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ОПИСТОРХОЗА В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.Е. Аксенова¹, Ю.А. Александрова¹, Д.Д. Авдошина¹, С.Н. Ткачев¹, К.В. Медведев^{1,2}

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

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

Clinical case of acute opisthorchiasis in endoscopy

T.E. Aksenova¹, Yu.A. Aleksandrova¹, D.D. Avdoshina¹, S.N. Tkachev¹, K.V. Medvedev^{1,2}

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

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

Резюме

Представлен клинический случай одного из самых распространенных на территории Российской Федерации паразитарных заболеваний — описторхоза. На сегодняшний день описторхоз и ассоциированные с ним осложнения являются актуальной проблемой в медицине, так как глистные инвазии занимают четвертое место по ущербу здоровью населения.

Отсутствие специфической клинической картины, а также преобладание латентных форм обуславливает трудности диагностики описторхоза. Особое внимание отводится вопросу осложнений, наиболее значимыми из которых являются острый панкреатит, гнойный холангит, абсцессы печени, перфорация желчных протоков с развитием желчного перитонита. При хроническом течении инвазии происходит паразитирование в гепатобилиарном тракте хозяина, продуцирование токсичных и иммуногенных продуктов жизнедеятельности, нарушение метаболизма клеток, что является одним из факторов, способствующих развитию рака желчных протоков и поджелудочной железы.

Актуальность проблемы описторхоза и его осложнений, сочетающихся со сложной и уязвимой диагностикой данного заболевания (клинической, лабораторной, инструментальной), демонстрирует значимость поиска эффективных методов его выявления.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchiidae*, гельминтоз, холангит, холецистит, механическая желтуха, ретроградная холангиопанкреатография.

Введение

Основной региональный поток пациентов с различными неverifiedированными гепатитами традиционно направляется в Клиническую инфекционную больницу имени С.П. Боткина (Больница Боткина). Благодаря современным технологиям уже на уровне приемного покоя проводится дифференциальная диагностика и распределение потоков по отделениям соответствующего профиля.

Abstract

A clinical case of one of the most common parasitic diseases in the Russian Federation, opisthorchiasis, is presented. Today, opisthorchiasis and its associated complications are an urgent problem in medicine. Parasitic invasions are in fourth place in terms of damage to public health.

There is no specific clinical picture, and the predominance of latent forms makes it difficult to diagnose opisthorchiasis. Particular attention is paid to the issue of complications, the most significant of which are acute pancreatitis, purulent cholangitis, liver abscesses, perforation of the bile ducts with the development of bile peritonitis. In the chronic course of invasion, parasitism occurs in the host's hepatobiliary tract, production of toxic and immunogenic waste products, and disruption of cell metabolism, which is one of the factors contributing to the development of cancer of the bile ducts and pancreas.

The relevance of the problem of opisthorchiasis and its complications, combined with the complex and vulnerable diagnosis of this disease (clinical, laboratory, instrumental), demonstrate the importance of finding effective methods for its detection.

Key words: opisthorchiasis, *Opisthorchiidae*, helminthiasis, cholangitis, cholecystitis, obstructive jaundice, retrograde cholangiopancreatography.

В допандемийный период (2018 – 2019 гг.) новая площадка Больницы Боткина приняла 859 пациентов с симптомокомплексом желтухи. Из них группу вирусных гепатитов составили 429 человек (49,94%), гепатитов невирусного генеза — 294 человека (34,23%). Диагноз механической желтухи был установлен у 135 человек (15,72%), среди них 3 пациента (0,35%) с паразитарными инвазиями.

Клинический случай

Больная Я., 38 лет, поступила в стационар в экстренном порядке с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, выраженную слабость, фебрильную температуру, желтушность кожных покровов, сыпь в виде крапивницы на груди, на животе, на спине, на верхних и нижних конечностях (рис. 1), сопровождающуюся кожным зудом умеренной интенсивности, головную боль.



Рис. 1. Уртикарная сыпь — плоско приподнятые бледно-розовые волдыри

Из анамнеза установлено, что пациентка страдает хроническим холециститом, жировым гепатозом. Последнее обострение связывает с погрешностью в диете. За месяц до госпитализации посещала Уральский регион, где употребляла в пищу строганину. Через две недели появились резкие боли в животе, не купирующиеся спазмолитическими препаратами. В связи с этим пациентка обратилась за медицинской помощью.

При объективном осмотре — болезненность в правом подреберье. Нижний край печени по срединно-ключичной линии выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, при пальпации умеренно болезненный, эластичной консистенции, поверхность гладкая. Симптомы Грекова — Ортнера, Кера положительные. Селезенка не пальпируется.

Результаты проведенного обследования: клинический анализ крови — нарастание лейкоцитоза с $9,6 \times 10^9$ до $15,2 \times 10^9$ /л, эозинофилия до 18,1%, тромбоцитоз 440×10^9 , СОЭ — 35 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин 100,8 мкмоль/л, γ -глутамилтрансфераза 808 Ед/л, аланинаминотрансфераза 161,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 94,5 Ед/л, лактатдегидрогеназа 422 Ед/л, щелочная фосфатаза 364 Ед/л. Все маркеры гепатитов были отрицательные. Антитела к антигенам описторхисов Ig G — 0,195 КП не подтвердили наличие паразитарной инвазии.

При гастроскопии выявлена язва угла желудка (гистологическое исследование указало на хронический воспалительный процесс без признаков малигнизации), а также косвенные признаки би-

лиарной гипертензии в виде увеличения размеров большого дуоденального сосочка, провисания продольной складки и отсутствия поступления желчи на момент осмотра.

По данным УЗИ — признаки гепатомегалии. Умеренные диффузные изменения печени. Билиарная гипертензия (внутрипеченочные протоки расширены до 3,4 мм). Холедохозктазия (до 11,5 см). Холедохолитиаз (в интрапанкреатической части конкремент 11 мм). ЖКБ. Конкременты желчного пузыря. Утолщение стенки желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы (рис. 2).

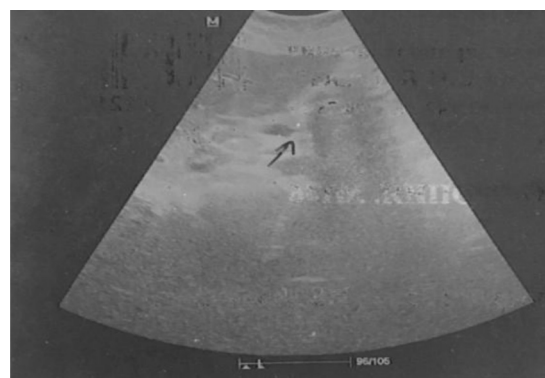


Рис. 2. Ультразвуковое исследование желчевыводящих путей. Холедохолитиаз

Учитывая результаты обследования, а также нарастающую клиническую картину холангита, было принято решение о выполнении ретроградной холангиографии. Полученные результаты соответствовали данным УЗИ — сохранялась билиарная гипертензия с максимальным расширением гепатикохоледоха до 15 мм и дефектом наполнения в интрапанкреатической части до 10 мм, неравномерное распределение контраста в желчном пузыре с множественными дефектами наполнения, свидетельствующими о наличии множественных конкрементов и протекающем воспалительном процессе (рис. 3). Выполнена типичная папиллосфинктеротомия, устье холедоха раскрылось с признаками хронического воспаления — гипертрофированными неоднородными ворсинками, пролабирующими в просвет. Произведена ревизия гепатикохоледоха корзинкой Дормиа, в двенадцатиперстную кишку низведена структура округлой формы, представляющая собой слепок биомассы диаметром до 1,0 см. После дополнительного промывания желчных протоков под давлением визуализировалось поступление из протоковой системы плоских ланцетовидных гельминтов размером 4 — 6 мм (рис. 4).

В просвете двенадцатиперстной кишки из устья рассеченного большого дуоденального сосочка определяется поступление описторхов.



Рис. 3. Холангиограмма. Ниже уровня конfluence округлый дефект заполнения

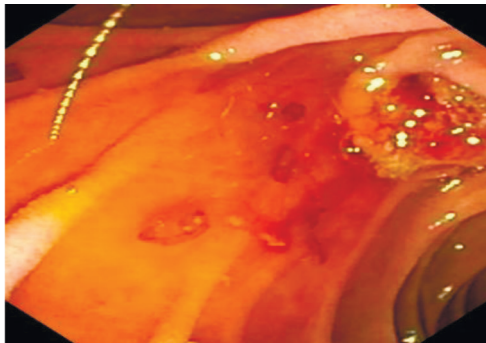


Рис. 4. Этап эндоскопической операции

Выполнен забор биоматериала для исследования, обнаружены гельминты *Opisthorchis felinus*.

При контрольной интраоперационной рентгеноскопии диаметр билиарных протоков сократился, дефектов заполнения не выявлено. Послеоперационный период гладкий, без осложнений, сопровождался комплексным лечением, направленным на элиминацию гельминтов — антипаразитарная (празиквантел), желчегонная и гепатопротективная (урсодезоксихолевая кислота в сочетании с минеральными водами и спазмолитики), сорбенты, симбиотики. Для купирования аллергических реакций, интоксикационного синдрома, связанных с дополнительным антигенным воздействием при гибели гельминтов, были назначены антигистаминные препараты (супрастин). Для лечения язвы желудка были назначены препараты из группы блокаторов протонной помпы.

Контроль эффективности дегельминтизации был проведен через 2 недели — выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия с забором желчи из гепатикохоледоха. Также при контрольном эндоскопическом обследовании обнаружено эффективное заживление язвенного дефекта в области угла желудка.

Через 3 недели от начала лечения при МРТ обследовании убедительных МР-данных за ЖКБ, холедохолитиаз не получено. Уменьшение в размерах желчного пузыря.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует многообразие клинических проявлений описторхоза. В условиях стационара диагноз основывается на основании клинического течения заболевания, эпидемиологического анамнеза и проведения овоскопии дуоденального содержимого.

Возможность развития хирургических осложнений описторхоза определяет важность своевременной дифференциальной диагностики.

Необходимо подчеркнуть, что санация от паразита далеко не всегда сопровождается клиническим выздоровлением: у лиц, страдавших описторхозом более 5 лет, жалобы и объективные изменения, имевшие место в период хронической фазы, сохраняются.

Вопрос о тактике лечения резидуальных форм описторхоза остается до сих пор нерешенным, важно динамическое наблюдение данной группы пациентов в условиях амбулаторного звена в связи с рисками развития онкопатологии (холангиокарциномы) [9–11].

Литература

- Аринжанов, А.Е. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение / А.Е. Аринжанов, А.Ю. Лядова // Территория науки. — 2016. — № 6. — С. 7–13.
- Бекиш, В.Я. Генотоксическое и цито-токсическое воздействия белковых соматических продуктов гельминтов на лимфоциты крови доноров *in vitro* / В.Я. Бекиш, А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 138, № 8. — С. 198–201.
- Бибик, О.И. Гельминтозы встречаются гораздо чаще чем принято об этом думать / О.И. Бибик, Д.В. Кирсанова, В.И. Барсукова // «Организм и среда жизни»: материалы 2 межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 205-летию со дня рождения К.Ф. Рулье. — Кемерово, 2019. — С. 9–17.
- Бибик, О.И. Описторхоз — актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) / О.И. Бибик // Российский паразитологический журнал. — 2020. — Т. 14, № 4. — С. 38–49.
- Кузнецова, В.Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста / В.Г. Кузнецова, Е.И. Краснова, Н.Г. Патурина // Лечащий врач. — 2013. — № 6. — С. 74–78. — URL: <https://www.lvtach.ru>
- Маркосьян, Н.С. Трудности диагностики острого описторхоза / Н.С. Маркосьян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 3.
- Митрофанова, Н.Н. Описторхоз: география распространения, заболеваемость, эпидемиология, диагностика, патогенез / Н.Н. Митрофанова, И.А. Морозов // Вестник Пензенского государственного университета. — 2019. — № 4 (28). — С. 53–60.
- Старостина, О.Ю. Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики описторхоза / О.Ю. Старостина, И.И. Панюшкина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — № 4. — С. 44–45.
- Тихонова, Е.П. Острый описторхоз: особенности течения, диагностика / Е.П. Тихонова // Ежедневник казанской медицинской школы. — 2017. — № 2 (16). — С. 17–20.

10. Чуйкова, К.И. Описторхоз : учебное пособие / К.И. Чуйкова [и др.]. — Изд-во СибГМУ, 2016 — 71 с.

11. Arinzhanov A. E., Lyadova A. Yu. *Territoriya nauki* [Science territory]. 2016, no. 6pp. 7-13.

References:

1. Arinzhanov, A. E. Opisthorchiasis: epidemiology, prevention, treatment / A. E. Arinzhanov, A. Y. Lyadova // *The territory of science*. — 2016. — No. 6. — pp. 7-13.

2. Bekish V.Ya., Durnev A.D. Genotoxic and cytotoxic effects of protein somatic products of helminths on blood lymphocytes of donors in vitro // *Bulletin of experimental biology and Medicine*. — 2004. — Vol. 138, No. 8. — pp. 198-201.

3. Bibik O. I., Kirsanova D. V., Barsukova V. I. Helminthiases occur much more often than it is customary to think about it // "The organism and the environment of life": materials of the 2nd interregional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of K. F. Steering wheel. Kemerovo, 2019. pp. 9-17.

4. Bibik O. I. Opisthorchiasis — an actual problem of health-care (review and analysis of the problem) // *Russian Parasitological Journal*. 2020. Vol. 14. No. 4. pp. 38-49.

5. Kuznetsova, V. G. Opisthorchiasis in the clinical practice of an infectious disease doctor / V. G. Kuznetsova, E. I. Krasnova, N. G. Paturina // *Attending physician*. — 2013. — No. 6. — pp. 74-78. — URL: <https://www.lvrach.ru>

6. Markosian N.S., Grosheva M.Yu., Mikhailova I.N., Alferina E.N., Sermyagina V.S. Difficulties in diagnosing acute opisthorchiasis // *Modern problems of science and education*. — 2021. — № 3;

7. Mitrofanova, N. N. Opisthorchiasis: geography of distribution, morbidity, epidemiology, diagnosis, pathogenesis / N. N. Mitrofanova, I. A. Morozov // *Bulletin of the Penza State University*. — 2019. — № 4 (28). — Pp. 53-60.

8. Starostina O.Yu., Panyushkina I.I. Comparative characteristics of methods of laboratory diagnostics of opisthorchiasis // *Clinical laboratory diagnostics*. 2014. No. 4. pp. 44-45.

9. Tikhonova, E. P. Acute opisthorchiasis: features of the course, diagnosis / E. P. Tikhonova // *Diary of the Kazan medical school*. — 2017. — № 2 (16). — Pp. 17-20.

10. K.I. Chuikova, V.L. Yakimov, Yu.V. Minakova, E.I. Petrova, O.A. Popova. — *Opisthorchiasis: textbook* / SibSMU Publishing House, 2016 — 71 p. ISBN 978-5-98591-120-6

11. Arinzhanov A. E., Lyadova A. Yu. *Territoriya nauki* [Science territory]. 2016, no. 6, pp. 7-13.

Авторский коллектив:

Аксенова Татьяна Евгеньевна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)409-79-43, e-mail: taaksonova@yandex.ru

Александрова Юлия Анатольевна — заведующая отделением эндоскопии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)409-79-44, e-mail: aleksjuan@mail.ru

Авдошина Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)246-06-31, e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru,

Ткачев Сергей Николаевич — врач-хирург хирургического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)246-06-32, e-mail: tsn00888@mail.ru

Медведев Константин Валерьевич — руководитель хирургической службы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)246-06-32, e-mail: meddoc76@yandex.ru

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. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, 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 neimunnykh 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 kishechnykh 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: Guerri A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).